



TC
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**ETANOLÜN İNDÜKLEDİĞİ
LOKOMOTOR AKTİVİTE ÜZERİNE
AGMATİNİN ETKİLERİ**

Önder Özden

Yüksek Lisans Tezi

Eskişehir, 2010

**ETANOLÜN İNDÜKLEDİĞİ
LOKOMOTOR AKTİVİTE ÜZERİNE
AGMATİNİN ETKİLERİ**

Önder Özden

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, 2010

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yusuf Öztürk

Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay

ÖZET

Etanolün İndüklediği Lokomotor Aktivite Üzerine Agmatinin Etkileri

Bu çalışmada L-argininin dekarboksilasyonu sonucu oluşan endojen bir poliamin olan agmatinin, etanol ile indüklenen lokomotor aktivite artışı üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda, psikofarmakoloji çalışmalarında özellikle deney hayvanlarının, ilaçların psikostimülan ve sedatif etkileri nedeniyle oluşan spontan davranışlarını değerlendirmede sıkça kullanılan bir yöntem olan lokomotor aktivite (LMA) ölçümünden yararlanıldı. Deney hayvanı olarak erkek, yetişkin Swiss-Webster fareler (26-36g) kullanıldı. Lokomotor stimülasyonu gözlemlemek için farelere (her bir grupta, n=8) 0.5g/kg, 1g/kg ve 2g/kg etanol intraperitoneal olarak uygulandı. Bir grup fareye ise salin enjeksiyonu gerçekleştirildi. Enjeksiyonun ardından deneklerin lokomotor aktiviteleri kaydedildi. İstatiksel olarak anlamlı lokomotor stimülasyon yapan etanol dozu (0.5g/kg) belirlendikten sonra agmatinin etkileri incelenmeye başlandı.

Agmatinin etanol (0.5g/kg) ile indüklenen lokomotor aktivite üzerine etkilerini belirlemek amacıyla, etanol uygulanmasından 20 dakika önce deneklere (her bir grupta, n=7) 5mg/kg, 10mg/kg ve 20mg/kg agmatin, intraperitoneal olarak enjekte edildi. Etanol enjeksiyonun hemen ardından deneklerin lokomotor aktiviteleri 30 dakika boyunca kaydedildi. Sonuçlar salin (n=7) ve 0.5g/kg etanol gruplarıyla karşılaştırıldı.

Agmatin tüm dozlarında etanol (0.5g/kg) ile indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi anlamlı bir şekilde bloke etti.

Bu agmatinin etanolün neden olduğu lokomotor hiperaktiviteyi bloke edici etkisine işaret eden ilk veridir. Agmatinin etanolün neden olduğu lokomotor stimülasyonu bloke edici etkisi onun nitrik oksid sentaz inhibitörü veya NMDA reseptör blokörü özelliği ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, bulgularımız beyinde yeni bir nörotransmitter olarak kabul edilen agmatinin etanolün psikostimülan etkilerini önlediğine ve etanolün bağımlılık yapıcı psikostimülan etkileri ile agmatinerjik sistem arasında bir etkileşme olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Etanol, Lokomotor Aktivite, Agmatin, Fare

ABSTRACT

Effects of agmatine on ethanol-induced locomotor activity

In this study, it was investigated that the effect of the agmatine, which is a endogenic polyamine formed by the decarboxylation of L-arginine on the increase of the locomotor activity induced by ethanol.

In the present study, as a frequently used method in the psychopharmacological studies to evaluate especially the spontaneous behaviours of the test animals occurred by the psychostimulant and sedative effects of the drugs, locomotor Activity (LMA) measurements were employed. Male, adult Swiss-Webster mice (26-36gr.) were used as test animals. It was applied to the mice (in every group, n=8) 0.5g/kg, 1g/kg and 2g/kg ethanol intraperitoneal for observing the locomotor stimulation. A group of mice were injected with saline. Following the injection, the locomotor activities of the test animals were recorded. After defining the dose of the ethanol (0.5g/kg) that makes a statistically significant locomotor stimulation, agmatine effects were started to investigate.

In order to estimate agmatine on the locomotor activity induced by ethanol (0.5g/kg), the test animals were intraperitoneally injected by 5mg/kg, 10mg/kg and 20mg/kg agmatine (in every group, n=7) 20 minutes before the ethanol application. Immediately after the ethanol injection, the locomotor activities of the test animals were recorded during 30 minutes. The results were compared with saline (n=7) and 0.5g/kg ethanol groups.

Agmatine significantly blocked the locomotor activity which was induced by the ethanol (0.5g/kg) within all doses.

This is the first data that indicates the blocking effect agmatine on the locomotor activity caused by ethanol. The blocking effect agmatine on the locomotor activity caused by the ethanol may be related to its nitric oxide synthase inhibition or the NMDA receptor blocking properties.

In conclusion, our findings are indicating that the agmatine accepted as a new neurotransmitter in the brain is counteracting the psychostimulant effects of the ethanol and that there is an interaction between the addictive psychostimulant effects of the ethanol and the agmatinergerical system.

Key Words: Ethanol, Locomotor Activity, Agmatine, Mouse

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında değerli öneri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocalarım ve tez danışmanlarım Prof. Dr. Yusuf Öztürk ve Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay'a, bilgi ve deneyimleriyle bu tezin ortaya çıkmasında çokça emeği bulunan Yard. Doç. Dr. Hakan Kayır'a ve çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Dr. Gökhan Ulusoy, Vet.Hek. Elvin Akdađ ve teknisyen Selami Alan'a, çalışmamın deneysel kısımlarının gerçekleştirilmesi için desteklerini esirgemeyen Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı'na ve Dekanlığı'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖNDER ÖZDEN

İçindekiler

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	viii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	2
ETANOL	2
Tarihçe	2
Etil Alkolün Farmakokinetiği	2
Etil Alkolün Farmakolojisi	3
<i>Doz Etki İlişki</i>	3
<i>Davranış Üzerine Etkiler</i>	4
<i>Solunum Üzerine Etkiler</i>	4
<i>Kardiyovasküler Etkisi</i>	4
<i>Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkiler</i>	5
<i>Emetik Etki</i>	5
<i>Diüretik Etki</i>	5
<i>Endokrin etkiler</i>	5
<i>Metabolik Etkiler</i>	5
<i>Organlar Üzerine Toksik Etkileri</i>	5
<i>Antiseptik ve Lokal Etki</i>	6
Etanol İle İlişkili Nöronal Etki Mekanizmaları	6
ETANOL KÖTÜYE KULLANIMI VE BAĞIMLILIĞI	8
Tanımı	8
Psikososyal Yönü	8

Etanol Bağımlılığının Özellikleri	9
<i>Psikolojik ya da Psikik Bağımlılık</i>	9
<i>Fizyolojik ya da Fiziksel Bağımlılık</i>	9
ETANOL BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ	10
LOKOMOTOR AKTİVİTE	12
AGMATİN	13
Tarihçe	13
Agmatin Yolağı	14
Agmatinerjik İletim	16
<i>Ligand Kapılı Kanallar</i>	16
<i>İmidazolin Reseptörleri</i>	16
<i>a₂-Adrenerjik Reseptörler</i>	16
<i>Katekolamin Salınımı</i>	17
<i>Nitrik Oksit Sentezi</i>	17
Agmatinin Olası Terapötik Etkileri	17
MATERYAL VE YÖNTEM	20
MATERYAL	20
Laboratuvar	20
Deney Hayvanları	20
Kullanılan Aletler	20
<i>Lokomotor Aktivite Cihazı</i>	
<i>(MAY 9908 Model-Activity Monitoring System-Commat Ltd., TR)</i>	21
YÖNTEM	22
Etanolün Doz Aralığının Saptanması ve Uygulama Yolu	22
Agmatinin Doz Aralığının Saptanması ve Uygulama Yolu	22
İstatiksel Analiz	22
BULGULAR VE TARTIŞMA	23
Etanolün Ambulatuvar Aktivite Üzerine Etkileri	23
Etanolün Vertikal Aktivite Üzerine Etkileri	25
Etanolün Horizontal Aktivite Üzerine Etkileri	27
Etanolün Lokomotor Aktivite Üzerine Etkileri	29
Agmatinin Etanolla İndüklenmiş Ambulatuvar Aktiviteye Etkileri	31
Agmatinin Etanolla İndüklenmiş Vertikal Aktivite Üzerine Etkileri	34
Agmatinin Etanolla İndüklenmiş Horizontal Aktiviteye Etkileri	36

Agmatinin Etanolle İndüklenmiş Lokomotor Aktiviteye Etkileri	38
SONUÇ ve ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1	Kandaki alkol konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan santral etkiler	4
Şekil 1	SSS’de Nitrik oksid sisteminin çalışmasını açıklayan model	7
Şekil 2	Agmatinin yapısı	14
Şekil 3	Agmatin ve ilişkili moleküllerin metabolik yolları	15
Şekil 4	Lokomotor aktivite ölçüm cihazı	21
Şekil 5	Etanol dozlarının toplam ambulatuvar aktivite üzerine etkileri	23
Şekil 6	Etanol dozlarının 5’er dakikalık sürelerle ambulatuvar aktivite üzerine etkileri	24
Şekil 7	Etanol dozlarının toplam vertikal aktivite üzerine etkileri	25
Şekil 8	Etanol dozlarının 5’er dakikalık sürelerle vertikal aktivite üzerine etkileri	26
Şekil 9	Etanol dozlarının toplam horizontal aktivite üzerine etkileri	27
Şekil 10	Etanol dozlarının 5’er dakikalık sürelerle horizontal aktivite üzerine etkileri	28
Şekil 11	Etanol dozlarının toplam lokomotor aktivite üzerine etkileri	29
Şekil 12	Etanol dozlarının 5’er dakikalık sürelerle lokomotor aktivite üzerine etkileri	30
Şekil 13	Etanolle indüklenmiş toplam ambulatuvar aktivite üzerine agmatin dozlarının etkileri	32
Şekil 14	Etanolle indüklenmiş ambulatuvar aktivite üzerine, 5’er dakikalık sürelerle, agmatin dozlarının etkileri	33
Şekil 15	Etanolle indüklenmiş toplam vertikal aktivite üzerine agmatin dozlarının etkileri	34
Şekil 16	Etanolle indüklenmiş vertikal aktivite üzerine, 5’er dakikalık sürelerle, agmatin dozlarının etkileri	35
Şekil 17	Etanolle indüklenmiş toplam horizontal aktivite üzerine agmatin dozlarının etkileri	36
Şekil 18	Etanolle indüklenmiş horizontal aktivite üzerine, 5’er dakikalık sürelerle, agmatin dozlarının etkileri	37

Şekil 19	Etanolle indüklenmiş toplam lokomotor aktivite üzerine Agmatin dozlarının etkileri	38
Şekil 20	Etanolle indüklenmiş lokomotor aktivite üzerine, 5'er dakikalık sürelerle, agmatin dozlarının etkileri	39

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropin
ADP	: Adenozin difosfat
Agm	: Agmatin
ADC	: Arjinin dekarboksilaz
DDL	: Düşük dansiteli lipoprptein
DAO	: Diamin oksidaz
EEA	: Eksitatör amino asit
EtOH	: Etanol
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GIS	: Gastrointestinal sistem
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
IR	: Kızılötesi (infrared)
iNOS	: Uyarılabilir nitrik oksit sentaz
i.p.	: İntraperitoneal enjeksiyon ile ilaç uygulama yolu
LMA	: Lokomotor aktivite
NAD ₂	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADH	: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid
NADP ₂	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
ODC	: Ornitin dekarboksilaz
sGMP	: Siklik guanozin monofosfat
SSAT	: Spermin spermidin N-açıl transferaz
VTA	: Ventral tegmental alan
YDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein

ETANOLÜN İNDÜKLEDİĞİ LOKOMOTOR AKTİVİTE ÜZERİNE AGMATİNİN ETKİLERİ

GİRİŞ VE AMAÇ

Yapılan yakın dönem çalışmalarda, agmatinin fare ve sıçanlarda opioid analjezi üstüne etkileri olduğu gösterilmiştir (Yeşilyurt ve Uzbay, 2001). Opioid ve etanole fiziksel bağımlılık gelişiminde, glutamerjik transmisyonun rolü iyi bilinmektedir ve agmatin NMDA reseptör ailesinin alt sınıfı glutamat reseptör kanallarını, sıçan hipokampal nöronlarında seçici olarak inhibe eder (Wang ve ark., 2006). Dahası agmatinin morfinin yoksunluk sendromunu önlediğine dair çalışmalar da yayınlanmıştır (Arıcıolu-Kartal ve Uzbay, 1997; Arıcıoğlu ve ark., 2004a; Arıcıoğlu ve ark., 2004b; Wu ve ark., 2005). Ayrıca etanol yoksunluk sendromunun bazı semptomlarını hafiflettiği de ileri sürülmüştür (Uzbay ve ark., 2000b). Yakın tarihte gerçekleştirilen bir çalışmada da agmatinin farelerde kafein ile indüklenen lokomotor aktivitedeki artışı inhibe ettiği gösterilmiştir (Uzbay ve ark., 2010). Bu veriler agmatinin morfin ve etanol gibi bağımlılık türlerinin tedavisinde etkili olabileceği izlenimini vermektedir. Bununla beraber, henüz agmatinin etanol ile indüklenen lokomotor stimülasyon üzerine etkileri araştırılmamıştır. Bu çalışma, agmatinin etanol ile indüklenen lokomotor stimülasyon üzerine etkilerini incelemeye odaklanmıştır.

