

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

175567

SIÇANLARDA AMFETAMİN İLE OLUŞAN
DAVRANIŞ DEĞİŞİKLİKLERİ ÜZERİNE
LİTYUM Klorür'ÜN ETKİLERİ

FARMAKOLOJİ PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Dr. Türkiz VERİMER

ANKARA, 1976

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

SIÇANLARDA AMFETAMİN İLE OLUŞAN
DAVRANIŞ DEĞİŞİKLİKLERİ ÜZERİNE
LİTYUM Klorür'ÜN ETKİLERİ

FARMAKOLOJİ PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Dr. Türkiz VERİMER

Ö N S Ö Z

Tüm çalışmalarımnda değerli desteğini gördüğüm Sayın hocam Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp'e, tezin hazırlanmasında büyük katkısı olan Sayın Doç. Dr. İ. Hakkı Ayhan'a, gerekli deney hayvanı ve ilaçların sağlanmasında kolaylık gösteren Sayın Doç. Dr. Azmi Arı'ya, yetişmemde emeği geçen tüm hocalarımna, bana her zaman yardımcı olan eşime ve arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1-10
ARAÇ, GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	11-19
BULGULAR.....	20-37
TARTIŞMA.....	38-44
ÖZET ve KAYNAKLAR.....	45-53

G İ R İ Ő

Lityum tek deęerli bir katyondur. Sodyum, potasyum, rubidyum, sezyum ve fransiyum ile birlikte alkali metaller grubunu oluřtururlar. Elektronlarının dūzeni ve çekirdek üzerindeki (+) yūkūn yūksek yoęunluęu nedeniyle serbest olarak bulunmaz, doęada madenlerle karıřık olarak veya çok kūçük miktarlarda maden suları, deniz suyu, deniz ũrūnleri ve hayvan dokularında bulunur. İnsan organizmasında doęal olarak bulunan lityum'un fizyolojik rolū henūz anlařılamamıřtır (Schou, 1970).

İlk defa 1949 da Cade, manik durumlarda lityum'un faydalı olabileceęini űnermiřti. Daha sonra bu konuda yapılan yoęun arařtırmalarla lityum'un akut manik durumların tedavisinde ve tekrarlayan manik-depressif psikozlara karřı koruyucu olarak etkili olduęu gűsterilmiřtir (Baastrup ve Schou, 1967; Schou ve ark., 1971). Bundan

başka tekrarlayan şizoaffektif bozukluklarda (Davies ve Fann, 1971), bazı depresyon vakalarında (Fieve ve ark.,1968; Goodwin ve ark.,1972; Mendels ve ark.,1972), periyodik patolojik agresif bozukluklarda, tirotoksikozda ve radyoaktif iyod ile birlikte tiroid kanserlerinde faydalı olabileceğine ait bazı kanıtların varlığından söz edilmektedir (Schou, 1976).

Lityum yalnız ağız yolundan, çeşitli lityum tuzları şeklinde kullanılır. En çok kullanılan tuzu, karbonat tuzudur. Mide-barsak kanalından süratle absorbe edilir. Vücutta metabolize olmaz ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Dağılım hacmi, total vücut suyu ile aynıdır. Fakat bu dağılım her yerde eşit değildir. Lityum konsantrasyonu bazı dokularda serum konsantrasyonundan daha yüksek, bazılarında ise daha düşüktür. Lityum'un beyindeki konsantrasyonu serum konsantrasyonu kadardır. Buna karşılık beyin-omurilik sıvısı (BOS) konsantrasyonu bunun 1:4 üdür. Beynin çeşitli bölgeleri arasında konsantrasyon farkı ise azdır (Schou, 1976). Tiroid bezindeki lityum konsantrasyonu, serum konsantrasyonunun 2-5 katına ulaşabilir. Lityum tiroid bezinde hücre dışında yerleşme gösterir.

Lityum'un sinir ve kas hücrelerinden aktif sodyum pompası ile atıldığı sanılmaktadır. Genel olarak eritrositler içinde taşınır. Eritrosit lityum konsantrasyonunun

veya eritrosit:serum konsantrasyon oranının affektif hastalıkların tedavisi veya klinik gidiş ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Schou, 1976).

Lityum'un hemen tamamı böbrekler yoluyla itrah edilir. Bundan başka balgam, ter ve feçesle eser miktarlarda atılabilir. Genel olarak renal lityum klirensi 15-25 ml/dk kadardır. Klirens yaşlı hastalarda daha az, çocuk ve gençlerde ise daha fazladır (Davies ve Fann, 1971). Sodyum dengesi, lityum klirensinde önemli bir rol oynar. Şiddetli sodyum yetersizliklerinde klirens azalır.

Lityum'un manik ve hipomanik eksitasyonlarda etkisi oldukça spesifiktir. Diğer nedenlerle oluşan eksitasyon durumlarında etkisiz kalmaktadır. Manik hastalarda etkinin başlaması genellikle yavaştır ve 7 güne kadar tam bir iyilik görülmemektedir. Hastalar kendilerini frenlenmiş hissedebilirler fakat letarjik değildirler. Birçok hasta için optimum lityum serum konsantrasyonu 0.7-1.3 meq/l'tir (Schou ve ark., 1971).

Lityum'un davranış üzerine etkileri deney hayvanlarında da incelenmiştir. Bazı araştırmacılar akut (Syme ve Syme, 1973) ve kronik (Perez-Cruet ve ark., 1971; Smith ve Smith, 1973) olarak uygulanan lityum'un sıçanlarda spontan motor aktiviteyi azalttığını saptamışlar, buna karşı-

lık diğer bazı araştırıcılar spontan motor aktivitede değişiklik gözleyememişlerdir (Furukawa, 1975; Segawa ve Nakano, 1974). Carroll ve Sharp (1971) da farelerde kronik lityum'un sedasyona sebep olmadığını bildirmişlerdir.

Lityum alan sıçanların open-field'deki davranışlarını gözleyen Smith (1975), arka ayakları üzerinde yukarı doğru kalkma şeklindeki vertikal aktivitelerinin azalma eğilimi gösterdiğini fakat yürüme ve dolaşma şeklindeki horizontal aktivitelerinin ise azaldığını açıklamıştır. Ancak bu konuda çalışan diğer araştırıcılar, lityum almış sıçanlarda vertikal aktivite azalması olduğunu buna karşılık horizontal aktivitelerinde değişme olmadığını bildirmişlerdir (Johnson, 1972 a; Johnson, 1972 b; Johnson ve Wormington, 1972).

Affektif bozukluklarda biyojen aminlerin önemli bir rolü olduğuna ait hipotezler (Bunney ve ark.,1965; Coppen, 1967; Schildkraut, 1965), bu bozukluklarda faydalı bir ilaç olan lityum'un beyin aminleri üzerine etkilerinin araştırılmasına neden olmuştur.

Mani tedavisinde lityum tuzlarının etki mekanizması santral adrenerjik reseptörlerde norepinefrin (NE) konsantrasyonunu azaltma yeteneğine bağlanmaktadır (Komiskey ve Buckner, 1974). Bu hipoteze uygun olarak bazı araştırıcı-

lar tarafından akut lityum tedavisinin beyin dokusunda NE turnover hızında ve NE'in deamine metabolitlerinde artmaya sebep olduğu saptanmıştır (Corrodi ve ark.,1967; Greenspan ve ark.,1970; Ozawa ve ark.,1975; Schildkraut ve ark.,1966; Schildkraut ve ark.,1969; Stern ve ark.,1969). Ayrıca lityum ile tedavi görmüş sıçanlardan izole edilen sinaptozomların daha fazla NE uptake (Geri alınım)'i yaptıkları bildirilmiştir (Colburn ve ark.,1967; Komiskey ve Buckner, 1974). Katz ve arkadaşları (1968) da, beyin dilimlerinden elektriksel olarak uyarılan NE salıverilmesinin lityum tarafından azaltıldığını göstermişlerdir. Schubert (1973) ise araştırmalarının sonucunda, lityum'un NE turnover ve metabolizması üzerine etkisi olmadığını bildirmiştir.

Bir diğer nörotransmitter olan dopamin (DA)'in de lityum ile etkilenişi incelenmiştir. Bazı araştırmacılar akut lityum tedavisinin beyin DA seviyelerini değiştirmedini saptamışlardır (Friedman ve Gershon, 1973; Ozawa ve ark.,1975). Kronik lityum uygulamasının bazı çalışmalarında DA seviyelerini etkilemediği (Ho ve ark.,1970; Schubert, 1973) buna karşılık Friedman ve Gershon (1973)'un çalışmalarında ise DA seviyelerinin lityum tarafından azaltıldığı bildirilmiştir.

Affektif bozuklukların patogeneğinde indol metabolizmasındaki değişikliklerin rolü olabileceği hipotezi (Coppen, 1967), araştırıcıları lityum'un beyin serotonin (5-HT) metabolizması üzerine etkilerinin araştırılmasına yöneltmiştir. Lityum tedavisinden sonra bazı araştırıcılar 5-HT'in sentez hızında artma olduğunu ileri sürmüģlerdir (Grahame-Smith ve Green, 1974; Iwata ve ark.,1974; Perez-Cruet ve ark.,1971; Poitou ve ark.,1974; Schubert, 1973; Sheard ve Aghajanian, 1970). Bununla beraber diğer bazı araştırıcılar lityum'un beyin 5-HT seviyeleri üzerine etki etmediğini saptamışlardır (Bliss ve Ailion, 1970; Ozawa ve ark.,1975; Segawa ve Nakano, 1974). Corrodi ve arkadaşları (1969), kronik lityum tedavisinin triptofan hidroksilaz inhibisyonu nedeniyle oluşan 5-HT kaybolma hızında azalma yaptığını, Ho ve arkadaşları (1970) ise lityum'un hipotalamusta 5-HT turnover'ında azalma yaptığını bildirdiler. Katz ve arkadaşları (1968) da, beyin dilimlerinden elektriksel olarak uyarılan 5-HT salıverilmesinin lityum ile azaldığını göstermişlerdir.