KAYNAK BİLGİSİ

ETANOL (ETİL ALKOL)

Tarihçe

Etanole ilişkin ilk kayıtlar, milattan öncesine kadar dayanır. Etanolün etkileri ve kullanımına ilişkin ilk kaynaklar, M.Ö. 6000-4000 yıllarına değin izlenebilmektedir. Etanol eski Mezopotamya'ya ait reçete tabletlerinde yer almaktadır. Bu dönemde özellikle şarabın ilaç olarak kullanıldığına işaret eden veriler bulunmaktadır. Sekizbin yıl önce Mezopotamya'da arpadan ekmek yapmak için arpanın ıslahıyla ve bunun ardından da biranın elde edilmesiyle başlayan süreç, M.S. 8. Yüzyılda Arabistan'da etil alkol distilasyonunun yapılmasıyla devam etmiştir. Bilinçli bir şekilde üzüm mayalanma ve buradan etil alkol elde edilmesine yönelik ilk veriler ise M.Ö. 6000'lerde bugünkü Ermenistan bölgesinde gerçekleşmiştir. M.Ö. 4000 yıllarında ise Mısır'da arpadan bira yapılması biliniyordu (Coşkun 2005; Uzbay, 2009a).

İlerde ayrıntılı olarak belirtilecek öforizan ve anksiyolitik etkileri nedeni ile etil alkol çağlar boyunca insanlık tarihine eşlik etmiştir. Bu etkilerinin sonucunda tarihte anksiyolitik ve bunun yanında kötüye kullanılan, bağımlılık yapan ilk madde olması rahatlıkla düşünülebilir.

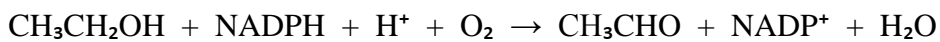
Etil Alkolün Farmakokinetiği

Oral alınan etanol, mide-barsak kanalından pasif difüzyonla tam olarak absorbe edilir. İyonize olmaması, aynı zamanda da molekül yapısının oldukça küçük olması absorpsiyon hızının yüksek olmasının nedenidir. Alındıktan sonra yaklaşık beş dakika içinde kanda varlığı görülür ve 40-60 dakika içinde ise maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Plasentadan fetal dolaşıma kolayca geçer. Fetüs kanındaki konsantrasyonu gebe kanındakine eşittir. Etanol ayrıca yağ dokusunda birikmez; yağ/su partiyon oranı 1/30 kadardır. Bunun yanında kadınlarda, yağ oranı daha fazla olduğu için dağılım hacmi erkeklerden biraz daha azdır. Plazma proteinlerine de bağlanmaz (Uzbay, 2009a).

Etanol, %20 oranında mideden ve %80 oranında barsaktan emilir; besinlerle birlikte alındığında emilimi yavaşlar (Işık ve Uzbay, 2008). Etanolün neredeyse tamamı (%98) biyotransformasyonla elimine edilir. Elimine edilemeyen miktar akciğerler, böbrekler ve ter bezlerince uzaklaştırılır. Biyotransformasyon iki yolak üzerinden gerçekleşir. Birinci yolak karaciğer hücrelerindeki sitozolik enzim olan "alkol dehidrojenaz" üzerinden gerçekleştirilir:



Diğer yolak yine karaciğerde fakat bu sefer endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P₄₅₀ ailesine ait bir "mikrozomal oksidaz" olan "CYP_{2E1}" tarafından katalizlenir:



Kronik etanol tüketiminde CYP_{2E1} otoindüksiyon gösterir. Yalnız bu enzimin etanolün vücutta bulunduğu zaman süresince inhibe halde bulunması, ilaç

etkileşimi açısından (özellikle benzodiazepinelerle ve barbituratlarla) önemlidir (Coşkun, 2005).

Asetaldehidin asetik asite dönüştürülmesi etil alkol oksidasyonunun ikinci basamağını oluşturur. Burada mitokondriyal “aldehit dehidrojenaz” rol oynar. Bu enzim ile katalizlenen ikinci basamakta oksidasyon oldukça hızlı gerçekleştirilir ve böylece vücutta asetaldehit birikmez. Kronik etanol tüketenlerde ise asetaldehit oksidasyonunun, mitokondriyal bozulmaya bağlı olarak, yavaşlamış olması kuvvetle muhtemeldir. Başka bir açıdan da aldehit dehidrojenaz enzimidaki polimorfizm nedeniyle yavaş inaktivatör bireylerde düşük miktar etanol tüketimi bile kanda asetaldehit birikimine yol açar ve bu bireylerde, kızarma gibi reaksiyonlar görülür (Coşkun, 2005).

Normal bireylerde saatte ortalama 150mg/kg etil alkol metabolize edilir. Fakat bu hız bireyler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Alkoliklerde etanolün biyotransformasyon hızı enzim indüksiyonuna bağlı olarak artmıştır.

Bir gram etil alkol metabolize edildiğinde yaklaşık 7 kilokalorilik enerji oluşur. Alkolikler günlük olarak, istirahat halindeki bir insanın bir günlük kalori miktarına eşit miktarda kaloriyi (yaklaşık 1800-2000 kilokalori) etanolden alabilirler (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

Etil Alkolün Farmakolojisi

Doz Etki İlişkisi

Etanol, en önemli etkisini santral sinir sisteminde yaygın depresyona yol açmasıyla ve disinhibisyona bağlı olarak oluşturduğu davranışsal etkilerle gösterir. Yüksek dozlarında anestezi oluşturmasına karşılık, bu doz öldürücü dozuna oldukça yakındır. Kanda etanol konsantrasyonunun belirlenmesi intoksikasyon için en önemli yollardan biri olmakla beraber, yine de etanole karşı bireysel yanıtlardaki farklılıklar bazı güçlükler oluşturmaktadır. Kan etil alkol konsantrasyonu 50mg/100ml olduğu zaman çok az kişide klinik belirti gösterecek şekilde akut intoksikasyon görülür. Düzey 150mg/100ml ölçülen bireylerin %50'sinden fazlasında alkol intoksikasyonu belirtileri gözlenirken, 350mg/100ml etil alkol düzeyine ulaşan bireylerin alkol intoksikasyonu belirtilerini sergileyeceği kabul edilir. Kan düzeyi 450mg/100ml'yi aştığı durumlarda medular paraliz ve ölüm kaçınılmaz hale gelir (**Tablo 1**) (Uzbay ve Kayaalp, 2002; Uzbay, 2009a).

Kandaki konsantrasyon (mg/100 ml)	Etkiler
50 - 80*	Öfori, hafif motor bozukluklar, zihinsel etkinlikte azalma
80 - 100	Nistagmus, beceri isteyen işlerin yapılmasında aksama, araba sürme yeteneğinin bozulması, EEG'de alfa dalgalarının aktivasyonu.
100 - 200	Emosyonel düzensizlik, motor koordinasyonun ileri derecede bozulması (ataksi, yalpalama), EEG'de alfa dalgaların frekansının azalması, daha sonra yavaş dalga periyodlarının belirlenmesi.
200 - 300	Konfüzyon, geveleyerek konuşma, amnezi.
300 - 400	Stupor ve koma
500 - <	Kesinlikle Ölüm

*80 mg/100 ml, yaklaşık olarak, 60 ml rakı veya viski veya iki şişe (1000 ml) bira içtikten sonra oluşan konsantrasyonu temsil eder.

Tablo 1- Kandaki etil alkol konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan santral etkiler (Uzbay, 2009a)

Etanolün, cilt antiseptiği olarak kullanımı dışında tıbbi kullanımı yoktur. Fakat alkolizm nedeniyle, bazı bireylerin alkol tüketimi ilaçtan daha sıktır. Alkolizm ya da alkol bağımlılığı, madde bağımlılığı içinde önemli bir yer tutar ve ciddi halk sağlığı problemleri ortaya çıkarır. Bu durum ilerde daha detaylı olarak işlenecektir.

Davranış Üzerine Etkiler

Etanolün düşük dozları hafif sedasyona neden olur. Aynı zamanda anksiyete, sıkılganlık ve sorumluluk duygusunu azaltır ve öfori oluşturur. Davranışı baskı altında tutan moral inhibisyonu azaltır ve baskı altında tutulan içgüdü, istek ve eğilimlerin eyleme dönüşümünü kolaylaştırır. Başlangıçta konuşma ve hareket etme eğilimini artırır.

Alkollü durumda, kendini kontrol etme ve özelleştire yeteneği azalır, kognitif yeteneklerde azalma olur, zihinden aritmetik işlem yapılması zorlaşır ve psikomotor testlerde başarı düşer. Aşırı baskılanma ve çekingenlikten kaynaklı yapılamayan işler az miktarda alkol alındıktan sonra daha iyi yapılabilir.

Alkollü araç kullanmak da meydana gelmesinde rol oynadığı kazalar nedeniyle ciddi sosyal sorunlar oluşturmaktadır. Türkiye’de alkollü araç kullanma sınırı, kandaki alkol konsantrasyonunu yansıtan “nefeste alkol ölçüm testi”ne göre yapılır, bu da 50mg/100ml’dir (Uzbay ve Kayaalp, 2002; Uzbay, 2009a).

Solunum Üzerine Etkiler

Düşük ve orta dozlarda etanol asetaldehit oluşumuna bağlı olarak solunum merkezini uyarırken yüksek dozlarda solunumu deprese eder. Akut alkol zehirlenmelerinin başta gelen ölüm nedeni solunum depresyonudur (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

Kardiyovasküler Etkisi

Cilt damar yatağında belirgin vazodilatasyon gözlenir, periferik damar rezistansı düşer. Etanolün gerçekleştirdiği vazodilatasyon ciltte ısı kaybını artırır ve soğukta alkol tüketimi donmayı kolaylaştırır. Bunun yanında periferik damar

rezistansını artırıcı etkisi de söz konusudur. Bu durum, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda alkolün sık ve fazla kullanımı söz konusu ise, ciddi sakıncalar gündeme getirmektedir (Uzbyay ve Kayaalp, 2002).

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkiler

Etanol tüketimi midede gastrin salgısını arttırarak hidroklorik asit salgısını çoğaltır. Yüksek alkol konsantrasyonları içeren içkilerin tüketimiyle midede irritasyon, asit salgısında azalma ve pilor spazmı görülür. Ayrıca etanol mide epitel dokusunun iyonlara geçirgenliğini bozar, bu nedenle peptik ülserli hastalar için kontrendikasyon söz konusudur. Pankreas dokusunda da bozulmalara neden olduğundan, akut pankreatit vakalar gözlenebilmektedir (Uzbyay ve Kayaalp, 2002).

Emetik Etki

Doza bağlı olarak emetik etkisinden de söz edilebilir. Bu etki yüksek dozlarda ortaya çıkar. Emetik etkinin, mideyi tahriş etkisiyle birlikte merkezi sinir sistemindeki kusma merkezlerini uyarmasından kaynaklanması olasıdır. İntravenöz uygulamanın en sık yan etkisi bulantı ve kusmadır (Uzbyay ve Kayaalp, 2002).

Diüretik Etki

Antidiüretik hormon inhibisyonu yapar ve bunun yanında da içkilerle beraber (içkiler içinde de su bulunur) bolca su tüketildiğinden diürez oluşur (Uzbyay ve Kayaalp, 2002).

Endokrin etkiler

Adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır. Yüksek dozlarda ise ACTH-kortikosteroid salgılanmasını inhibe eder. Prolaktin salgısını artırır, antidiüretik salgılanmasını inhibe eder. Erkeklerde testosteron düzeyini azaltır, seks dürtüsü azalır ve impotens gelişir (Uzbyay ve Kayaalp, 2002).

Metabolik Etkiler

Az ve orta dereceli kronik etanol tüketiminde plazmada yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyi artarken; düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeyi düşmektedir. Çeşitli araştırmaların gösterdiğine göre kronik kalp hastalığı insidensi ile alkol kullanımı arasında ters bir orantı bulunmaktadır. Aşırı alkol tüketimi ise karaciğer bozukluğuna yol açar ve düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeyi artar. Aşırı etanol tüketimi glukojenezi inhibe eder, beslenme sorunu olanlarda hipoglisemi, olmayanlarda ise hiperglisemik tablo oluşturur. Bunların yanında etanol ketoasidoz da oluşturur (Uzbyay ve Kayaalp, 2002).

Organlar Üzerine Toksik Etkileri

Uzun ve aşırı kullanımı sonucunda etanolün hepatotoksik, nörotoksik ve kardiyotoksik etkileri görülür (Uzbyay ve Kayaalp, 2002).