Affektif hastalıkların patogeneğinde daha az üzerinde durulmakla beraber, asetilkolin (ACh) üzerine lityum'un etkilerine ait bazı çalışmalar da yapılmıştır. Simpson (1974), sıçan beyninde lityum'un asetilkolin esterase ak-

tivitesini değiştirmediğini göstermiştir. Krell ve Goldberg (1973), ancak yüksek doz akut lityum uygulamasının fare beyinde ACh miktarını azalttığını, kronik tedavinin ise etkisiz olduğunu bildirmiştir. Ronai ve Vizi (1975), kronik lityum tedavisi sonucu sıçanlarda medulla oblongata+pons+mezensefalonda ACh miktarının azaldığını bulmuşlar fakat korteks, striatum, talamus ve serebellum'da değişiklik bulamamışlardır. Yine aynı araştırıcılar (1972) bir başka çalışmalarında lityum'un sıçan serebral korteks dilimlerinde ACh sentezini inhibe ettiğini, ancak uygulanan dozun çok yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Lityum'un glutamik asid ve GABA zerine olan etkileri de araştırılan konular arasındadır. DeFeudis ve Delgado (1970), yüksek doz lityum'un fare beyinde glutamat konsantrasyonunda hafif bir azalmaya yol açtığını bulmuşlardır. Rees (1972) ise lityum'un tedavide kullanılan konsantrasyon sınırları içinde sıçanlarda glutamat-GABA enzim sistemine etkisiz olduğunu açıklamışlardır. Gottesfeld (1976), lityum'un sıçan beyin glutamik asid ve GABA seviyelerini etkilemediğini, ancak glutamik asid konsantrasyonunun amigdala ve hipotalamusta; GABA'nın ise sadece hipotalamusta arttığını tesbit etmiştir. Çeşitli araştırmalarla nöronal dokular tarafından GABA uptake'inin lityum

ile etkilenmediği veya inhibe edildiği; lityum'un beyin dilimlerinden elektriksel olarak uyarılan GABA ve glutamik asid salıverilmesini azalttığı gösterilmiştir (Gottesfeld, 1976).

Lityum'un etki mekanizmasını açıklığa kavuşturmak amacı ile uygulanan yöntemler arasında, çeşitli ilaçlarla oluşturulan davranış değişikliklerinin lityum ile etkilenişi de yer almaktadır. Matussek ve Linsmayer (1968), lityum'un sıçanlarda desmetilimipramin+Ro 4-1284 ile oluşturulan motor aktivite artışını azalttığını gösterdiler. Grahame-Smith ve Green (1974), daha önce lityum almış sıçanlarda monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonundan sonra aktivite artışı gözlemişler ve bunun p-klorofenilalanin ile inhibe olduğunu bildirmişlerdir. Judd ve arkadaşları (1975), lityum+MAO inhibisyonu ile oluşan aktivite artışının alfametil p-tirozin ile inhibe olduğunu saptamışlardır. Davies ve arkadaşları (1974) ise farelerde deksamfetamin+klordiyazepoksid karışımı ile oluşan aktivite artışının lityum ile bloke edildiğini açıklamışlar ve bu sonuçları U'Prichard ve arkadaşları (1972) tarafından doğrulanmıştır. Carroll ve Sharp (1971), farelerde morfin ile oluşturulan aktivite artışının kronik lityum ile inhibe olduğunu bildirmişler, Sanghvi ve Gershon (1973) ise aynı deney

koşullarında böyle bir etki gözlemediklerini açıklamışlardır. Ozawa ve arkadaşları (1975), nialamid+L-DOPA veya klonidin ile oluşturulan agresif davranışın lityum ile arttırıldığını bildirmişlerdir. Miyauchi ve Sugawara (1974) da bunu doğrulamış, ayrıca apomorfin ile oluşturulan aktivite artışında lityum ile artabileceğini ileri sürmüşlerdir. Lal ve Sourkes (1972), kronik lityum'un yüksek doz amfetamin ile oluşan stereotipik davranış üzerine etkisiz olduğunu bildirmişler, buna karşılık Matussek ve Linsmayer (1968) lityum ile amfetamin stereotipisinin şiddetlendiğini gözlemişlerdir.

Amfetamin ve benzeri bileşikler ile oluşturulan motor aktivite artışı üzerine lityum'un etkileri konusunda yapılan çalışmalardan alınan sonuçlar da çelişkili olup, bazı araştırmalarda lityum'un amfetamine bağlı aktivite artışını önlediği (Furukawa, 1975), bazılarında ise önleyemediği (Davies ve ark., 1974; Matussek ve Linsmayer, 1968; U'Prichard ve ark., 1972) veya arttırdığı (Syme ve Syme, 1973 de zikr.) bildirilmektedir.

Amfetamin'in oluşturduğu davranış değişikliklerinden birisi de şartlı sakinme cevapları üzerine olan etkisidir. Bilindiği gibi amfetamin şartlı sakinme eğitimini hızlandırmaktadır (McGaugh, 1973). Ancak bu hızlandırma yalnız-

ca amfetamin'in motor aktivite arttırıcı etkisine bağlanmamaktadır (Seliger, 1975). Beyin monoaminlerinin bu etkide rolü olması olasılığı üzerinde durulmaktadır (McGaugh, 1973).

Lityum'un şartlı sakinme cevaplarını olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmüştür (Johnson, 1976), ancak amfetaminle hızlandırılan cevaplar üzerine olan etkilerine ait çalışmalara rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, akut ve kronik olarak uygulanan lityum'un, farklı dozlarda amfetamin ile oluşturulan motor aktivite artışı ve stereotipik davranış üzerine etkilerini araştırmaktır. Ayrıca amfetamin ile arttırılan şartlı sakinme cevaplarının, akut lityum ile etkilenişi de incelenmiştir.

ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada deneyler üç bölümde yapıldı. Birinci bölümde küçük dozlarda d-amfetamin sülfat ile oluşturulan aktivite artışı üzerine akut ve kronik lityum klorür'ün etkileri; ikinci bölümde büyük dozlarda d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine akut ve kronik lityum klorür'ün etkileri incelenmiştir. Üçüncü bölüm ise lityum klorür'ün, d,l-amfetamin sülfat ile arttırılmış olan şartlı sakinme cevapları üzerine olan etkilerini kapsamaktadır.

1) Motor aktivite deneyleri:

Motor aktivite deneylerinde 140-300 gr. ağırlığında erkek sıçanlar kullanıldı. Her kafeste 10 sıçan bulunacak şekilde kafeslere yerleştirildiler. İstedikleri kadar yem ve su almalarına izin verildi.

Deneyler sabah saat 9:00-12:00 arası yapıldı. Laboratuvar ısı 21-24° C arasında tutuldu. Motor aktivite ölçümleri için "Ugo Basile Activity Cage-7401" kullanıldı. Aktivite kafesi 35x23x20 cm. büyüklüğünde olup tabanı paslanmaz çelik çubuklarla döşelidir. Hayvan bu çubuklarda dolaştıkça devre kapanmakta ve numaratorde sayı olarak yazılmaktadır. Numarator her 6 dakikada bir kez toplam aktiviteyi özel kağıdına basmaktadır.

Tüm deneylerde ilaçlar 1 mg/kg hacim içinde i.p. yolla verildi. Sıçanlar ilacın verilmesinden hemen sonra aktivite kafesi içine konuldu. Bu yeni ortama alışmaları için 12 dakikalık bir alışma süresi bırakıldı. Bundan sonra aktivite ölçümlerine başlandı. Sıçanlar aktivite kafesi içinde 1 saat tutuldular ve bu süre içinde her 6 dakikalık aktiviteleri yazdırıldı.

d-Amfetamin sülfat ile oluşturulan aktivite artışı üzerine lityum klorür'ün etkileri iki bölümde incelenmiştir. Birinci bölümde akut olarak verilen lityum klorür'ün, ikinci bölümde ise kronik olarak uygulanan lityum klorür'ün

artmış olan aktiviteyi hangi yönde etkilediği araştırılmıştır.

a) Akut deneyler:

Akut deneyler herbiri 10 sıçandan oluşan 6 grup sıçan üzerinde yapılmıştır. 1. grup sıçanlara 1 ml/kg hacimde % 0.9 NaCl; 2. grup sıçanlara 2.5 mg/kg dozunda d-amfetamin sülfat ve 3. grup sıçanlara da 5 mg/kg dozunda d-amfetamin sülfat verilmiştir. Bu ilk 3 grup, kontrol grupları oluşturmaktaydı. 4. grup sıçanlar % 0.9 NaCl ile birlikte 100 mg/kg akut lityum klorür aldılar. 5. ve 6. gruplara ise 100 mg/kg akut lityum klorür ile birlikte sırasıyla 2.5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarda d-amfetamin sülfat verildi.

b) Kronik deneyler:

Kronik deneylerde sıçanlara 7 gün süreyle sabah ve öğleden sonra olmak üzere i. p. olarak toplam günde 100 mg/kg lityum klorür verildi. Bu yöntemle kronik lityum klorür verilmiş sıçanlar 8. gün deneye alındılar.

Kronik deneyler herbiri 10 sıçandan oluşan 3 grup sıçan üzerinde yapıldı. 1. grup sıçanlar 1 ml/kg hacimde % 0.9 NaCl aldılar. 2. ve 3. grup sıçanlara ise sırasıyla 2.5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat verildi.