Antiseptik ve Lokal Etki

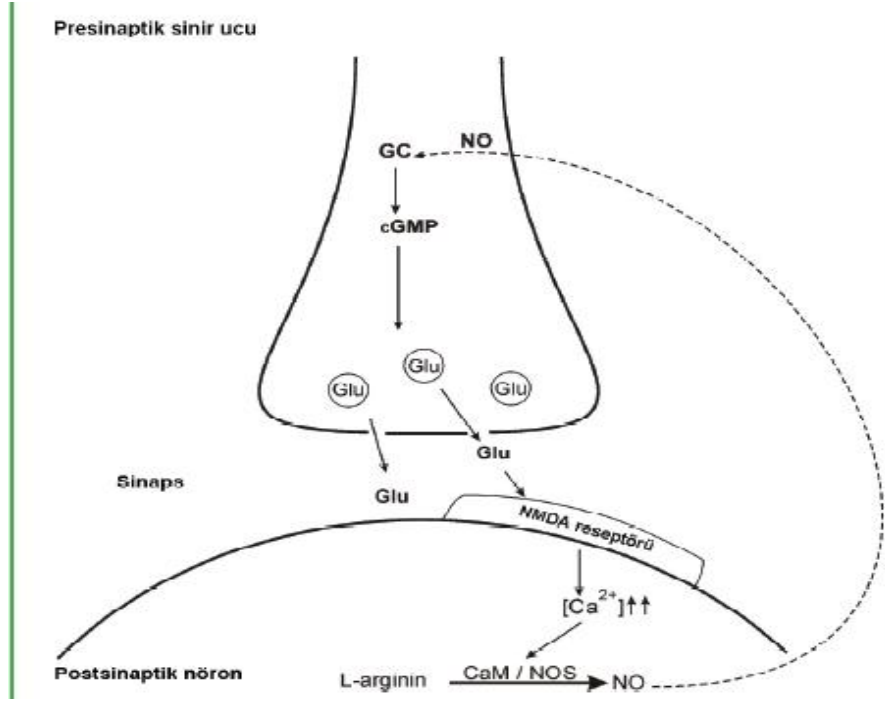
%70 (a/h) = %76 (h/h) konsantrasyonlarındaki etil alkol antiseptik etki için kullanılır. Bu amaçla cilde uygulanması, protein denatürasyonuna neden olur ve kabuk oluşumunu kolaylaştırır. %70'lik etil alkol sinir uçlarına enjekte edildiğinde sinir liflerini tahrip eder ve lokal anestezi oluşturur. Bu tür lokal etkiye kanserli hastalarda ağrının kesilmediği durumlarda başvurulur. Hipofizin alkol injeksiyonu ile tahrip edilmesi de analjezi oluşturulabilir (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

Etanol İle İlişkili Nöronal Etki Mekanizmaları

GABA_A ve eksitator amino asit (EAA) reseptörleri etanolün etkilerini gözlemlemek amacıyla en çok incelenen iki reseptör grubudur. EAA reseptör ailesinden etanole duyarlı olan glutamaterjik NMDA reseptörleridir. Etanol, bu reseptörü antagonize eder. Bu antagonist ilişki nedeniyle etanolün sedatif ve amnestik, ataksik etkileri ortaya çıkar. Kronik etanol tüketimi bu reseptörlerde “up-regülasyon” yapar. Bu nedenle etanol yoksunluk sürecinde gelişen hipereksitasyonun, alkolün inhibitör etkisinden kurtulan NMDA reseptörlerinden kaynaklandığı savlanmaktadır. Kronik etanol alarak kötüye kullananlarda beyin nöronlarındaki yıkılma ve demasın gelişiminin de yine upregüle olmuş NMDA reseptör kanallarının içine aşırı Ca⁺² girmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (Coşkun, 2005). Ayrıca etanole karşı tolerans gelişiminde de bu upregülasyonun etkisi olabileceği ileri sürülmüştür (Deitrich ve ark., 1989).

NMDA reseptörleri ile etkileşimde santral nitrik oksit (NO)'in de rolü söz konusudur. Eksitator amino asit reseptörlerinin glutamat aracılığı ile uyarılması postsinaptik nöron membranında hücre içine Ca⁺² girişini artırarak NO'nun sentezini katalizleyen enzim olan NO sentaz'ın (NOS) Ca⁺²/kalmodulin aracılı aktivasyonuna neden olur ve sonuçta postsinaptik nöronda L-arjininden sentezlenen ve salıverilen NO, retrograd olarak presinaptik sinir ucuna difüze olup oradaki guanilat siklaz-cGMP sistemi üzerinden sinaps aralığına glutamat salıverilmesine yol açar (**Şekil 1**) (Uzbay ve ark., 1997; Uzbay ve Oglesby, 2001).

Deney hayvanlarında NOS enzimi bloke ederek NO ekinliğini azaltan ajanların etanol yoksunluk sendromu belirtilerini hafifletmesi ve bu etkin NO prekürsörü L-arjinin verilmesi ile önlenmesi bu görüşü destekler niteliktedir (Uzbay ve ark., 1997). Öte yandan arjininin dekarboksilasyonu sonucu oluşan agmatin, sıçanlarda gerek periferde gerekse santral sinir sisteminde NOS'u ve beyinde inhibe NMDA reseptörlerini inhibe eder. Böylece bu maddenin etanol yoksunluk sendromunun bir çok belirtisini ortadan kaldıracığı düşünülmektedir (Uzbay ve ark., 2000b). Ayrıca etanol yoksunluk döneminde hippokampus ve striatumda cGMP düzeylerinde artışlar gözlemlenmiştir; bu durum alkol yoksunluk sendromunda NO'un katkısını destekleyici yönde bir bulgudur (Uzbay ve ark., 2004).



Şekil 1 -SSS'de Nitrik oksid sisteminin çalışmasını açıklayan model (GC: Guanilat siklaz, cGMP: siklik guanizin monofosfat, Glu: Glutamat) (Uzbay, 2009a)

Santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir katekolamin olan dopamin lokomotor fonksiyon ve ön hipofizin hormonal fonksiyonlarında önemli rol oynar. Kokain, etanol ve amfetamin gibi maddelerin pozitif pekiştirici etki meydana getirmelerinde nükleus akkumbens ve mozolimbik sistemde dopaminerjik uyarıyı artırmaları rol oynar. Nükleus akkumbensin tahrip edilmesi veya D₁ ve D₂ reseptör antagonistlerinin verilmesi, kokain, amfetamin ve alkolün pozitif pekiştirici etkilerini ortadan kaldırmaktadır (Hardman ve ark., 2000).

Ventral tegmental alan (VTA) ve substania nigra'da bulunan dopaminerjik nöronlardaki aktivasyon, lokomotor aktivitede artmaya yol açmaktadır (Schatzberk ve Nemerof, 2000). Daha önce yayınlanan bir deneysel çalışmanın sonuçları da bromokriptin gibi dopaminerjik agonistlerin etanol yoksunluk sendromunun tedavisinde olumlu etkilere sahip olabileceğine işaret etmiştir (Uzbay ve ark., 1994).

Etanol beyinde GABA_A reseptörlerini dolaylı olarak aktive eder ve tıpkı barbiturat ve benzodiazepinler gibi GABA_A reseptör kompleksindeki klorür kanallarının açılmasını kolaylaştırarak hiperpolarizasyon yapar. Etanolün, GABA_A-benzodiazepin reseptör kompleksinin afinite kalıbını bozduğu ve anksiyojenik nitelikte olan benzodiazepinin, reseptöre ters agonist etkili endojen maddelerin bağlanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Etanol yoksunluğundaki anksiyete ve konvülsiyon gelişmesi bu olaya bağlanmaktadır (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

Etanolün pozitif pekiştirici etkisinde mezokortikolimbik dopaminerjik etkinliğin artması da rol oynar. Pozitif pekiştirici etkisiye dopaminerjik sistem üzerinden serotojenik ve opioid sistemin uyarılması da katkıda bulunur. Kronik alkol kullanımı, serotonerjik sistemde değişiklikler yapabilmektedir. Alkole bağımlı veya kronik etil alkol verilen deney hayvanlarında özellikle striatum ve hipokampusta serotonin düzeylerinde düşüşler gözlenmiştir (Uzby ve ark., 1998; Uzby ve ark., 2000a).

Sonuç olarak etanolün başta GABA-erjik, glutamaterjik, dopaminerjik, serotonerjik ve nitreerjik sistemler olmak üzere bir çok nöronal sistem ile etkileştiği söylenebilir.

ETANOL KÖTÜYE KULLANIMI VE BAĞIMLILIĞI

Tanımı

Alkol veya madde bağımlılığı; psikoaktif maddelerin keyif verici psişik etkilerini duyumsamak, hoş olmayan duygulardan ve bazen de alınan maddenin yoksunluğunun vereceği rahatsızlığı duyumsamaktan kaçınmak için, tercih edilen maddeleri devamlı veya periyodik aralıklarla kullanma dürtüsü olan kompülsiyon, madde arama davranışı oluşumuna neden olan şiddetli derecede madde alma özlemi ve arzusu başta olmak üzere, çeşitli davranışsal ve diğer reaksiyonların eşlik ettiği psişik ve somatik (fiziksel) nitelikli bir durumdur (Uzby ve Yüksel, 2003).

İki tip alkol bağımlılığı tanımlanmıştır:

Tip-1 bağımlılık: Genellikle 25 yaştan sonra başlar. Kişide alkol arama davranışı vardır. Alkolik olmaktan suçluluk ve korku duymalarına rağmen içerler; anti-sosyal değillerdir, olaya ve şiddete neden olmazlar. Kişilik yapıları “pasif bağımlı” kişilik yapısına uyar (başkalarına duygusal olarak bağımlı, yardım edici, sempatik, düzenli, ayrıntılara dikkat eden, sebatlı ve maceradan hoşlanmayan kimselerdir) (Uzby, 2009a; Işık ve Uzby, 2008).

Tip-2 bağımlılık: Daha çok gençlerde görülür ve genellikle 25 yaştan önce başlar. Bu tür bağımlılar alkolden uzun süre uzak durabilirler fakat bir kez başladılar mı aşırı miktarda alırlar, alkol almayı kesemezler. Psişik bağımlılıkları, ilk tipin aksine belirgin değildir. İçme krizi esnasında olaya ve şiddete sıklıkla neden olurlar. Anti-sosyal kişilik yapısına sahiptirler; atak, düzensiz, çevreye özen vermeme ve macera sevme gibi karakter özelliklerine sahiptirler. Bu tip bağımlılık hemen hemen yalnız yaşayan erkeklerde görülür (Uzby, 2009a; Işık ve Uzby, 2008).

Psikososyal Yönü

Etanol dünyada kafein ve tütünden sonra en yaygın kötüye kullanılan ve bağımlılığa yol açan maddedir. Tütün ve etanol çeşitli araştırmaların gösterdiği gibi dünyada en yaygın kullanılan ve oldukça ciddi halk sağlığı sorunlarına yol açan maddelerdir.

Etanol kötüye kullanımı dünyada giderek yaygınlaşan, biyopsikofizyolojik temelleri olan kronik tekrarlayıcı bir hastalık şeklinde topluma yük oluşturan, sosyoekonomik ve sosyomedikal bir sorundur. Etanol kötüye kullanımı ve

bağımlılığı madde bağımlılığı kategorisi içinde dünya genelinde önemli bir yer tutar (Uzbyay ve Kayaalp, 2002).

Etanol Bağımlılığının Özellikleri

Belli bir süre ve kronik kullanım durumunda etanole bağımlılık gelişir. Gelişen bağımlılığın “şiddeti ve oluşma zamanı”, “kullanılan doz ve sıklık” ile yakından ilişkili olmakla beraber; genetik, çevresel ve diğer psikososyal faktörler de etanol bağımlılığında rol oynamaktadır. Etanole hem psikişik hem de fiziksel bağımlılık gelişir (Uzbyay ve Yüksel, 2003; Coşkun, 2005).

Psikolojik ya da Psikişik Bağımlılık

Kişinin madde kullanımını üzerinde kontrolünü yitirdiği durama karşılık gelir. Psikişik bağımlılığın gelişmesinde rol oynayan karakteristik özellikler şöyle sıralanabilir: Öncelikle bu bağımlılık tipine maddenin kendini tercih ettirici, keyif verici özelliği rol oynar; bunun yanında maddeyi şiddetle arzulanma ve madde elde edilmediğinde kendini kötü hissetme de psikişik bağımlılığın oluşumuna katkıda bulunur (Uzbyay ve Yüksel, 2003; Uzbyay ve Kayaalp, 2002).