11) Stereotipi deneyleri:

Stereotipi deneylerinde 140-300 gr. ağırlığında erkek sıçanlar kullanıldı. Her kafeste 10 sıçan bulunacak şekilde kafeslere yerleştirildiler. İstedikleri kadar yem ve su almalarına izin verildi.

Deneyler öğleden sonra 14:00-17:00 arası yapıldı. Laboratuvar ısı 21-24° C arasında tutuldu. Stereotipik davranış daha önce özelliklerinden söz edilen aktivite kafesi içinde gözlemlendi. Bu kafesin üzerine 45° eğimli bir ayna kondu ve böylece hayvanların davranışları ayna aracılığı ile gözlenmiş oluyordu.

Amfetamin ile oluşturulan stereotipik davranışın şiddeti, Costall ve Naylor (1972) tarafından tanımlanan metoda uygun olarak, aşağıdaki şekilde değerlendirildi:

<u>Puan</u>	<u>Stereotipik davranışın tanımı</u>
0	Normal (Hayvanlar, % 0.9 NaCl verilenlerle aynı).
1	Devamlı olmayan koklama ve sabit eksploratuvar aktivite.
2	Devamlı koklama ve boyun hareketleri, periyodik eksploratuvar aktivite.
3	Devamlı koklama ve boyun hareketleri, devamlı olmayan yalama ve ısırma, çok az lokomotor aktivite.

4

Hiç lokomotor aktivite olmaksızın devamlı yalama ve ısırma.

Tüm deneylerde ilaçlar 1 ml/kg hacim içinde i.p. yolla verildi. Sıçanlar ilacın verilmesinden hemen sonra gözlem kafesine konuldular. Stereotipi gözlemlerine sıçanların kafese konulmasından 10 dakika sonra başlandı. Her sıçan 10-20, 25-35, 40-50 ve 55-65. dakikalar arasında stereotipik davranışları bakımından puanlandılar.

d-Amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine lityum klorür'ün etkileri iki bölümde incelenmiştir. Birinci bölümde akut olarak verilen lityum klorür'ün; ikinci bölümde ise kronik olarak uygulanan lityum klorür'ün stereotipik davranışı hangi yönde etkilediği araştırılmıştır.

a) Akut deneyler:

Akut deneylerde, herbiri 6 sıçandan oluşan 1. ve 2. grup sıçanlara sırasıyla 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat verildi. Bu ilk iki grup kontrol grupları oluşturmaktaydı.

10 sıçandan oluşan 3. grup, 100 mg/kg akut lityum klorür ile birlikte 10 mg/kg d-amfetamin sülfat; yine 10 sıçandan oluşan 4. grup sıçanlar ise 100 mg/kg akut lityum klorür ile birlikte 20 mg/kg d-amfetamin sülfat aldılar.

b) Kronik deneyler:

Kronik deneylerde sıçanlara 7 gün süreyle sabah ve öğleden sonra olmak üzere i.p. yolla toplam günde 100 mg/kg lityum klorür verildi. Bu yöntemle kronik lityum klorür verilmiş sıçanlar 8. gün deneye alındılar.

Kronik deneyler her biri 10 sıçandan oluşan iki grup sıçan üzerinde yapıldı. 1. grup sıçanlara 10 mg/kg ve 2. grup sıçanlara da 20 mg/kg d-amfetamin sülfat verildi.

III) Şartlı sakınma deneyleri:

Şartlı sakınma deneylerinde 140-300 gr. ağırlığında dişi sıçanlar kullanıldı. Her kafeste 5 sıçan bulunacak şekilde kafeslere yerleştirildiler. İstedikleri kadar yem ve su almalarına izin verildi. Deneyler öğleden sonra 14:00-17:00 arası yapıldı. Laboratuvar ısısı 21-24° C arasında tutuldu.

Şartlı sakınma deneyleri "Ugo Basile Automatic Reflex Conditioner-7501" de yapıldı. Bu araç iki kısımdan oluşmaktadır:

1) Şartlandırma kafesi (Shuttle-box): 48x21x21 cm. iç boyutlarda, ortasından bir kapı ile birleştirilmiş iki odadan ibaret kafes kısmıdır. Kafesin tabanı paslanmaz çelik çubuklarla döşelidir. Bu taban iki odayı birbirinden

ayıran doğru boyunca, "tahtarevalli" şeklinde hareketlere sahiptir. Bu çubuklara şiddeti ayarlanabilir şekilde elektrik şoku uygulanabilir.

Kafesin tavanı şeffaf pleksiglas ile örtülmüş olup iki odayı birbirinden ayıran doğru üzerinde 30 W gücünde bir ışık kaynağı (ampul) bulunmaktadır. Arka duvarda ise şiddeti ayarlanabilir bir ses kaynağı (düdük) vardır.

2) Yazdırıcı kısım: Burada ışık ve ses şeklindeki uyaranların süresi ve eğer almış ise aldığı elektrik şokunun süresi ve sayısı otomatik olarak yazdırılmaktadır.

Bu deneylerde esas olarak deney hayvanlarına şoktan sakınma öğretilmekte ve bu amacı sağlayacak şekilde şartlandırılmaktadır. Şöyle ki; Önce hayvana bir şartlı uyaran (conditioned stimulus) uygulanmakta ve bunu bir şartsız uyaran (unconditioned stimulus) olan ceza uyarısını, örneğin elektrik şoku izlemektedir. Herbir şartlı ve şartsız uyaran çifti bir sınımayı teşkil etmekte olup bu sınımalar birbiri ardından uygulandığında hayvan bir süre sonra şartlı uyaran verildiğinde bunu ceza uyarısının izleyeceğini öğrenmekte ve henüz ceza uyarısını gelmeden bulunduğu odayı terketmektedir. Bu cevap şartlı

sakinma cevabıdır (avoidance response). Eğer hayvan şartlı uyaran esnasında diğer odaya kaçmazsa tabii ki ceza uyarını ile kaçacaktır. Ceza ile oluşturulan bu cevap ise kaçma cevabıdır (escape response).

Bizim deneylerimizde şartlı uyaran olarak ses ve ışık (1 Ü.), şartsız uyaran olarak elektrik şoku (2.5 Ü.) kullanılmıştır. Deneylerde 1 sinama içinde 3 saniye süre ile şartlı uyaran ve hemen arkasından 3 saniye süre ile şartsız uyaran verilmiş, herbir sinama arasında 15 saniyelik bir ara bırakılmıştır. Hayvanlar ilacın verilmesinden hemen sonra kafes içine yerleştirilmiş ve yukarıda tanımladığımız şekildeki sinamalar ile her sıçana 30 sinamalık 3 dönem uygulanmıştır. Deney sonunda her hayvanın sakınma cevabı veya kaçma cevabı için geçen süreler yani toplam bekleme süresi ve sakınma cevaplarının yüzdesi (% sakınma) hesaplanmıştır.

Şartlı sakınma deneyleri 4 grup sıçan üzerinde yapıldı. İlaçlar 1 ml/kg hacim içinde i.p. yolla verildi. 7 sıçandan oluşan 1. grup sıçanlar 1 ml/kg hacimde % 0.9 NaCl aldılar. 5 sıçandan oluşan 2. grup hayvanlara ise 100 mg/kg lityum klorür verildi. 5 sıçandan oluşan 3. grup sıçanlara 1 mg/kg dozunda d,l-amfetamin sülfat ve yine aynı sayıda sıçandan oluşan 4. grup sıçanlara da 1 mg/kg

d,l-amfetamin sülfaat ile birlikte 100 mg/kg lityum klorür verildi.

İstatistiksel değerlendirme:

Deneylerden elde edilen sonuçların ve gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak değerlendirilmesi, "Student'ın t testi" ile yapıldı.

B U L G U L A R

1. Motor aktivite ile ilgili bulgular:

a) Kontrol deneyler:

Tablo:1 ve Tablo:2 de sıçanlara i.p. yoldan verilen % 0.9 NaCl, 2.5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat'ın motor aktivite üzerine olan etkileri görülmektedir. 2.5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat alan gruplardaki motor aktivite, % 0.9 NaCl alan gruba göre ileri derecede artmaktadır.

b) Akut lityum klorür'ün sıçanlarda spontan motor aktivite üzerine olan etkileri:

Tablo:3 ün incelenmesinde görüleceği gibi 100 mg/kg akut lityum klorür ile birlikte % 0.9 NaCl alan gruptaki spontan motor aktivite, % 0.9 NaCl alan gruba göre baştan itibaren artmaktadır. Bu artma 18. dakikada istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmakta ve gözlem süresi sonunda kontrol değerlere yaklaşmaktadır.

c) Akut lityum klorür'ün sıçanlarda d-amfetamin sülfat ile oluşturulan motor aktivite artışı üzerine olan etkileri:

Tablo:4 ve Tablo:5 de sıçanlarda 2.5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat ile oluşturulan motor aktivite artışı üzerine, 100 mg/kg akut lityum klorür'ün etkileri görülmektedir.

100 mg/kg akut lityum klorür ile birlikte 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat alan sıçanlarda, 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat alan sıçanlara göre daha fazla aktivite artışı meydana gelmiş ise de; iki grup arasındaki farklılık ancak gözlem süresinin sonlarına doğru istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo:4).

100 mg/kg akut lityum klorür ile birlikte 5 mg/kg d-amfetamin sülfat alan grup ile 5 mg/kg d-amfetamin sülfat alan grup arasında motor aktivite artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo:5)

d) Kronik lityum klorür'ün sıçanlarda spontan motor aktivite üzerine olan etkileri:

Tablo:6 nın incelenmesinde görüleceği gibi, kronik lityum klorür ile birlikte % 0.9 NaCl alan gruptaki spontan motor aktivite, % 0.9 NaCl alan gruba göre daha fazladır. İki grup arasındaki bu farklılık her ne kadar sadece gözlem süresinin ortalarında istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmakta ise de; 60 dakikalık toplam aktiviteler incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülecektir.

e) Kronik lityum klorür'ün sıçanlarda d-amfetamin sülfat ile oluşturulan motor aktivite artışı üzerine olan etkileri:

Tablo:7 ve Tablo:8 de sıçanlarda 2.5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat ile oluşturulan motor aktivite artışı üzerine kronik lityum klorür'ün etkileri görülmektedir.