Fizyolojik ya da Fiziksel Bağımlılık

Hızlı tolerans gelişimi ve yoksunluk semptomları ile karakterizedir. Öncelikle tolerans gelişir ve sonrasında madde kullanımını kesildiğinde yoksunluk sendromu gözlenir. Kabaca fizyolojik bağımlılık; madde kullanımının kesilmesi üzerine ortaya çıkan yoksunluk semptomlarına karşılık gelmektedir. Tolerans ise maddenin belirli bir dozunun yinelenen uygulamalarından sonra, amaca yönelik etkide azalma oluşumu gerekçesi ile, ilk kullanımındaki etkiyi elde etmek amacıyla giderek artan dozların kullanılması gerekliliğinin oluşumudur. Bir maddenin, başka bir madde tarafından oluşturulan fiziksel bağımlılık belirtilerini baskılama ve fiziksel bağımlılık durumunun sürdürülmesini sağlama yeteneğinin göstergeleri olan çapraz-tolerans ve çapraz-bağımlılık da yoksunluk sendromu ile ilişkilidir. Yoksunluk; maddeyi alanlarda tolerans geliştikten sonra maddenin ani olarak kesilmesinden sonra maddeye karşı aşırı istek, disfori ve sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesiyle karakterizedir.

Bağımlılık gelişiminde, maddenin yinelenen kullanımıyla oluşan ve yoksunluk sendromunun ortaya çıkmasını önlemek için maddenin devamlı kullanımını zorunlu kılan fizyolojik nöroadaptasyon kaçınılmazdır. Madde kullanımında kontrolünü kaybetmiş bireyler; bilişsel, davranışsal ve fizyolojik semptomlar nedeniyle maddeyi gönüllü olarak bırakmakta büyük güçlükler yaşarlar.

Yoksunluk sendromu, genellikle uzun dönem boyunca ve yüksek dozlarda tekrarlamalı olarak alınan bir psikoaktif maddenin kullanımının kesilmesi ya da azaltılması durumu üzerine ortaya çıkan bir arada bulunma durumları ve şiddeti değişken olabilen, semptomlar grubudur. Yoksunluk sendromu bağımlılığın bir göstergesidir. Bu durum özellikle etanol için geçerlidir. Belirli bir süre ve miktarda tekrarlamalı olarak tüketimi sonucu etanole tolerans ve fizyolojik bağımlılık geliştiktikten sonra kullanımının ani kesilmesi ya da azaltılmasıyla “yoksunluk sendromu” ortaya çıkar (Kayaalp, 2002).

ETANOL BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ

Etil alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılacak maddelerinden şu özellikleri karşılması beklenir (O'mara ve Wesley, 1994):

- 1)Önemli yan etkileri olamamalı ve adiktif etkileri olmamalıdır.
- 2)İçme motivasyonunu azaltmalı ve içmeye yönelik pekiştirici duyguları azaltmalı veya yok etmelidir.
- 3)Etanol özlemini azaltmalıdır.
- 4)Etanol ile etkileşimi olmamalıdır.

Bugün alkol bağımlılığında kullandığımız birçok ilaç ne yazık ki yukarıda sayılan ölçütleri karşılamaktan uzaktır. Örneğin bağımlılığın tedavisinde kullanılan birçok ilacın kendilerinin de bağımlılık yapma potansiyeli oldukça yüksektir (Coşkun, 2005).

Alkolizm tedavisi yalnızca ilaç terapisi şeklinde değil başkaca unsurları da bir araya getirmektedir. Tedavi aşağıda maddeler halinde sıralanan eleman ve süreçlerden oluşur (Uzbyay ve Yüksel, 2003):

- 1)Hasta toplumdandan izole edilir ve bu dönem tedaviye başlangıç evresidir. Özel beslenme önlemleri alınır (sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, protein replasmanı gibi).
- 2)"Detoksifikasyon" dönemi (etanolü tamamen keserek "yerine daha düşük derece fiziksel bağımlılık oluşturan bir madde vererek veya "yoksunluk sendromunun hafif geçmesini sağlayacak ilaçlar" vererek organizmadan maddenin tamamen uzaklaştırılması).
- 3)Sedasyonun sağlanması, anksiyetenin hafifletilmesi gibi yaklaşımlar yoksunluk sendromunun tedavisi kapsamındadır.
- 4)Rehabilitasyon dönemi (madde kullanımına neden oluşturabilecek psikolojik ve sosyal sorunların çözülmesine yönelik dönem).

Etanol bağımlılarında detoksifikasyon tedavisi çeşitli ilaçlarla yapılmaktadır. Burada kullanılacak ilaçların dozları, gelişmiş bulunan fiziksel bağımlılığın derecesine ve bireye göre ayarlanmalıdır.

Etanol bağımlılığında detoksifikasyon tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu benzodiazepinlerdir. Bu ilaç grubu ile etanol arasında çapraz bağımlılığın bulunması tedavide tercih edilmelerinin nedenidir. Bu gruptan diazepam, özellikle anksiyolitik ve antikonvülsan etkileri nedeni ile eskiden beri kullanılan bir ilaçtır. Klordiazepoksit, sedasyon sağlanmasında günümüzde en sık kullanılan ilaçtır. İkinci olarak diazepam gelmektedir. Lorezepam ve oksazepam diğer seçeneklerdir. Benzodiazepinler, alkol yoksunluğu sendromunun akut belirtilerinin giderilmesinde kullanılmaktadırlar; fakat bağımlılık yapıcı özellikleri bu ilaçların kronik kullanımının önündeki en büyük engeldir. Bu nedenle sınırlı bir süre boyunca kullanılmaktadırlar. Ayrıca sedatif, amnezik ve ataksik yan etkileri bulunmaktadır. Yoksunluk sanrılarında haloperidol önerilmektedir (Kayaalp, 2003; Uzbyay ve Yüksel, 2003).

Otonomik hiperaktive için gerekirse atenolol uygulanabilir. Diğer bir seçenek de propanololdur. β -blokerlerden olan bu ilaçlar; tremor, taşikardi, kan basıncı ve diaforezi kontrol etmede yüksek oranda etkilidirler. α -adrenerjik agonistlerden klonidin de bu konuda bir seçenek olabilir (Kayaalp, 2003; Uzbay ve Yüksel, 2003).

Etanol yoksunluk sendromu tedavisinde, nöbet öyküsü olanlarda, fenitoin ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlarında kullanımı söz konusudur. Özellikle GABA etkinliğini artırıcı etkileri nedeni ile üzerinde durulan karbamazepin ve gabapentin alkol yoksunluğu belirtilerini, bağımlılık oluşturmaksızın ve bilişsel bozukluğa yol açmaksızın kontrol edebilmektedir (Kayaalp, 2003).

Antikonvülsan etkisi nedeni ile yoksunluk belirtilerini hafifleten klometiazolün bağımlılık yapma riski oldukça yüksektir ve etanol ile birlikte alındığında etanolün etkisini arttırmaktadır (Kayaalp, 2003).

Kronik etanol bağımlılığı tedavisinde yardımcı olarak kullanılan disülfiram verilmesi etanolün metabolizmasını baskılayarak, asetaldehit birikmesine bağlı tiksindirici ve istenmeyen etkilerin ön planda olmasını sağlar ve böylece hastayı etanol kullanımından uzaklaştırmayı amaçlar. Hekim kontrolü dışında kullanılmamalıdır. Karaciğer ve böbrek bozukluğu durumlarında ve epilepsili hastalarında dikkatle kullanılmalıdır (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

α_2 -adrenerjik agonist olan klonidin etanol ve opiyoid yoksunluğunun tedavisinde kullanılmaktadır. Yine bir α -agonisti olan lofeksin ise klonidine göre daha az sedatif ve hipnotiktir. Etanol yoksunluğunda etkinliklerine karşın alfa agonistler yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle çok sık tercih edilmemektedirler (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

Opiyoid antagonisti olan naltrekson da etanol arama davranışını azalması nedeniyle alkolizm tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak anksiyete, bulantı, sedasyon gibi yan etkilerinin olması, düşük dozlarının dahi karaciğer ve böbreklerde toksik etkiler oluşturma riskinin bulunması, bunun yanında yüksek dozlarında hepatotoksik etki meydana getirmesi ve tolerans gelişimine neden olması naltreksonun kullanımını kısıtlamaktadır (O'mara ve Wesley, 1994; Oarkes ve Sicklair 2000). Etanol tüketim ve özlemi ile buna bağlı etanol arama davranışını engelleme ve "kısa dönem tedavi" için naltrekson önerilmektedir (Kayaalp, 2003).

Yoksunluk sendromunda kullanılan bir diğer ilaç da akamprozattır (kalsiyum asetilhomotaurinat). Beyinde GABA benzeri etkiler oluşturduğu ve NMDA aracılı stimülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (Uzbay ve Yüksel, 2003; Işık ve Uzbay, 2008). Etanol kesildiğinde akamprozat verilmesinin, alkol yoksunluğunun yarattığı nöronal hipersitabiliteyi azaltarak yoksunluk stresinin ve etanol arayışının azalmasını sağladığı düşünülmektedir. Bu ilaç böbrek ve ağır karaciğer bozukluklarında kontrendikedir (Uzbay ve Yüksel, 2003).

Etanol bağımlılığın tedavisi için kombine tedavi arama çalışmaları da giderek önem kazanmaktadır. Örneğin "halloperidol, fenazepam, lityum hidroksit" üçlü kombinasyonunun deney hayvanlarında etil alkol tercihi ve tüketimini büyük ölçüde azalttığı gözlenmiştir (Uzbay ve Kayaalp, 2002; Uzbay, 2004).

Etanol bağımlılığının kontrolünde antidepresanların da seçenek olabileceği düşünülmektedir (Uzby, 2009a). GATA Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi Laboratuvarı'nda deneysel olarak alkole bağımlı yapılmış sıçanlarda etanol yoksunluğunun lokomotor hiperaktivite, ajitasyon, stereotipi, ıslak köpek silkinmesi, tremor ve odiojenik nöbetler gibi temel belirtileri üzerine moklobemid, venlafaksin, sarı kantaron ekstresi (hiperikum), essitalopram, tianeptin ve fluoksetin gibi noradrenerjik/serotonerjik veya serotonerjik aktivite üzerinden etkili olan antidepresanların etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre serotonerjik sistem üzerinden daha seçici etki gösteren antidepresanlar, etanol yoksunluk sendromunun belirtilerini güçlü bir şekilde baskılamıştır. (Uzby ve ark., 1995; Sağlam ve ark., 2004; Coşkun, 2005; Uzby ve ark., 2006). Aynı laboratuvarda gerçekleştirilen yakın tarihli bir başka çalışmada da, atipik bir antipsikotik olan klozapin etanol yoksunluk belirtilerinin inhibisyonunda oldukça etkili bulunmuştur (Kayir ve Uzby, 2008). Bu deneysel veriler bağımlılık yapma potansiyeli olmayan ve serotonerjik etkileri olan bazı antidepresan ve antipsikotiklerin etanol yoksunluk sendromunun şiddetinin azaltılmasında yardımcı olabileceği izlenimini vermektedir.

Uzby ve ark. (1997) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada sıçanlarda NOS enzimini bloke eden L-NAME ve 7-nitro indazol (7-NI) gibi ajanların etanol yoksunluk sendromu belirtilerini hafiflettiği ve NO prekürsörü olan L-arjininin bu etkileri önlediği gösterilmiştir. Ayrıca Uzby ve Erden (2003) tarafından yapılan başka bir çalışmada, yüksek doz L-arjininin sıçanlarda etanol yoksunluk sendromunu hafiflettiği gözlemlenmiştir. Uzby ve ark. (2000b)'inca yapılan bir başka çalışmada ise arjininin dekorboksilasyonu ile oluşan agmatinin etanol yoksunluk sendromunun birçok belirtisini hafiflettiği ortaya konmuştur. Bu çalışmalar agmatin ve NOS inhibitörlerinin gelecekte etanol bağımlılığının tedavisinde kullanılabileceğine dönük veriler ortaya koymaktadır.

LOKOMOTOR AKTİVİTE

Lokomotor aktivite (LMA), psikofarmakoloji çalışmalarında özellikle sıçan ve fare gibi kemirgenler üzerinde ilaçların psikostimulan ve sedatif etkileri nedeniyle oluşan spontan davranışlarını değerlendirmede sıkça kullanılan bir yöntemdir. Bunun yanında lokomotor etkinliğin ölçülmesi ile deneklerin anksiyete ve saldırganlık davranışları hakkında da bilgiler edinilebilmektedir (Uzby ve ark., 1997; Uzby, 2009a; Çelik, 2002).

LMA ölçümleri, hayvanların spontan etkinliklerindeki değişiklikleri kapsar. Yatay (horizontal), dikey (vertikal) ve yer değiştirme (ambulator) etkinliklerinden oluşmaktadır. Yatay etkinlik, deneklerin arka ayakları üzerinde dikilme ve yer değiştirme hareketi yapmaksızın, oldukları yerde yaptıkları hareketlerdir. Dikey etkinlik, deneklerin arka ayakları üzerinde yaptıkları dikilme hareketidir. Yer değiştirme etkinliği ise deneklerin arka ayakları üzerinde yaptıkları dikilme hareketi dışında yapmış oldukları aktivite kafesi içindeki her türlü yer değiştirme/gezinme hareketidir. Yatay, dikey ve yer değiştirme etkinliklerinin ölçümleri ayrı ayrı değerlendirilebileceği gibi, üçünün toplamı "toplam LMA" olarak da değerlendirilebilir. LMA ölçümleri ile ilaçların psikostimulan ve depresan etkinlikleri nesnel olarak ölçülebilmektedir. Bağımlılık yapan maddelerin çoğunun bazı dozlarda lokomotor uyarıcı (psikostimulan), bazı

dozlarda ise lokomotor baskılayıcı (depresan) etkilerinin bulunduğu göz önüne alınırsa LMA ölçümleri ile maddelerin bağımlılık yapıcı etkileri hakkında da bir fikir edilebilir (Uzbay ve ark., 1997; Uzbay, 2009a; Çelik, 2002).

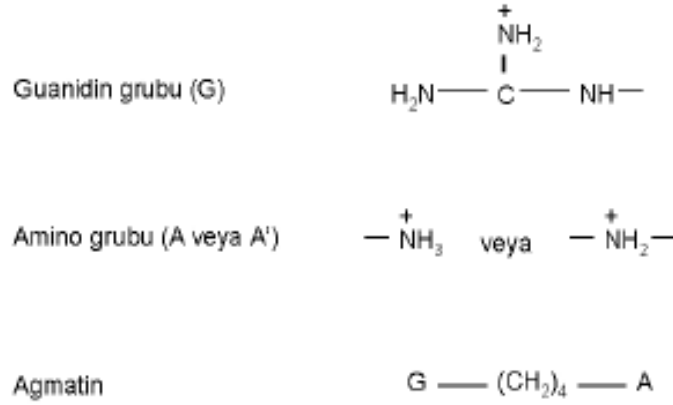
Kokain ve amfetamin gibi lokomotor uyarıcı maddeler (Uzbay ve ark., 2000) ile etanolün düşük dozları (Smoothy ve Berry, 1985; Koechling ve ark., 1990; Agabio ve ark., 2001) ve bromokriptin gibi dopaminerjik agonistler (Uzbay ve ark., 1994) sıçanlarda LMA artışına neden olmaktadır. Diazepam gibi benzodiazepinler (Thiebot, 1985; Çelik ve ark., 1999), yüksek dozda kullanılan etanol (Smoothy ve Berry, 1985) ve haloperidol, raklopirid gibi dopamin antagonistleri (Wadenberg ve ark., 1991) ise LMA'da azalmaya neden olur.

AGMATİN

Tarihçe

Agmatin, 1994 yılında memeli beyin dokusunda bulunduğu gündeme gelmeye başladı (Li ve ark., 1994). O dönemde agmatin imidazolin reseptörleri için klonidinin yerini alabilecek doğal bir madde olarak düşünüldü (Li ve ark., 1994). O zamana kadar klonidin gibi imidazolin (I) reseptörleri üzerinde etki gösterecek doğal bir transmitter bulunmadığından bu durum oldukça ilgi çekti (Halaris ve Plietz, 2007). Fakat gelinen aşamada bugün agmatinin sadece imidazolin I₁ reseptörleri üzerinde değil, α_2 -adrenerjik ve glutamaterjik NMDA reseptörleri üzerinde de etkinliği saptanmıştır (Olmos ve ark., 1999; Yang ve Reis 1999). Ayrıca vücutta fizyolojik olarak etkin olduğu konsantrasyonlarda nöronal nitrik oksit sentezini (nNOS) geri dönüşsüz olarak baskılamaktadır (Galea ve ark., 1996; Demady ve ark., 2001).

Arjinin metabolizmasının iki yolağı hemen hemen bütün biyokimyasal kitaplarda geçer. Bu yollardan birinin ürünleri sitruilin ve NO iken diğerinin ornitin ve poliaminlerdir. Ama bu iki yolağın dışında agmatinin bir ürün olarak oluştuğu bir üçüncü yolak da mevcuttur. Agmatin bir semi-esansiyel amino asid olan L-arjinin'in mitokondrial arjinin dekarboksilaz (ADC) ile dekarboksilasyonu sonucu oluşan, endojen guanidoamin yapısında bir moleküldür (Reis ve Regunathan, 2000; Zhu ve ark., 2003; Grillo ve Colombatto, 2004; Lortle ve ark., 1996; Galea ve ark., 1996; Abe ve ark., 2000; Otake ve ark., 1998). Bir guanidin (1-amino-4-guanidobutan) içeriğine sahip olması nedeni ile agmatin diğer monoaminlerden ayrılır ve bu, temel bir karakteristiğe sahip olmasının nedenidir (Halaris ve Plietz, 2007) (**Şekil 2**). Agmatin düşük konsantrasyonlarda da olsa beyin merkezli olmak üzere vücudun böbrek, vasküler düz kas hücreleri, endotel ve astrositleri de içeren bir çok dokusunda bulunmaktadır (Sastre ve ark., 1998). Arjininden ADC enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile sentezlenir (Zhu ve ark., 2004). Bu enzim, mitokondri membranına yerleşmiş bir memeli enzimidir (Reis ve Regunathan, 2000).



Şekil 2- Agmatinin yapısı (Metz, 2008)

Agmatinin, beyin ve omurilikte sinaptik veziküller içinde depolandığı (Goracke-Postle ve ark., 2006) ve depolarizasyonla salınıp (Reis ve ark., 1998) transmembran reseptörleri üzerinde etkide bulunduğu gösterilmiştir (Reis ve Regunathan, 2000). Bunun yanında antikonvülzan (Su ve ark., 2004; Riazi ve ark., 2005), antidepresan (Halaris ve Piletz, 2003; Arıcıoğlu ve Regunathan, 2005) ve antinörotoksik (Zhu ve ark., 2006; Gilad ve ark., 2005; Wang ve ark., 2006) etkiler gösterdiği çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir.

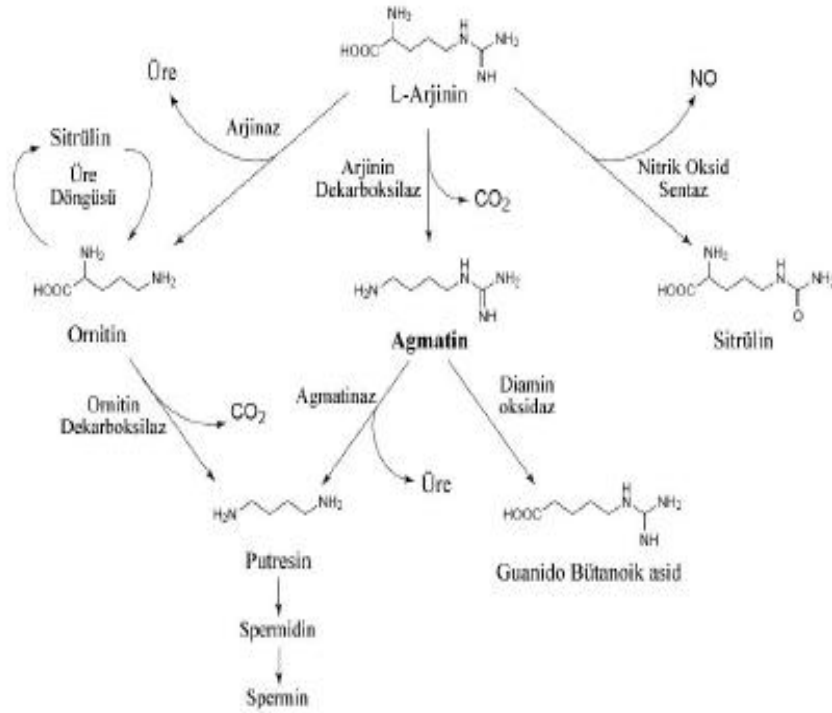
Agmatin Yolağı

ADC enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenen bir amin olan agmatinin 1994 yılına kadar bitkiler, bakteriler, omurgasız hayvanlarda sentezlenip depolandığı, memelilerde ise sentezlenmediği düşünülmekteydi (Lortie, 1996). 1995 yılında Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ADC'nin sıçan beyinde eksprese edildiğinin gösterilmesiyle, agmatinin memelilerde de sentezlendiği ve enterik bakteri veya diyet kaynaklı olmadığı anlaşılmıştır (Li ve ark., 1995). ADC, memelilerde hücre membranına bağlı olarak bulunur ve özellikle de mitokondri membranında daha yoğundur. İlk araştırmacıların enzimi saptayamamalarının nedeni, enzimi çözünür (soluble) memeli dokularında aramalarıdır. ADC beyinde en fazla striatum ve beyin sapında, en az ise kortekste bulunmaktadır. Memelilerdeki ADC aktivitesi Mg^{+2} tarafından artırılmakta, Ca^{+2} tarafından baskılanmaktadır. Diğer iyonlar ise, ADC aktivitesini değiştirmemektedir. Kan damarlarında, agmatinin endotel ve düz kas hücrelerinde depolandığı, fakat sadece endotelde ADC eksprese edildiği bilinmektedir (Regunathan ve ark., 1996; Köse 2007).

Sinaptozomlarda ADC aktivitesine rastlanması, agmatinin büyük olasılıkla nöronlarda eksprese edildiğini düşündürmektedir. Glia hücrelerinde de ADC aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca agmatinin sentez edildikten sonra nöronal ve glial havuzlar arasında transfer edildiği bilinmektedir (Reis ve ark., 1998; Köse, 2007). Agmatin beyinde lokal olarak sentez edilir ve sinaptik veziküllerde depolanır (Reis ve Regunathan, 2000; Sastre ve ark., 1997). Sıçan hipokampal piramidal hücrelerdeki elektron mikroskobu çalışmalarında perikarya, dendritler, akson ve akson terminallerinde dağılım gösterdiği saptanmıştır (Reis

ve Regunathan, 2000). Diğer transmitterlerdeki gibi kalsiyuma bağımlı mekanizmalarla depolarizasyona bağılı olarak salınır (Sastre ve ark., 1997). Agmatinin beyin dokusundaki biyolojik inaktivasyonu; enerjiye bağımlı mekanizmalarla, tekrar sinaptozomlar içine alınarak akson terminallerinden salınan ve mitokondrial matriks içinde bulunan agmatinaz ile enzimatik degradesyonu sonucu oluşur (Reis ve Regunathan, 2000; Sastre ve ark., 1997; Fairbanks ve ark., 2000; Gilad ve ark., 1996; Wiesinger, 2001).

Bu enzimatik degradesyon ile poliamin sentezinin diamin prekürsörleri olan putresin ve üreye metabolize olur. Agmatin diğer bir yoldan ise, diamin oksidaz (DAO) ile guanidino butirilaldehide okside olur ve daha sonra dehidrojenasyonla guanidinobutirat oluşur (Sastre ve ark., 1997; Gilad ve ark., 2000; Mete, 2008) (Şekil 3).



Şekil 3-Agmatin ve ilişkili moleküllerin metabolik yolları (Mete, 2008)

Beyinde lokalize olan agmatin başlıca iki reseptöre bağlanmaktadır: α_2 -adrenerjik ve imidazolin reseptörleri. Bu durum agmatinin bir nörotransmitter olarak anlaşılıp anlaşılamayacağını gündeme getirmiştir. Belli başlı bulgular agmatinin nöronal iletide rol oynadığına dair kanıtları güçlendirmiştir. Bu bulgular sıralanırsa:

1)Agmatin spesifik bir enzim aracılığıyla beyinde de sentezlenir (Zhu ve ark., 2004).

2)Belirli spesifik merkezi sinir sistemi nöronlarınca depolanır (Otake ve ark., 1998).

3)Sinaptozomlardan geri alınır (Sastre ve ark., 1997).

4)Glutamata lokalize bir şekilde akson terminallerdeki küçük veziküllerde depolanır (Reis ve ark., 1998).

5)Sinaptozomlardan kalsiyuma bağlı depolarizasyonla salınır (Goracke-Postle ve ark., 2006).

6)Özel bir geri alım mekanizmasına sahiptir (Molderings ve ark., 2003).

7)Agmatinaz olarak bilenen spesifik bir enzim tarafından yıkılır (Sastre ve ark., 1996).

8)Hücre yüzeyindeki reseptörler için yüksek afiniteli bir ligandır (Plietz ve ark., 1995).

9)Aynı zamanda periferdeki (Gonzales ve ark., 1996; Zhao ve Ren, 2005) ve merkezi sinir sistemi (Zheng ve ark., 2004) hücrelerindeki reseptörler için ise modülatör olarak işlev görür.

Bu bulgular agmatinin nörotransmitter olarak düşünülmesi için yeterli veriler sunarken, kendine özgü bir reseptörün varlığına henüz rastlanılmamış olması agmatin için şimdilik nöromodülatör kavramının kullanılmasının daha uygun olduğunu göstermektedir (Halaris ve Plietz, 2007).

Agmatinerjik İletim

Ligand Kapılı Kanallar

Agmatin belirli bazı ligand kapılı kalsiyum kanalları antagonisti olarak bilinir (Askalany ve ark., 2005). Agmatinin antagonizma yoluyla etkilediği belli başlı ligand kapılı reseptörler arasında kolinerjik, serotonerjik, 5-HT₃ ve NMDA reseptörleri sayılabilir (Loring, 1990; Molderings ve ark., 1996; Olmos ve ark., 1999). Bunun yanında agmatinin voltaj kapılı kanallar üzerinde de inhibitör etkinlik gösterdiği de ifade edilmektedir (Askalany ve ark., 2005).