2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat ile oluşturulan motor aktivite artışı, kronik lityum tarafından baştan itibaren arttırılmaktadır. İki grup arasındaki bu farklılık

24. dakikadan gözlem süresinin sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde devam etmektedir. İki grubun 60 dakikalık toplam aktiviteleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (Tablo:7).

Kronik lityum klorür ile birlikte 5 mg/kg d-amfetamin sülfat alan grup ile 5 mg/kg d-amfetamin sülfat alan grup arasında motor aktivite artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Tablo:8).

Sonuç olarak, gerek akut gerekse kronik lityum klorür tedavisi görmüş sıçanlarda 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat ile oluşturulan motor aktivite arttırıcı etkinin şiddet ve süresi arttırılmaktadır. Ayrıca akut ve kronik lityum klorür uygulanan sıçanlarda spontan motor aktivitede de bir artma saptanmıştır.

11) Stereotipik davranış ile ilgili bulgular:

a) Kontrol deneyler:

Şekil:1 de görüldüğü gibi, 10 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın oluşturduğu stereotipik davranış ilacın verilmesinden sonra 40-50. dakikalar arasında zirveye ulaşmaktadır. 20 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın oluşturduğu stereotipik davranış ise daha erken olarak 25-35. dakikalar arasında zirveye ulaşmıştır.

b) Akut lityum klorür'ün sıçanlarda d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine olan etkileri:

10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine 100 mg/kg akut lityum klorür'ün incelenen zaman aralıklarında azaltıcı bir etkisi saptanamamıştır (Şekil:1).

c) Kronik lityum klorür'ün sıçanlarda d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine olan etkileri:

10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine kronik lityum klorür'ün incelenen zaman aralıklarında azaltıcı bir etkisi saptanamamıştır (Şekil:1).

Sonuç olarak, gerek 10 mg/kg ve gerekse 20 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine, 100 mg/kg akut lityum klorür ve kronik lityum klorür tedavisinin incelenen zaman aralıklarında azaltıcı bir etkisi olmadığı söylenebilir.

111) Şartlı sakinma cevapları ile ilgili bulgular:

a) d,l-amfetamin sülfat'ın şartlı sakinma cevapları üzerine olan etkileri:

Şekil:2 nin incelenmesinde görüldüğü gibi, 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat, % 0.9 NaCl alan gruba göre, her üç 30 sinamalık dönemde şartlı sakinma cevaplarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmaktadır. Buna paralel olarak toplam bekleme süreleri de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalmaktadır (Şekil:3).

b) Lityum klorür'ün şartlı sakinma cevapları ve d,l-amfetamin sülfat ile arttırılmış olan sakinma cevapları üzerine olan etkileri:

100 mg/kg lityum klorür tek başına verildiğinde, % 0.9 NaCl alan gruba göre farklı bir cevap oluşturmamıştır (Şekil:2). Toplam bekleme süreleri de her iki grupta farklı değildir (Şekil:3).

1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat ile birlikte 100 mg/kg lityum klorür alan grupta ise lityum'un amfetamin ile oluşturulan şartlı sakinma cevapları artışını potansiyalize ettiği görülmüştür (Şekil:2). Buna paralel olarak iki tedavi grubu arasında toplam bekleme sürelerinin de, lityum alan grupta daha fazla kısaldığı saptanmıştır (Şekil:3).

Sonuç olarak, 100 mg/kg lityum klorür'ün şartlı sakınma cevapları üzerine bir etkisi olmadığı, buna karşılık 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat ile artmış olan şartlı sakınma cevaplarını daha da arttırdığı söylenebilir.

Gözlem süresi (Dakika)	Ortalama motor aktivite \pm S.H.	
	% 0.9 NaCl (n=10)	2.5 mg/kg d-amf. (n=10)
0-6	44.5 \pm 17.23	167.1 \pm 39.56
6-12	40.7 \pm 20.06	197.3 \pm 43.33
12-18	28.6 \pm 9.70	187.6 \pm 43.98
18-24	21.8 \pm 5.33	175.9 \pm 32.48
24-30	20.1 \pm 4.89	173.9 \pm 30.77
30-36	9.9 \pm 3.53	178.6 \pm 37.79
36-42	6.4 \pm 2.55	137.1 \pm 25.50
42-48	11.8 \pm 7.88	113.3 \pm 26.08
48-54	9.1 \pm 4.78	86.3 \pm 21.08
54-60	11.5 \pm 5.18	76.7 \pm 22.19
60 dakikalık toplam aktivite	204.4 \pm 64.18	1491.1 \pm 276.35 (p<0.0005)

Tablo:1

Sıçanlarda % 0.9 NaCl'ün ve 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın motor aktivite üzerine olan etkileri.

Gözlem süresi (Dakika)	Ortalama motor aktivite \pm S.H.	
	% 0.9 NaCl (n=10)	5 mg/kg d-amf. (n=10)
0-6	44.5 \pm 17.23	247.9 \pm 46.80
6-12	40.7 \pm 20.06	238.2 \pm 57.62
12-18	28.6 \pm 9.70	262.6 \pm 52.01
18-24	21.8 \pm 5.33	263.1 \pm 31.69
24-30	20.1 \pm 4.89	268.4 \pm 50.54
30-36	9.9 \pm 3.53	271.3 \pm 73.99
36-42	6.4 \pm 2.55	314.1 \pm 64.63
42-48	11.8 \pm 7.88	277.3 \pm 40.92
48-54	9.1 \pm 4.78	436.1 \pm 113.35
54-60	11.5 \pm 5.18	361.1 \pm 74.21
60 dakikalık toplam aktivite	204.4 \pm 64.18	2992.4 \pm 415.61 (p<0.0005)

Tablo:2

Sıçanlarda % 0.9 NaCl'ün ve 5 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın motor aktivite üzerine olan etkileri.

Gözlem süresi (Dakika)	Ortalama motor aktivite \pm S.H.	
	% 0.9 NaCl (n=10)	% 0.9 NaCl Akut LiCl (n=10)
0-6	44.5 \pm 17.23	30.8 \pm 7.59
6-12	40.7 \pm 20.06	48.3 \pm 12.04
12-18	28.6 \pm 9.70	48.3 \pm 11.71
18-24	21.8 \pm 5.33	42.1 \pm 9.52 (p<0.05)
24-30	20.1 \pm 4.89	33.4 \pm 12.85
30-36	9.9 \pm 3.53	30.1 \pm 7.50 (p<0.025)
36-42	6.4 \pm 2.55	27.5 \pm 9.14 (p<0.025)
42-48	11.8 \pm 7.88	30.9 \pm 12.56
48-54	9.1 \pm 4.78	15.8 \pm 5.49
54-60	11.5 \pm 5.18	38.0 \pm 17.34
60 dakikalık toplam aktivite	204.4 \pm 64.18	345.2 \pm 56.70

Tablo:3

Sıçanlarda % 0.9 NaCl ve 100 mg/kg akut lityum klorür'ün motor aktivite üzerine olan etkileri.

Gözlem süresi (Dakika)	Ortalama motor aktivite \pm S.H.	
	2.5 mg/kg d-amf. (n=10)	2.5 mg/kg d-amf. Akut LiCl (n=10)
0-6	167.1 \pm 39.66	179.2 \pm 27.41
6-12	197.3 \pm 43.33	146.6 \pm 32.88
12-18	187.6 \pm 43.98	209.6 \pm 45.94
18-24	175.9 \pm 32.48	234.2 \pm 51.32
24-30	173.9 \pm 30.77	235.7 \pm 42.71
30-36	178.6 \pm 37.79	199.8 \pm 40.84
36-42	137.1 \pm 25.50	172.8 \pm 36.88
42-48	113.3 \pm 26.08	187.3 \pm 44.34
48-54	86.3 \pm 21.08	167.0 \pm 37.64 (p<0.05)
54-60	76.7 \pm 22.19	150.5 \pm 33.90 (p<0.05)
60 dakikalık toplam aktivite	1491.1 \pm 276.35	1882.4 \pm 346.10

Tablo:4

Sıçanlarda 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın ve 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat ile birlikte uygulanan 100 mg/kg akut lityum klorür'ün motor aktivite üzerine olan etkileri.

Gözlem süresi (Dakika)	Ortalama motor aktivite + S.H.	
	5 mg/kg d-amf. (n=10)	5 mg/kg d-amf. Akut LiCl (n=9)
0-6	247.9±46.80	271.66±60.45
6-12	238.2±57.62	287.00±63.09
12-18	262.6±52.01	304.55±67.62
18-24	263.1±31.69	279.11±70.11
24-30	268.4±50.54	206.00±57.56
30-36	271.3±73.99	182.00±82.72
36-42	314.1±64.63	289.66±112.15
42-48	277.3±40.92	310.44±111.82
48-54	436.1±113.35	318.44±133.87
54-60	361.1±74.21	223.55±74.74
60 dakikalık toplam aktivite	2992.4±415.61	2672.44±723.53

Tablo:5

Sıçanlarda 5 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın ve 5 mg/kg d-amfetamin sülfat ile birlikte uygulanan 100 mg/kg akut lityum klorür'ün motor aktivite üzerine olan etkileri.