İmidazolin Reseptörleri

Agmatin imidazolin (I) reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanmaktadır (Plietz ve ark., 1995). Ama agmatin imidazolin reseptörlerinin oluşturduğu antihipertansif cevabı etkilemediği de bulgulanmıştır. Agmatin, I₁ reseptörleri aracılığıyla opioid bağımlılığını azaltmaktadır (Wei ve ark., 2005; Wu ve ark., 2005).

α₂-Adrenerjik Reseptörler

Çeşitli çalışmalarla agmatin tedavisi uygulanan morfin bağımlı farelerde agmatinin α₂-adrenerjik reseptörleri aracılığıyla morfinin ödüllendirici etkilerini giderdiği gözlenmiştir (Tahsili-Fahadan ve ark., 2006). Bu durum agmatinin α₂-adrenerjik reseptörlere afinite gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Katekolamin Salınımı

Agmatin çeşitli katekolaminlerin [insülinin pankreatik β hücrelerinden (Sener ve ark., 1989) ve hipotalamusta lütein salgılayıcı hormonun (Kalra ve ark., 1995)] salınımında rol oynamaktadır. Bunun yanında agmatin noradrenalinin presinaptik sinir hücresi terminalinden salınımını inhibe eder (Molderings ve Gothert, 1995). Bu durum agmatinin dolaylı olarak da olsa nöronal transmisyonunda rol oynadığını kanıtlamaktadır.

Nitrik Oksit Sentezi

Çeşitli çalışmalar agmatinin nNOS'un geri dönüşsüz inaktivatörü olduğunu göstermektedir (Demady ve ark., 2001). Düşük dozlarda dahi agmatin geri dönüşsüz olarak nNOS'u inaktive eder (Demady ve ark., 2001) ve iNOS seviyelerini de düşürür (Regunathan ve Piletz, 2003).

Agmatinin Olası Terapötik Etkileri

Son yıllarda agmatinin fizyolojik ve farmakolojik özellikleri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu çalışmalardan yapılan bir derleme aşağıda sunulmaktadır:

Şizofrenide özellikle negatif belirtilerin glutamat hipofonksiyonu ile ilişkili olabileceğinden hareketle agmatinin, NMDA reseptör bloke edici özelliğinin şizofreni oluşumuna katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Birçok çalışmada, agmatinin yıkım ürünleri olan spermidin ve sperminin şizofreni hastalarının beyinlerinde, beyin omurilik sıvısında ve kanlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. NO ve agmatinin prekürsörü olan asimetrik dimetilarginin gibi asimetrik arjininlerinin de şizofreni, hipertansiyon ve diyabet hastalarında plazma düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bütün bu veriler sentez ve metabolizma yolağında spermin ve spermidininin bir üst basamağında yer alan agmatinin de şizofreni etiopatogenezinde önemli bir role sahip olabileceği görüşünü desteklemektedir (Uzbay, 2009b). Sonuç olarak, agmatin ve benzeri poliaminlerin şizofreni ve benzer spektrumdaki hastalıkların etiopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve tedavisi için yeni ve önemli bir hedef olabileceğini söylenebilir. Bu düşüncüyü şizofreni hastalarının beyin, beyin omurilik sıvısı ve kanlarında spermin ve spermidin gibi poliaminlerin yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve bu poliaminlerin prekürsörü olan agmatinin deney hayvanlarında PPI (irkilme refleksinin zayıf bir ön uyarıcı aracılığı ile önlenmesi - prepulse inhibition of startle reflex) bozukluğuna neden olması (Uzbay, 2009b) güçlü bir şekilde desteklemektedir. Yakın gelecekte, poliaminlerin ve agmatinin şizofreni etiopatogenezine önemli katkılar sağlayabileceği düşünülebilir.

Dudkowaka ve ark., (2003) poliamin biyosentezinde ve katabolizmasında anahtar iki enzim olan ornitin dekarboksilaz (ODC) ve spermin spermidin N-açıl transferaz'ın (SSAT) agmatin tarafından regüle edildiğini göstermişlerdir. Hücre hasara cevapta rol oynayan moleküller olan poliaminlerin sentezinde agmatin, prekürsör olduğu bulunmuştur (Gilad ve ark., 2000).

Agmatin, proteinlerin ADP ribozilasyon inhibisyonu ile hücre içi sinyal yollarına müdahale eder (Gilad ve ark., 2000). L tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanal blokajı ile hücre içi Ca^{+2} artışını inhibe eder. Bunun yanında benzer bir

etkiyi agmatin, sinir terminallerinde voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarında da yapmaktadır (Raghavan ve Dikshit, 2004).

Horvath ve ark. (1999), allodini, hiperaljezi ve inflamasyonun eşlik ettiği spinal kanal ve sinir hasarının meydana getirdiği hipernosisepsiyonu önleyebildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, Hou ve ark. (2003), spinal seviyede nosiseptif uyarıların geçişini baskıladığını saptadılar. Arıcıoğlu ve ark. (2003) agmatinin akut ve kronik ağrı üzerindeki etkisini inceledikleri bir çalışmada, agmatin intraperitoneal uygulamada tail immersiyon testinde agmatin doza bağımlı olarak nosiseptif eşiği yükseltmiş ve hot plate testinde antinosiseptif bir etkiye neden olmamıştır. Yine aynı çalışmada, intraserebroventriküler agmatin uygulamasıyla hot plate testinde nosiseptif eşik artarken tail immersiyon testinde herhangi bir etki oluşmamıştır. Bunun yanında Santos ve ark. (2005) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada formalinle oluşturulan nörojenik ve inflamatuvar ağrı cevaplarının, agmatin uygulaması ile anlamlı şekilde önlendiği ve agmatinin hem profilaktik hem de terapötik bir etki ürettiğini gösterilmiştir. Asetik asid testinde, L-arjinin, nalokson, ketanserin, ondansetron ve efaroksan tarafından agmatinin antinosiseptif etkisi geri döndürülmüştür. Aynı zamanda agmatinin oral veya intraperitoneal uygulanması motor disfonksiyonda veya yan etkilerde bir farklılık ortaya çıkarmamıştır. Tüm bu çalışmaların ışığında selektif antihiperalezik profili ve düşük toksitesi sebebiyle agmatin, spinal kanal yaralanması ve kronik ağrı tedavisinde yeni ve avantajlı terapötik bir ajan olduğu ifade edilmektedir (Fairbanks ve ark., 2000).

Agmatinin, opioid reseptör modülasyonu ile opioid analjezisini güçlendirdiği bildirilmiştir (Gilad ve ark., 1993). Yeşilyurt ve Uzbay (2001), agmatinin morfinin antinosiseptif etkisini potansiyelize ettiğini, Su ve ark. (2003), bu etkiyi opioid reseptör sinyal transdüksiyonuna bağlı adaptasyonun inhibisyonu ile ilgili bir mekanizmayla gerçekleştirdiğini göstermişlerdir. Kolesnikov ve ark. (1996) ile Arıcıoğlu ve ark. (2004a; 2004b) morfin yoksunluk sendromu ve opioid analjezine toleransı azalttığını saptamışlardır. Ayrıca agmatinin, kronik olarak opioidin tek başına alınması ile ilgili nöroadaptif değişikliklere aracılık ettiğini saptamışlardır (Morgan ve ark., 2002).

Agmatin, α_2 -adrenerjik reseptör, NMDA, nikotinic reseptörler ve imidazolin reseptörleri gibi birçok nörotransmitter reseptörü ile ilişkili olarak etki gösterir. Sıçan hipokampal nöron kültürlerinde agmatinin selektif NMDA blokajı yaptığı ve bu blokajın molekülün özellikle guanido grubu aracılığıyla ve konsantrasyon - voltaj bağımlı olduğu gösterildi (Otake ve ark., 1998; Yang ve Reis, 1999). Bu blokaj molekülün özellikle guanido grubu ve NMDA reseptör kanal porları arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır (Grillo ve Colombatto, 2004). Bunu destekleyen başka bir çalışmada PC₁₂ hücrelerinde ve nöronlarda glutamat NMDA reseptörleri üzerinden oluşan eksitotoksik hasarın azaltılmasında agmatinin önemi üzerinde durulmuştur (Zhu ve ark., 2003). Özellikle nörotravma sonrası NMDA reseptör inhibisyonu, agmatinin nöroprotektif etkisi üzerinde durulmasını sağlamıştır (Gilad ve ark., 2000). Gadotti ve ark. (2006) agmatinin glutamat reseptörleriyle etkileşiminde, nitrik oksid inhibitörlerindeki mekanizmaya benzer bir şekilde antinosiseptif etki oluşturduğu ifade edilmiştir.

Spinal kanal iskemik hasarı sonrası sistemik agmatin uygulaması sonucunda motor nöron sayısında artışa paralel olarak agmatinin nöroprotektif etki gösterdiği ve doza bağımlı olarak nöronal ölümü azalttığı saptanmıştır (Gilad ve ark., 1996). Ayrıca agmatin kromafin hücrelerinden katekolamin salınımını baskılar (Raghavan ve Dikshit, 2004). Bunun yanında, agmatinin serum laktat düzeyinin düşmesine ve hipoglisemiye neden olduğu ve insülin benzeri etki gösterdiği bulgulanmıştır (Gilad ve ark., 2000; Raghavan ve Dikshit, 2004).

Agmatin, uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) inhibisyonu ile bir nöromodülatör olan NO üretiminin azalmasını sağlar (Yu ve ark., 2000). Agmatinin, NO üretimini baskılayarak hipoksik-iskemik beyin hasarında hasarı azalttığı ve astrositlerde iNOS'un transkripsiyonu süprese ettiği gösterilmiştir (Feng ve ark., 2002). Abe ve ark. (2000) ise neonatal sıçan serebral korteksinden elde edilen mikroglia kültürlerinde NO üretimini baskıladığını göstermişlerdir. L-arjinininden L-sitrülin oluşumuyla ölçülen NOS aktivasyonuna göre agmatinin özellikle iNOS formuna karşı potent inhibitör özelliği olduğu bulgulanmıştır (Galea ve ark., 1996).

MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın ortak çalışması çerçevesinde GATA Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışma yerel etik komitenin izni ile ve geçerli tüm etik kurallara uyularak gerçekleştirilmiştir.

MATERYAL

Laboratuvar

Deneyler; 12 saat aydınlık – 12 saat karanlık periyodunun sağlandığı (07:00–19:00, aydınlık), sıcaklığın $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, bağıl nemin ise $\%60\pm 5$ 'te sabit tutulduğu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Deney Hayvanları

Çalışmada denek olarak erkek, yetişkin Swiss-Webster fareler (26-36g) kullanıldı. Fareler, gruplara (n=8 ve 7) seçkisiz (random) olarak ayrıldı.

Kullanılan Maddeler

- Etil alkol %96.5 (Tekel)
- Agmatin (Sigma Chemical, USA)

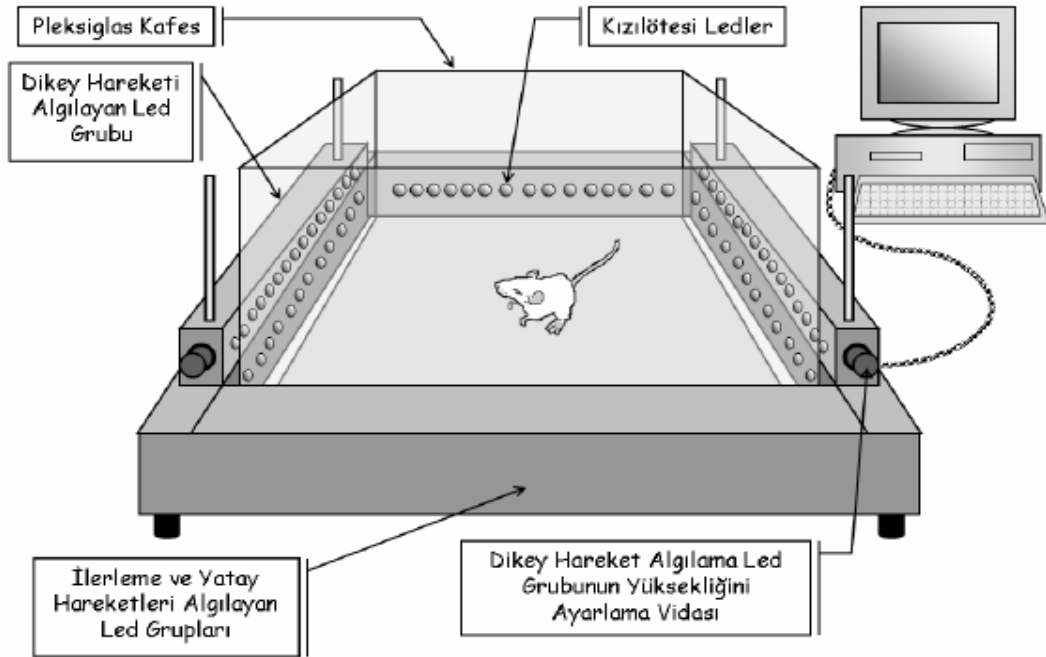
Etanol ve Agmatin salinde ($\%0.9$ NaCl) çözülerek deneklere 1ml/100g volümde, intraperitoneal (i.p.) yoldan enjekte edildi.

Kullanılan Aletler

Lokomotor Aktivite Cihazı (MAY 9908 Model-Activity Monitoring System-Commat Ltd., TR)

Lokomotor aktivite cihazının ölçüm sistemi; her bir kenarı boyunca tabanına yakın mesafede kızılötesi (IR) ışık kaynakları içeren sensörlerin varlığına dayanmaktadır. Sistem, dikdörtgen şeklinde ve bu dörtgen içine sığacak büyüklükte ve boyutları 42x42x30cm olan pleksiglas bir gözlem kafesi içerir. Deneysel hayvanı, kafes içinde bir hareket yaptığında karşılıklı IR sensörleri arasındaki iletişimi gövdesinin hareketi ile keser ve deneğin yaptığı hareketin şekline göre bu kesinti cihaza bağlı bir kaydedici tarafından aktivite olarak alınıp kaydedilir. Böylece deney hayvanının spontan aktivitesindeki değişiklikler saptanabilir (Şekil 4).

Kemirgenlerin (fare, sıçan ve gerbil) lokomotor aktiviteleri gün içinde farklılık gösterebilmektedir. Ardışık lokomotor aktivite ölçümleri sırasında da spontan aktivitede bir azalma gözlenir. Bu nedenle birden fazla grupta yapılan çalışmalarda aktivite ölçümlerinin günün hep aynı saatinde yapılması ve paralel kontrol grubunun bulunması önemlidir (Uzbyay, 2004; Uzbyay, 2009a). Kullanılan lokomotor aktivite cihazı yukarıda anlatılan çalışma prensibine sahip ve aynı anda 10 denekte ölçüm yapabilecek sayıda kafes içermektedir.



Şekil 4- Lokomotor aktivite ölçüm cihazı (Uzbyay, 2009a)

YÖNTEM

Etanolün Doz Aralığının Saptanması ve Uygulama Yolu

Etanolün doz aralığının saptanmasında daha önce GATA Psikofarmakoloji Ünitesi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen çalışma temel alındı. Uzbay ve ark. (2003) tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada etanolün lokomotor aktivite üzerindeki stimulan etkisini saptamak amacıyla 0.5g/kg, 1g/kg ve 2g/kg'lık etanol dozları kullanılmıştır. Locomotor stimulan etkiyi en fazla sağlayan dozu belirlemek amacıyla her biri 8 adet denekten oluşmak üzere 4 grup oluşturuldu. Birinci gruba salin (%0.9 NaCl), ikinci gruba 0.5g/kg, üçüncü gruba 1g/kg ve dördüncü gruba 2g/kg'lık dozlar olmak üzere her gruba 1ml/100g volümde, intraperitoneal (i.p.) yoldan etanol enjekte edildi. Denekler, enjeksiyonun hemen ardından, lokomotor aktivite cihazına alındı ve 30 dakika boyunca lokomotor aktivitedeki değişim incelendi.

Agmatinin Doz Aralığının Saptanması ve Uygulama Yolu

GATA Psikofarmakoloji Ünitesi Laboratuvarı'nda daha önce yapılmış olan çalışma temel alınarak (Uzbay ve ark., 2000b), etanolla indüklenmiş lokomotor aktivite üzerine agmatinin etkilerinin belirlenmesi amacıyla 7'şer denekten üç gruba uygulanmak üzere agmatinin 5, 10 ve 20mg/kg dozları seçildi. Agmatinin etkinliğini belirlemek için, farklı gruplardaki farelere etanol (0.5g/kg), enjeksiyonundan 20 dakika önce agmatin (5, 10 ve 20mg/kg) 1ml/100g volümde ve intraperitoneal (i.p.) yoldan enjekte edildi. Etanol (0.5g/kg) enjeksiyonunun hemen ardından denekler lokomotor aktivite test cihazına konularak lokomotor aktiviteler 30 dakika süreyle kaydedildi.

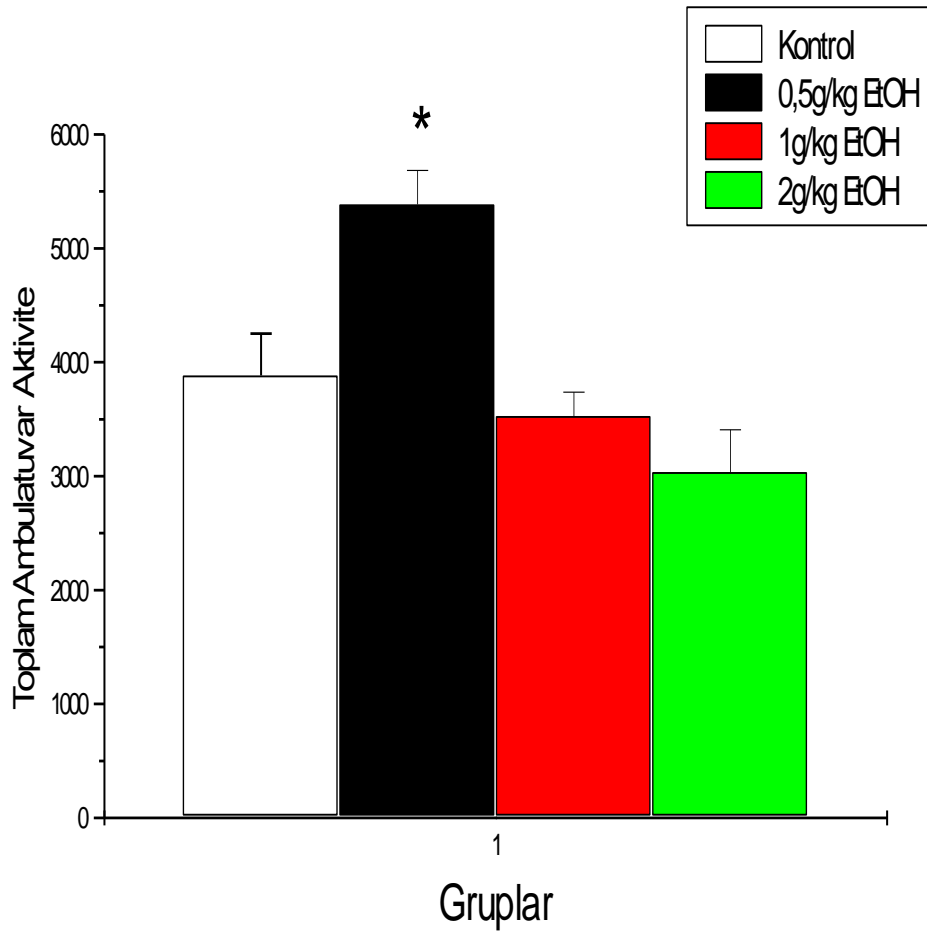
İstatiksel Analiz

Locomotor aktivite değeri olarak horizontal, ambulatuar ve vertikal aktivitelerin toplamı kullanıldı. Veriler 30 dakikalık toplam lokomotor aktivite için ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edildi. Çalışmalarda elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizini (one-way ANOVA) takiben *Dunnnett Test* kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR VE TARTIŞMA

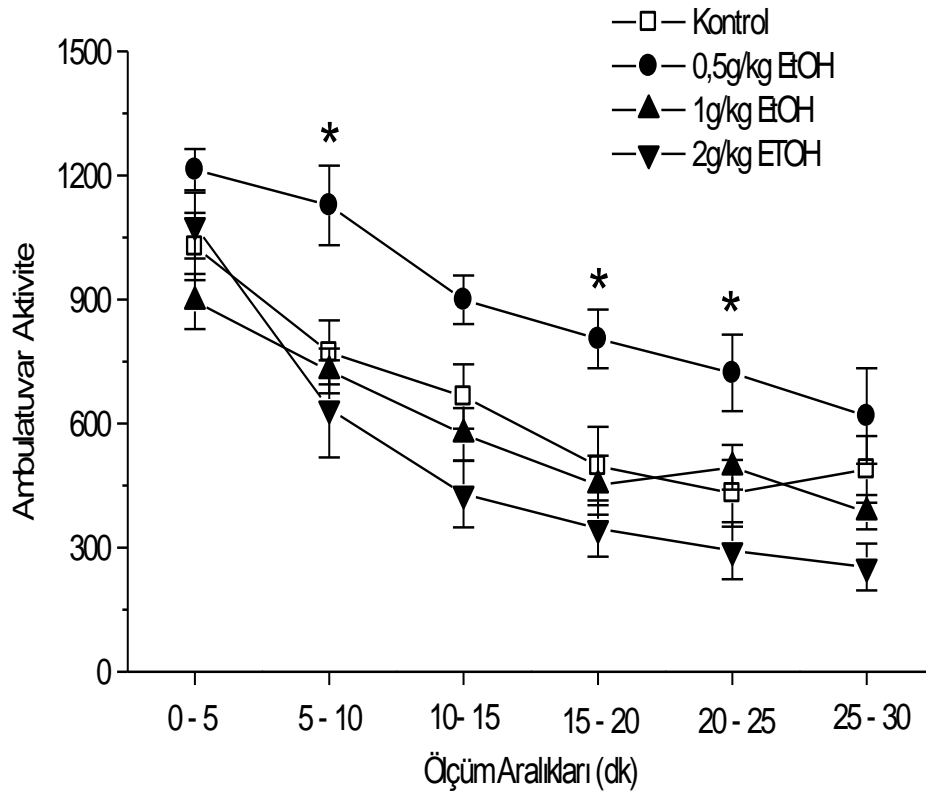
Etanolun Ambulatuvar Aktivite Üzerine Etkileri

Farelerin bütünsel yer değiştirmelerinin ifadesi olan toplam ambulatuvar aktivite incelendiğinde, etanol 0.5g/kg dozunun salin grubuna göre ambulatuvar aktivitede istatistiksel olarak anlamlı stimulasyon geręekleřtirdięi gözlemlendi [$F_{(3,28)}= 10,109$; $p < 0,001$] (Şekil 5).



Şekil 5. Etanol dozlarının toplam ambulatuvar aktivite üzerine etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol); n=8, *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

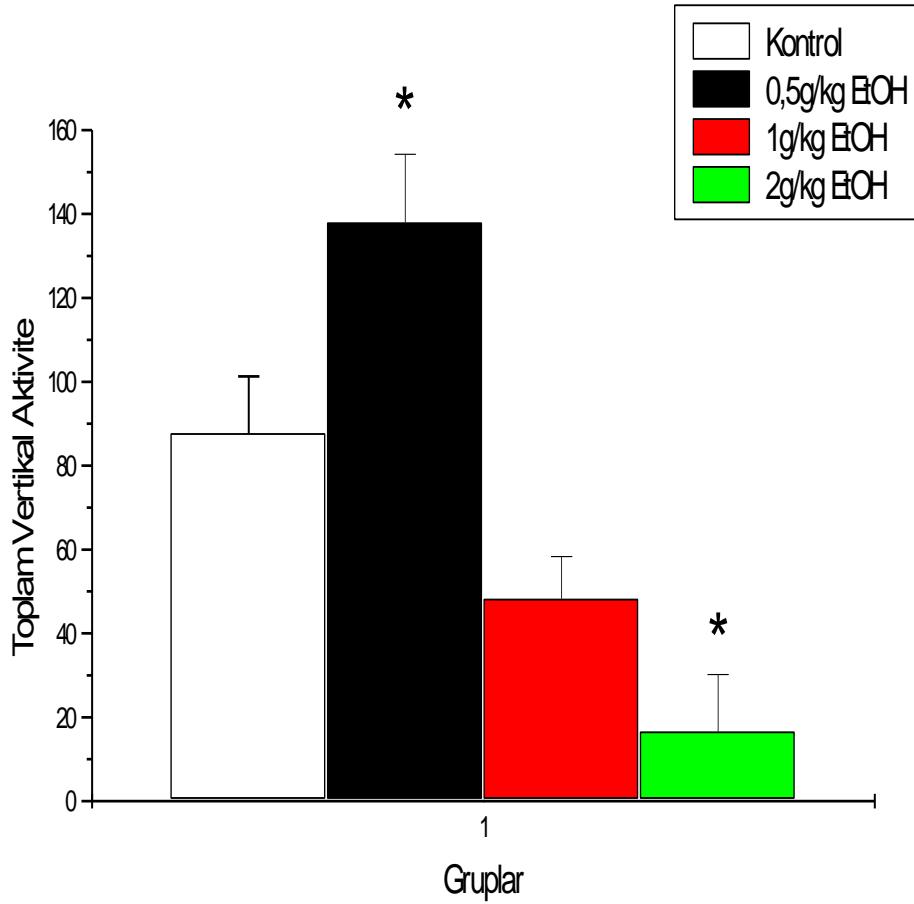
Beşer dakikalık zaman aralıklarında etanolün ambulatuvar aktiviteye olan etkisi incelendiğinde 0.5g/kg etanol; 5–10, 15–20 ve 20–25 dakikalari arasında ambulatuvar aktivitede salin grubuna göre anlamlı stimulasjona yol açtiğı belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Etanol dozlarının 5'er dakikalık sürelerle ambulatuvar aktivite üzerine etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol); n=8, *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