Gözlem süresi (Dakika)	Ortalama motor aktivite \pm S.H.	
	% 0.9 NaCl (n=10)	% 0.9 NaCl Kronik LiCl (n=10)
0-6	44.5 \pm 17.23	96.6 \pm 25.75
6-12	40.7 \pm 20.06	83.4 \pm 19.96
12-18	28.6 \pm 9.70	61.8 \pm 13.35 (p<0.05)
18-24	21.8 \pm 5.33	33.8 \pm 10.92
24-30	20.1 \pm 4.89	49.7 \pm 20.21
30-36	9.9 \pm 3.53	31.7 \pm 15.52
36-42	6.4 \pm 2.55	37.6 \pm 16.12 (p<0.05)
42-48	11.8 \pm 7.88	28.7 \pm 11.18
48-54	9.1 \pm 4.78	30.4 \pm 17.02
54-60	11.5 \pm 5.18	8.0 \pm 4.20
60 dakikalık toplam aktivite	204.4 \pm 64.18	536.2 \pm 113.74 (p<0.025)

Tablo:6

Sıçanlarda % 0.9 NaCl'ün ve kronik olarak uygulanmış lityum klorür'ün motor aktivite üzerine olan etkileri.

Gözlem süresi (Dakika)	Ortalama motor aktivite \pm S.H.	
	2.5 mg/kg d-amf. (n=10)	2.5 mg/kg d-amf. Kronik LiCl (n=9)
0-6	167.1 \pm 39.56	219.22 \pm 34.86
6-12	197.3 \pm 43.33	253.00 \pm 46.20
12-18	187.6 \pm 43.98	281.11 \pm 52.67
18-24	175.9 \pm 32.48	249.77 \pm 44.53
24-30	173.9 \pm 30.77	281.88 \pm 40.56 (p<0.025)
30-36	178.6 \pm 37.79	310.22 \pm 58.16 (p<0.05)
36-42	137.1 \pm 25.50	230.55 \pm 48.75 (p<0.05)
42-48	113.3 \pm 26.08	254.77 \pm 64.25 (p<0.025)
48-54	86.3 \pm 21.08	236.00 \pm 59.30 (p<0.0125)
54-60	76.7 \pm 22.19	241.66 \pm 62.53 (p<0.01)
60 dakikalık toplam aktivite	1491.1 \pm 276.35	2558.22 \pm 258.06 (p<0.01)

Tablo:7

Sıçanlarda 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın ve kronik olarak lityum klorür uygulanmış sıçanlarda 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın motor aktivite üzerine olan etkileri.

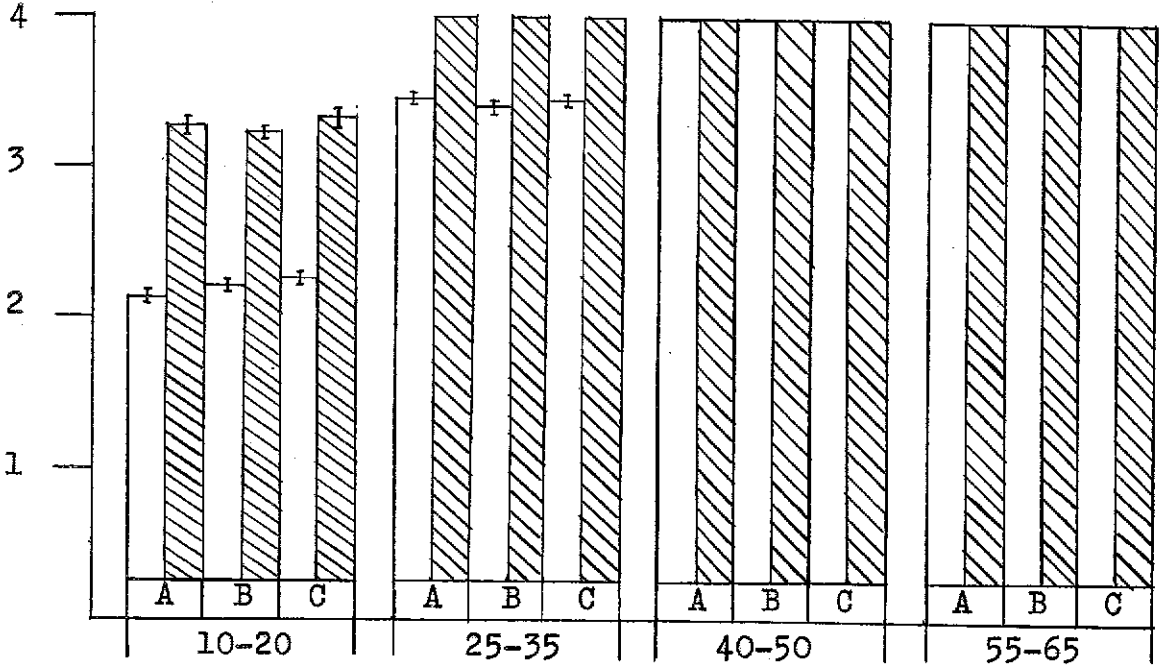
Gözlem süresi (Dakika)	Ortalama motor aktivite \pm S.H.	
	5 mg/kg d-amf. (n=10)	5 mg/kg d-amf. Kronik LiCl (n=10)
0-6	247.9 \pm 46.80	302.9 \pm 61.80
6-12	238.2 \pm 57.62	293.2 \pm 59.70
12-18	262.6 \pm 52.01	315.8 \pm 64.09
18-24	263.1 \pm 31.69	314.6 \pm 72.66
24-30	268.4 \pm 50.54	311.3 \pm 82.62
30-36	271.3 \pm 73.99	289.1 \pm 77.34
36-42	314.1 \pm 64.63	365.0 \pm 124.15
42-48	277.3 \pm 40.92	415.9 \pm 123.41
48-54	436.1 \pm 113.35	430.0 \pm 93.41
54-60	361.1 \pm 74.21	396.7 \pm 115.12
60 dakikalık toplam aktivite	2992.4 \pm 415.61	3434.5 \pm 720.28

Tablo:8

Sıçanlarda 5 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın ve kronik olarak lityum klorür uygulanmış sıçanlarda 5 mg/kg d-amfetamin sülfat'ın motor aktivite üzerine olan etkileri.

Stereotipi

puanı



İlaçların verilmesinden sonra geçen süre (Dakika)

Şekil: 1

Sıçanlarda 10 mg/kg ve 20 mg/kg d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine 100 mg/kg akut lityum klorür ve kronik lityum klorür uygulanmasının etkileri.

□ 10 mg/kg d-amfetamin sülfat

▨ 20 mg/kg d-amfetamin sülfat

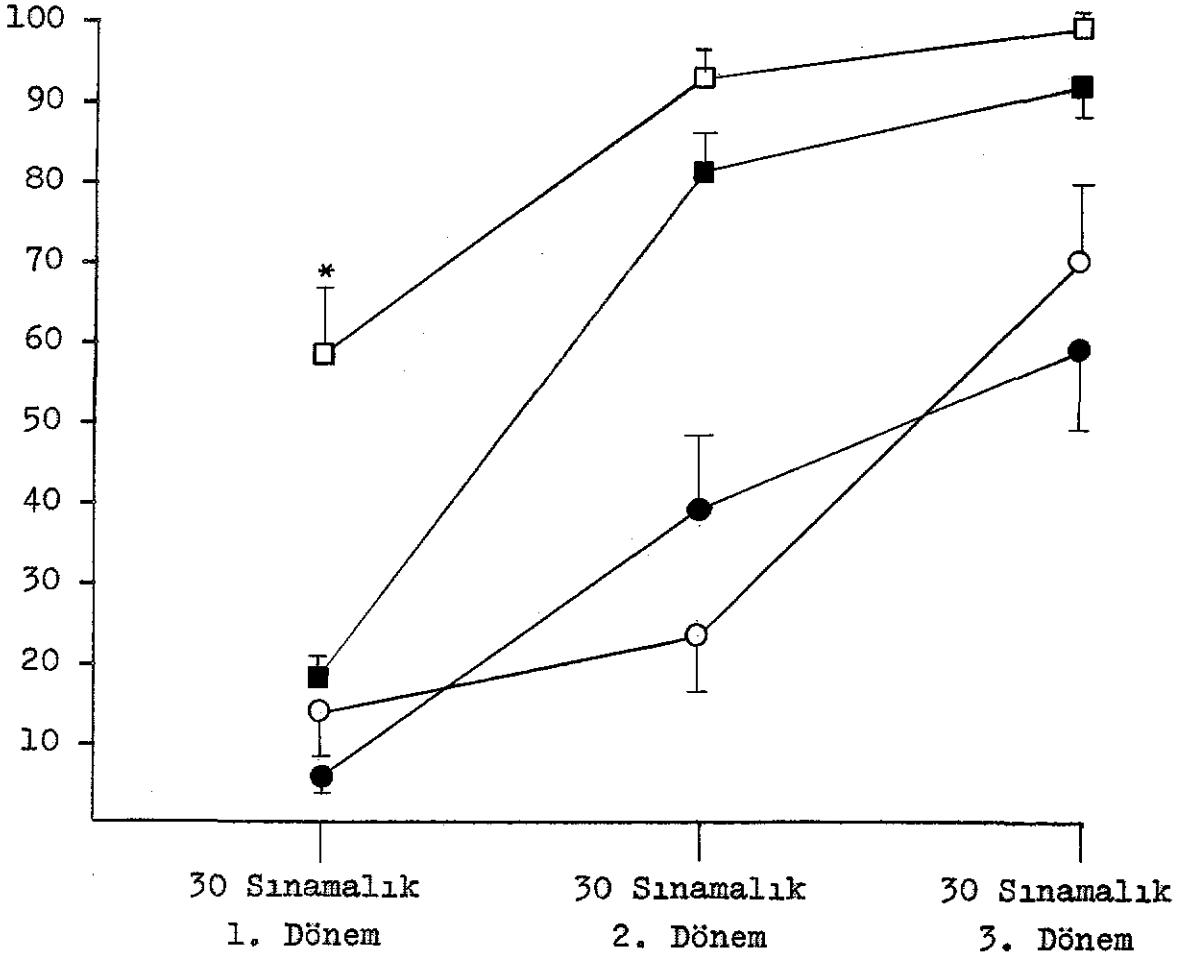
A: 10 ve 20 mg/kg d-amfetamin sülfat (n=6)

B: 10 ve 20 mg/kg d-amfetamin sülfat ile birlikte uygulanan 100 mg/kg akut lityum klorür (n=10)

C: Kronik lityum klorür uygulanmasından sonra 10 ve 20 mg/kg d-amfetamin sülfat (n=10)

- Histogramlar üzerinde görülen dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.

% Sakınma

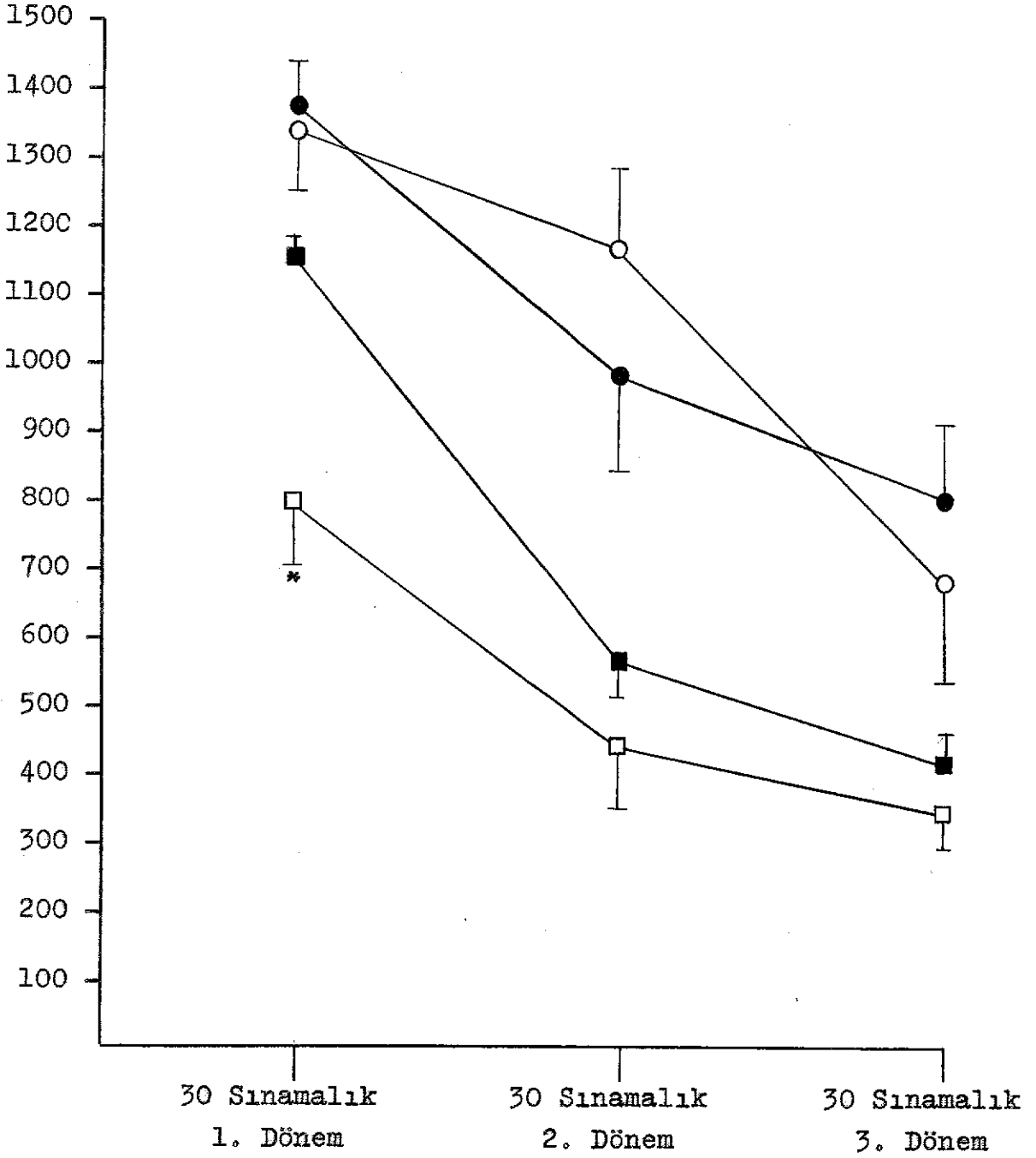


Şekil: 2

Sıçanlarda % 0.9 NaCl, 100 mg/kg lityum klorür, 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat ve 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat ile birlikte uygulanan 100 mg/kg lityum klorür'ün şartlı sakınma cevapları üzerine olan etkileri.

- % 0.9 NaCl (n=7)
- 100 mg/kg lityum klorür (n=5)
- 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat (n=5)
- 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat+100 mg/kg lityum klorür (n=5)
- Dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.
- * $p < 0.0025$ (1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat grubu ile 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat+100 mg/kg lityum grubunun karşılaştırılması)

Toplam Bekleme Süresi



Şekil: 3

Sıçanlarda % 0.9 NaCl, 100 mg/kg lityum klorür, 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat ve 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat ile birlikte uygulanan 100 mg/kg lityum klorür'ün toplam bekleme süresi üzerine olan etkileri.

- % 0.9 NaCl (n=7)
- 100 mg/kg lityum klorür (n=5)
- 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat (n=5)
- 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat+100 mg/kg lityum klorür (n=5)
- Dikey çubuklar standart hatayı yansıtmaktadır.
- *p<0.01 (1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat grubu ile 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat+100 mg/kg lityum klörür grubunun karşılaştırılması)

T A R T I Ő M A

Amfetamin ve benzeri maddelerin deney hayvanlarında ve insanlarda santral sinir sistemi (SSS) ile ilgili çeşitli etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Bu etkilerin baŐında motor aktivite artışı gelir.

Amfetamin ile oluşan SSS stimulasyonunun mekanizması konusunda çok çeşitli kuramlar ortaya atılmıŐtır. Őnceleri amfetamin etkilerinin MAO inhibisyonu yoluyla olduğu ileri sŐrŐlmŐŐtŐr (Carlsson, 1970). Ancak spesifik MAO inhibitŐrlerinin bulunmasından sonra, bunların amfetamin ile aynı etkileri gŐstermemesi sonucu santral stimulan etkilerin daha farklı bir mekanizma ile olduğu dŐŐŐnŐlmŐŐtŐr.

Amfetamin'in santral etkilerinin, monoaminlerin reserpin ile boşaltılmasından sonra da kısmen devam etmesi, bu ilacın 5-HT ve kateşolamin reseptörlerini dolaysız olarak etkilediği kuramına yol açmıştır (Carlsson, 1970). Fakat tirozin hidroksilaz enzimini spesifik olarak kuvvetle inhibe eden maddelerin bulunması ve bu maddelerin amfetamin etkilerini ortadan kaldırması (Stolk ve Rech, 1970), amfetamin'in santral etkileri için beyinde küçük miktarlarda kateşolaminlerin bulunmasının gerekli olduğunu ortaya koymuştur (Randrup ve Munkvad, 1966). Birçok araştırmacı tarafından amfetamin'in santral etkilerinde kateşolaminlerin önemli bir rol oynadığına hemen kesinlikle inanılmaktadır (Ayhan ve Randrup, 1972). Çeşitli araştırmalarda amfetamin'in sinir sonlarından hem NE (Carr ve Moore, 1969) hem de DA (Mc Kenzie ve Szerb, 1968) salıverilmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca amfetamin santral nöronlarda kateşolamin uptake mekanizmasını da inhibe etmektedir (Taylor ve Snyder, 1971).

Amfetamin'in santral etkilerinde beyinde amfetamin ile etkilenen bu kateşolaminlerden hangisinin daha önemli rol oynadığı konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır (Randrup ve Munkvad, 1966; Svensson, 1970). Bugün için amfetamin ile oluşturulan motor aktivite artışında hem DA'in

hemde NE'in rolü olduğu kabul edilmektedir.

Yaptığımız çalışmanın ilk bölümünde, amfetamin'in motor aktivite arttırıcı etkilerinin lityum ile ne şekilde etkilendiği incelenmiş ve gerek 100 mg/kg akut lityum klorür ve gerekse kronik lityum klorür, sıçanlarda 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat ile oluşturulan motor aktivite artışının şiddet ve süresini arttırdığı saptanmıştır. Bulgularımız D'Encarnacao ve Anderson (Syme ve Syme, 1973 de zikr.)'un bulguları ile uyum göstermektedir.

Bilindiği gibi lityum da SSS'nde kateşolamin metabolizmasını çeşitli şekillerde etkileyen bir maddedir. Beyin dokusunda NE'in deamine metabolitlerinde artmaya sebep olduğu gösterilmiştir (Corrodi ve ark.,1967; Greenspan ve ark.,1970; Ozawa ve ark.,1975; Schildkraut ve ark.,1966; Schildkraut ve ark.,1969; Stern ve ark.,1969). Bu durumda amfetamin'in motor aktivite arttırıcı etkisinin şiddet ve süresinin lityum ile arttırılması, her iki maddenin noradrenerjik sistem üzerine olan etkilerinin bir sonucu olarak düşünülebilir. Bununla beraber lityum'un beyin kateşolaminlerinin metabolizması üzerine diğer bazı etkileri de bildirilmiştir. Örneğin,lityum verilmesi ile amin salıverilmesinin azalması (Katz ve ark.,1968), uptake'in (Colburn ve ark.,1967; Komiskey ve Buckner, 1974) ve MAO aktivitesinin arttırılması (Schildkraut ve ark.,1966;

Schildkraut ve ark.,1969) bu etkiler arasında sayılabılır. Buna göre lityum'un, amfetamin'in motor aktivite arttırıcı etkisini önlemesi beklenirken arttırmış olması ters bir etki gibi görülebilir.

Literatürde lityum'un noradrenerjik sistem üzerine olan fonksiyonel etkileri hakkında diğer bazı veriler de vardır.Örneğin lityum, nialamid+L-DOPA veya klonidin ile oluşturulan agressif davranışı da potansiyalize etmektedir (Ozawa ve ark.,1975). İlaçlarla oluşturulan bu agressif davranışın p-klorofenilalanin ile veya amitriptilin ile önlenememesi, buna karşılık fenoksibenzamin ile önlenmesi, büyük bir olasılıkla burada noradrenerjik sistemin rolü olduğunu gösterir. Araştırmacılar lityum ile oluşturulan bu potansiyalizasyonu, lityum tarafından NE reseptörlerinin duyarlılığının arttırılmasının bir sonucu olarak açıklamaktadırlar. Buna göre bizim deneylerimizden elde ettiğimiz sonuçlarında aynı mekanizma ile açıklanması mümkündür.Yani kateşolamin reseptörlerinin duyarlığında lityum ile oluşturulan artış, amfetamin etkilerinin daha güçlü olarak ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Deney hayvanlarında amfetamin ile ortaya çıkan diğer bir davranış şeklide, yüksek doz amfetamin'in oluşturduğu stereotipik davranıştır. Yüksek doz amfetamin verilen

sıçanlarda yeme, grooming^x ve hareket etme gibi normal davranışlar olmaksızın, sürekli olarak koklama, yalama ve ısırma davranışı görülür. Amfetamin'in sıçanlarda oluşturduğu bu stereotipik davranış, korpus striatumdaki dopaminerjik mekanizmaların stimülasyonuna bağlanmaktadır (Fog ve Pakkenberg, 1971). Çünkü nöroleptikler beyinde DA reseptörlerini bloke ederek stereotipik davranışı spesifik olarak antagonize etmekte, ayrıca apomorfin, DOPA ve DA'in korpus striatum içine iki taraflı mikroenjeksiyonu, stereotipik davranış oluşturmaktadır (Randrup ve Munkvad, 1970).

Lityum'un beyinde DA metabolizmasını değiştirmemesi nedeniyle (Friedman ve Gershon, 1973; Ho ve ark.,1970; Ozawa ve ark.,1975; Schubert, 1973), amfetamin ile oluşan stereotipik davranış üzerine etkili olması beklenmez. Bizim çalışmamızda da gerek 100 mg/kg akut lityum klorür ve gerekse kronik lityum klorür'ün, 10 mg/kg ve 20 mg/kg d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine, incelenen zaman aralıklarında azaltıcı bir etkisi saptanamamıştır. Bulgularımız Lal ve Sourkes (1972)'in amfetamin ile oluşturulan stereotipik davranışın lityum ile etkilenmediğini gösteren çalışmalarını desteklemektedir.

^xGrooming: Temizlenme veya süslenme hareketi.

Ancak Matussek ve Linsmayer (1968), amfetamin ile oluşturulan stereotipik davranışın lityum ile şiddetlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçlarına göre bu uyumsuzluğu açıklayabilecek durumda değiliz. Çünkü bizim çalışmamızda kullandığımız amfetamin dozlarında ve gözlem süresi içinde ortaya çıkan stereotipik davranış üzerine lityum'un potansiyalize edici bir etkisinin olmadığını kesin olarak söylemek çok zordur. Kullanılan amfetamin dozlarının yüksek olması, lityum'un stereotipik davranışı şiddetlendirici etkisini maskeleyebilir. Ayrıca gözlem süresinin kısa olmasında, stereotipik davranışın devam süresinin lityum ile ne şekilde etkileneceği sorusuna cevabı imkansız kılmaktadır. Ancak lityum'un amfetamin stereotipisinin başlama süresi üzerine bir etkisi olmadığı söylenebilir.

Şartlı sakınma cevaplarının amfetamin ile hızlandırılması olayında, amfetamin'in motor aktivite arttırıcı etkisinin de katkısı vardır (Seliger, 1975). Beyin monoaminleri ile şartlı sakınma cevaplarının arttırılması konusunda yapılan çalışmalarda bu etkinin, beyin kateşolamin seviyelerinde artma veya 5-HT seviyelerinde azalma ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (McGaugh, 1973).

Bizim deney koşullarımızda 100 mg/kg lityum klorür'ün şartlı sakınma cevapları üzerine bir etkisi olmadığı,

buna karşılık 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat ile artmış olan şartlı sakınma cevaplarını daha da arttırdığı saptanmıştır.

Gerçekte şartlı sakınma cevapları üzerine ilaçların etkisi, çok karmaşık bir konudur. Biz bu konuya yalnızca, şartlı sakınma cevaplarının amfetamin ile arttırılmasında motor aktivite artışının katkısı olabileceği nedeniyle ilgi gösterdik. Amfetamin ile arttırılan şartlı sakınma cevaplarının lityum ile potansiyalize olması; amfetamin ile arttırılan motor aktivitenin lityum ile potansiyalize olduğunu gösteren bulgularımıza dolaylı bir destek sağlamaktadır. Tek başına uygulanan 100 mg/kg lityum klorür'ün, şartlı sakınma cevapları üzerine etkisiz olduğunu gösteren bulgularımız ise Johnson (1976)'un lityum'un şartlı sakınma cevaplarını olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmasını desteklememektedir.

Ö Z E T

Bu çalışmada, sıçanlarda 2.5 mg/kg ve 5 mg/kg d-amfetamin sülfat ile oluşturulan motor aktivite artışı ve 10 mg/kg ve 20 mg/kg d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine 100 mg/kg akut lityum klorür ve kronik lityum klorür'ün etkileri incelenmiştir. Ayrıca 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat ile hızlandırılan şartlı sakinme cevapları üzerine 100 mg/kg lityum klorür'ün etkileri de değerlendirilmiştir.

Akut ve kronik lityum klorür tedavisi görmüş sıçanlarda 2.5 mg/kg d-amfetamin sülfat ile oluşturulan motor aktivite arttırıcı etkinin şiddet ve süresi arttırılmaktadır. Ayrıca akut ve kronik lityum klorür uygulanan sıçanlarda spontan motor aktivitede de bir artma saptanmıştır.

10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında d-amfetamin sülfat ile oluşturulan stereotipik davranış üzerine akut ve kronik lityum klorür'ün, incelenen zaman aralıklarında azaltıcı bir etkisi gözlenmemiştir.

100 mg/kg lityum klorür'ün şartlı sakinme cevapları üzerine bir etkisi olmadığı, buna karşılık 1 mg/kg d,l-amfetamin sülfat ile artmış olan şartlı sakinme cevaplarını daha da arttırdığı saptanmıştır.

K A Y N A K L A R

- Ayhan, İ.H. ve Randrup, A.: Role of brain noradrenaline in morphine-induced stereotyped behaviour. *Psychopharmacologia*, 27, 203-212, 1972
- Baastrup, P.C. ve Schou, M.: Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch. Gen. Psychiat.*, 16, 162-172, 1967
- Bliss, E.L. ve Allion, J.: The effect of lithium upon brain neuroamines. *Brain Res.*, 24, 305-310, 1970
- Bunney, W.E. ve Davis, J.M.: Norepinephrine in depression reactions. *Arch. Gen. Psychiat.*, 13, 483-494, 1965
- Carlsson, A.: Amphetamines and related compounds. "Amphetamine and brain catecholamines" de. Ed. Costa, E. ve Garrattini, S. Raven Press, New York, 1970 Sayfa:289-300
- Carlsson, A., Lindquist, M., Dahlström, A., Fuxe, K. ve Masuoka, D.: Effects of the amphetamine group on intraneuronal brain amines in vivo and in vitro. *J. Pharm. Pharmac.*, 17, 521-523, 1965
- Carr, L.A., ve Moore, K.E.: Norepinephrine: Release from brain by d-amphetamine in vivo. *Science*, 164, 322-323, 1969

- Caroll, B.J. ve Sharp, P.T.: Rubidium and lithium: Opposite effects on amine-mediated excitement. *Science*, 172, 1355-1357, 1971
- Colburn, R.W., Goodwin, F.K., Bunney, W.E. ve Davis, J.M.: *Nature (Lond.)*, 215, 1395-1397, 1967
- Coppen, A.: The biochemistry of affective disorders. *Brit. J. Psychiat.*, 113, 1237-1264, 1967
- Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, T. ve Schou, M.: The effect of lithium on cerebral monoamine neurons. *Psychopharmacologia*, 11, 345-353, 1967
- Corrodi, H., Fuxe, K. ve Schou, M.: The effect of prolonged lithium administration on cerebral monoamine neurons in the rat. *Life Sci.*, 8, 643-651, 1969
- Costall, B. ve Naylor, R.J.: Modification of amphetamine effects by intracerebrally administered anticholinergic agents. *Life Sci.*, 11, 239-253, 1972
- Davies, C., Sanger, D.J., Steinberg, H., Tomkiewicz, M. ve U'Prichard, D.C.: Lithium and alpha-methyl-p-tyrosine prevent "manic" activity in rodents. *Psychopharmacologia*, 36, 263-274, 1974
- Davies, J.M. ve Fann, W.E.: Lithium. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 11, 285-302, 1971

- Fieve, R.R., Platman, S.R. ve Plutchik, R.R.: The use of lithium in affective disorders. 1. Acute endogenous depression. *Amer. J. Psychiat.*, 125, 487-491, 1968
- Fog, R. ve Pakkenberg, H.: Behavioral effects of dopamine and p-hydroxyamphetamine injected into corpus striatum of rats. *Exp. Neurol.*, 31, 75-86, 1971
- Friedman, E., ve Gershon, S.: Effect of lithium on brain dopamin. *Nature (Lond.)*, 243, 520-521, 1973
- Furukawa, T.: Modifications by lithium of behavioral responses to metamphetamine and tetrabenazine. *Psychopharmacologia*, 42, 243-248, 1975
- Goodwin, F.K., Murphy, D.L., Dunner, D.L., ve Bunney, W.E.: Lithium response in unipolar and bipolar depression. *Amer. J. Psychiat.*, 129, 44-47, 1972
- Gottesfeld, Z.: Effect of lithium and other alkali metals on brain chemistry and behaviour. *Psychopharmacologia*, 45, 239-242, 1976
- Grahame-Smith, D.G. ve Green, A.R.: The role of brain 5-HT in the hyperactivity produced in rats by lithium and monoamine oxidase inhibition. *Brit. J. Pharmac.*, 52, 19-26, 1974
- Greenspan, K., Aronoff, M.S. ve Bogdanski, D.F.: Effects of lithium carbonate on turnover and metabolism of norepinephrine in rat brain-correlation to gross behavioral effects. *Pharmacology*, 3, 129-136, 1970

- Ho, A.K.S., Loh, H.H., Craves, F., Hitzeman, R.J. ve Gershon, S.: The effect of prolonged lithium treatment on the synthesis rate and turnover of monoamines in brain regions of rats. *Europ. J. Pharmacol.*, 10, 72-78, 1970
- Iwata, N., Okamoto, H. ve Kuramoto, I.: Effect of lithium on serum tryptophan and brain serotonin in rats. *Japan. J. Pharmacol.*, 24, 235-240, 1974
- Johnson, F.N.: Effects of alkali metal chlorides on activity in rats. *Nature (Lond.)*, 238, 333-334, 1972a
- Johnson, F.N.: Dissociation of vertical and horizontal components of activity in rats treated with lithium chloride. *Experientia*, 28, 533-535, 1972b
- Johnson, F.N.: The effect of lithium chloride on one-trial passive avoidance learning in rats. *Brit. J. Pharmacol.*, 56, 87-91, 1976
- Johnson, F.N. ve Wormington, S.: Effect of lithium on rearing activity in rats. *Nature (New Biol.)*, 235, 159-160, 1972
- Judd, A., Parker, J. ve Jenner, F.A.: The role of noradrenaline, dopamine and 5-Hydroxytryptamine in the hyperactivity response resulting from the administration of tranylcypromine to rats pretreated with lithium or rubidium. *Psychopharmacologia*, 42, 73-77, 1975

- Katz, R.I., Chase, T.N. ve Kopin, I.J.: Evoked release of norepinephrine and serotonin from brain slices: Inhibition by lithium. *Science*, 162, 466-467, 1968
- Komiskey, H. ve Buckner, C.K.: Effects of lithium on adrenergic amine uptake in rat brain synaptosomes. *Neuropharmacology*, 13, 159-164, 1974
- Goldberg, A.M. ve Krell, R.D.: Effect of acute and chronic administration of lithium on steady-state levels of mouse brain choline and acetylcholine. *Biochemical Pharmacol.*, 22, 3289-3291, 1973
- Lal, S., ve Sourkes Th.L.: Potentiation and inhibition of the amphetamine stereotypy in rats by neuroleptics and other agents. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 199, 289-301, 1972
- Matussek, N. ve Linsmayer, M.: The effect of lithium and amphetamine on desmethylimipramine-Ro 4-1284 induced motor hyperactivity. *Life Sci.*, 7, 371-375, 1968
- McGaugh, J.L.: Drug facilitation of learning and memory. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 13, 229-241, 1973
- Mc Kenzie, G.M. ve Szerb, J.C.: The effect of dihydroxyphenylalanine, pheniprazine and dextroamphetamine on the in vivo release of dopamine from the caudate nucleus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 162, 302-308, 1968

- Mendela, J., Secunda, S.K. ve Dyson, W.L.: A controlled study of the antidepressant effects of lithium. Arch. Gen. Psychiat., 26, 154-157, 1972
- Miyauchi, T. ve Sugawara, K.: The effects of LiCl on behaviour and metabolism of brain amines induced by centrally acting drugs. Japan. J. Pharmacol., 24, Suppl. 55, 1974.
- Ozawa, H., Miyauchi, T. ve Sugawara, K.: Potentiating effect of lithium chloride on aggressive behavior induced in mice by nialamid plus L-DOPA and by clonidine. Europ. J. Pharmacol., 34, 169-179, 1975
- Perez-Cruet, J., Tagliomonte, A., Tagliomonte, P. ve Gessa, G.L.: Stimulation of serotonin synthesis by lithium. J. Pharmacol. Exp. Ther., 178, 325-330, 1971
- Poitou, P., Guerinot, F. ve Bohuon, C.: Effect of lithium on central metabolism of 5-Hydroxytryptamine. Psychopharmacologia, 38, 75-78, 1974
- Randrup, A. ve Munkvad, I.: Role of catecholamines in the amphetamine excitatory response. Nature, 211, 540, 1966
- Randrup, A. ve Munkvad, I.: Amphetamines and related compounds. "Biochemical, anatomical and psychological investigations of stereotyped behaviour induced by amphetamines" de. Ed. Costa, E. ve Garrattini, S. Raven Press, New York, 1970 Sayfa:695-713

- Rees, J.R.: Lithium and γ -aminobutyrate metabolism.
Life Sci., 11, 925-928, 1972
- Ronai, A.Z. ve Vizi, E.S.: The effect of lithium treatment
on the acetylcholine content of rat brain. Biochem.
Pharmacol., 24, 1819-1820, 1975
- Sanghvi, I. ve Gershon, S.: Rubidium and lithium: Evalu-
ation as antidepressant and antimanic agents.
Res. Comm. Chem. Pathol. Pharm., 6, 293-300, 1973
- Schildkraut, J.J.: The catecholamine hypothesis of affec-
tive disorders. Amer. J. Psychiat., 122, 509-522, 1965
- Schildkraut, J.J., Louge, M.A. ve Dodge, G.A.: The effects
of lithium salts on the turnover and metabolism of
norepinephrine in rat brain. Psychopharmacologia,
14, 135-141, 1969
- Schildkraut, J.J., Schanberg, S.M. ve Kopin, I.J.:
The effects of lithium ion on H^3 -norepinephrine me-
tabolism in brain. Life Sci., 5, 1479-1483, 1966
- Schou, M.: Principles of psychopharmacology. "Use of Lit-
hium" da. Academic Press, New York, 1970 Sayfa:653-665
- Schou, M.: Pharmacology and toxicology of lithium.
Ann. Rev. Pharmacol., 16, 231-243, 1976
- Schou, M., Andisen, A. ve Baastrup, P.C.: The practical
management of lithium treatment. Brit. J. Hosp. Med.,
July, 53-60, 1971

- Schubert, J.: Effect of chronic lithium treatment on monoamine metabolism in rat brain. *Psychopharmacologia*, 32, 301-311, 1973
- Segawa, T. ve Nakano, M.: Brain serotonin metabolism in lithium treated rats. *Japan. J. Pharmacol.*, 24, 319-324, 1974
- Seliger, D.L.: Dose response effects of amphetamine on passive avoidance learning in the rat. *Psychopharmacologia*, 44, 191-193, 1975
- Sheard, M.H. ve Aghajanian, G.K.: Neuronally activated metabolism of brain serotonin: Effect of lithium. *Life Sci.*, 9, 286-290, 1970
- Simpson, L.L.: The effects of lithium and physostigmine on rat brain acetylcholinesterase activity. *Psychopharmacologia*, 38, 145-150, 1974
- Smith, D.: Biogenic amines and the effect of short term lithium administration on open field activity in rats. *Psychopharmacologia*, 41, 295-300, 1975
- Smith, D.F. ve Smith, H.B.: The effect of prolonged lithium administration on activity, reactivity and endurance in rat. *Psychopharmacologia*, 30, 83-88, 1973

- Stern, D.N., Fieve, R.R., Neff, N.H. ve Costa, E.: The effect of lithium chloride administration on brain and heart norepinephrine turnover rates. *Psychopharmacologia*, 14, 315-322, 1969
- Stolk, J.M. ve Rech, R.H.: Antagonism of d-amphetamine by alpha-methyl-l-tyrosine: Behavioral evidence for the participation of catecholamine stores and synthesis in the amphetamine stimulant response. *Neuropharmacology*, 9, 249-263, 1970
- Svensson, T.H.: The effect of inhibition of catecholamine synthesis on dexamphetamine induced central stimulation. *Europ. J. Pharmacol.*, 12, 161-166, 1970
- Syme, A.L. ve Syme, G.J.: Effects of lithium chloride on the activity of rats tested alone or in pairs. *Psychopharmacologia*, 29, 86-89, 1973
- Taylor, K.M. ve Snyder, S.H.: Differential effects of d-amphetamine on behaviour and on catecholamine disposition in dopamine and norepinephrine containing neurons of rat brain. *Brain Res.*, 28, 295-309, 1971
- U'Prichard, D.C. ve Steinberg, H.: Selective effects of lithium on two forms of spontaneous activity. *Brit. J. Pharmacol.* 44, 349 P-350 P, 1972
- Vizi, E.S., Illes, P., Ronai, A. ve Knoll, J.: The effect of lithium on acetylcholine release and synthesis. *Neuropharmacology*, 11, 521-530, 1972

66