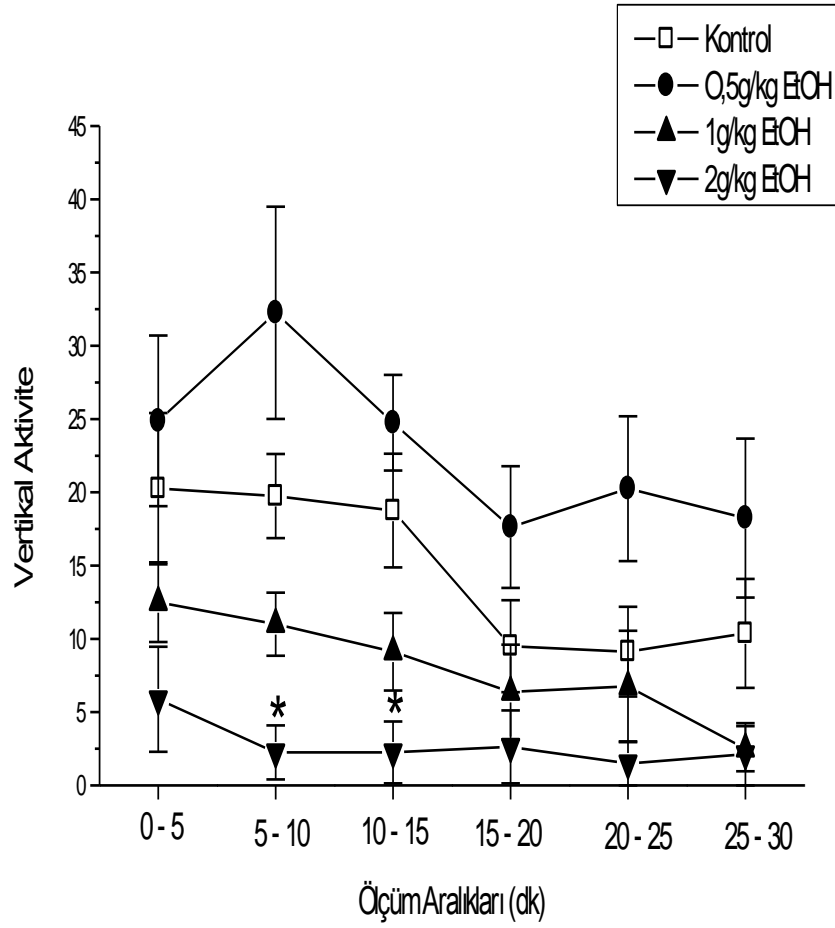
Etanolün Vertikal Aktivite Üzerine Etkileri

Toplam vertikal aktivite incelendiğinde ise 0,5g/kg etanolün saline göre indükleyici etkisi anlamlı idi. [$F_{(3,28)}= 15,007$; $p < 0,001$]. Buna karşın 2g/kg etanol dozu vertikal aktivite üzerinde deprese etkisi istatistiksel anlamlılık düzeyindeydi. Şekil 7'den bu durum izlenebilir.



Şekil 7. Etanol dozlarının toplam vertikal aktivite üzerine etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol); n=8, *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

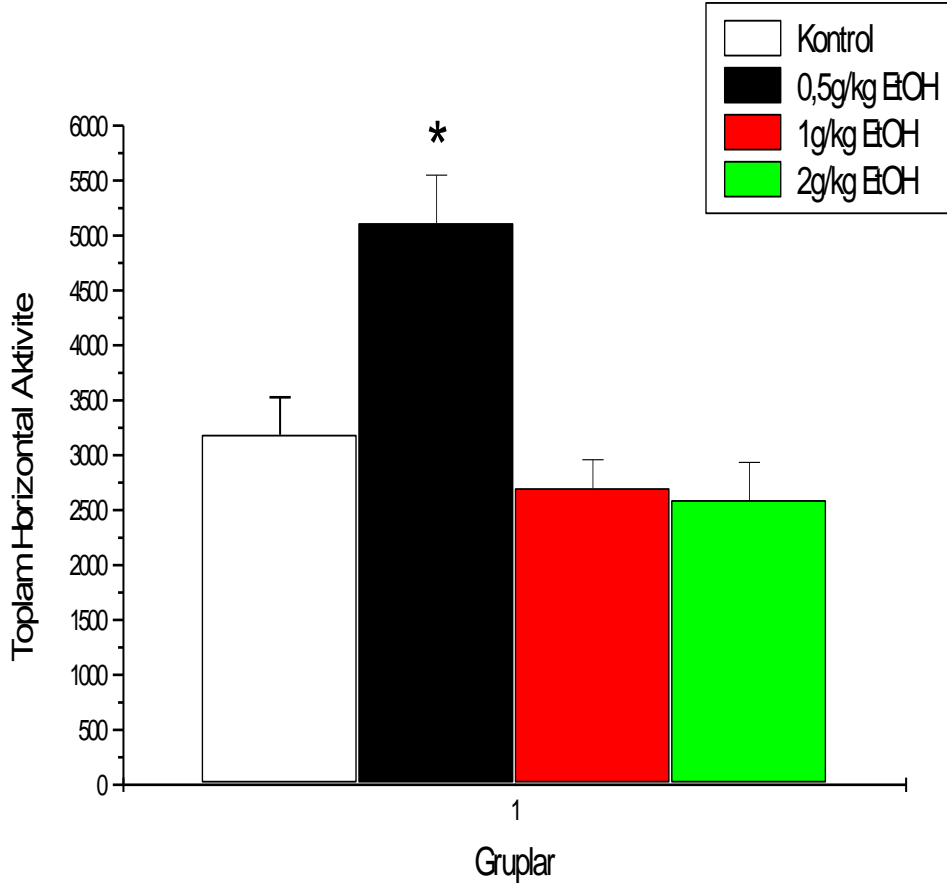
Yalnız vertikal aktivite söz konusu olduğunda 2g/kg etanol dozunun anlamlı deprese edici etkisi belirlendi. Beşer dakikalık zaman dilimleri göz önüne alındığında, **şekil 8**'den de fark edilebileceği gibi, etanol dozlarının stimulan özellikleri gözlemlenmezken; 2g/kg uygulanan dozdaki etanolün 5-10 ve 10-15 dakikalıkları arasında deprese edici etkileri belirlendi (**Şekil 8**).



Şekil 8. Etanol dozlarının 5'er dakikalık sürelerle vertikal aktivite üzerine etkileri (Kontrol: salin, EtOH; etanol); n=8, *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

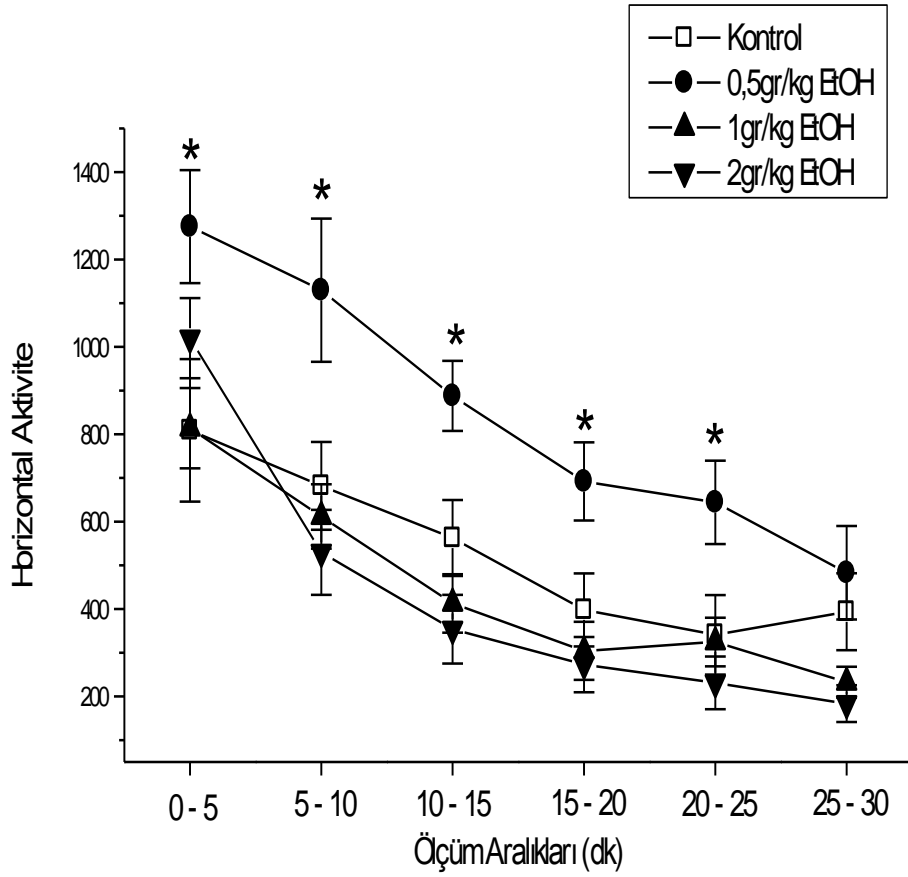
Etanolün Horizontal Aktivite Üzerine Etkileri

Toplam horizontal aktivite incelendiğinde 0,5g/kg etanol, salin grubuna kıyasla tek başına anlamlı ölçüde stimülasyona yol açtı. [$F_{(3,28)}= 11,177$; $p< 0,001$]. Bu durum **şekil 9**'da görülmektedir.



Şekil 9. Etanol dozlarının toplam horizontal aktivite üzerine etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol); n=8, *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

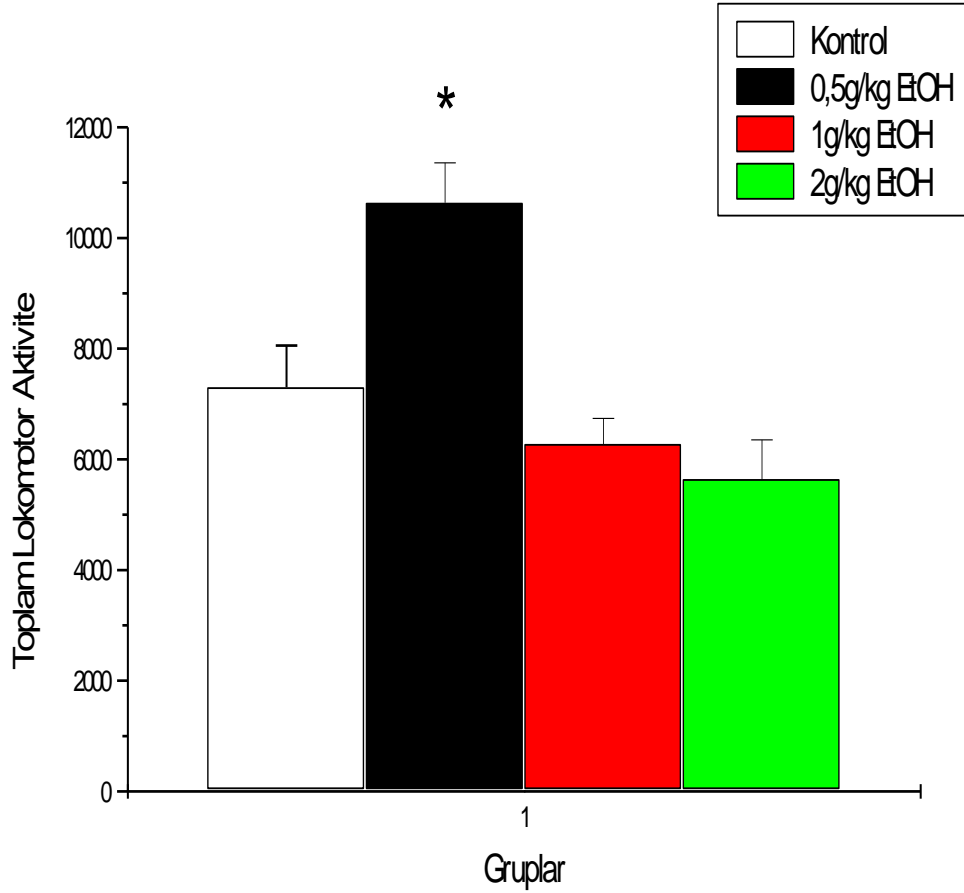
Beşer dakikalık zaman dilimleri halinde değerlendirme yapıldığında ise 0-5, 5-10, 10-15, 15-20 ve 20-25 dakikalıkları arasında 0,5g/kg etanol salin grubuna kıyasla anlamlı ölçüde stimulan etki gösterdi (Şekil 10).



Şekil 10. Etanol dozlarının 5'er dakikalık sürelerle horizontal aktivite üzerine etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol); n=8, *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

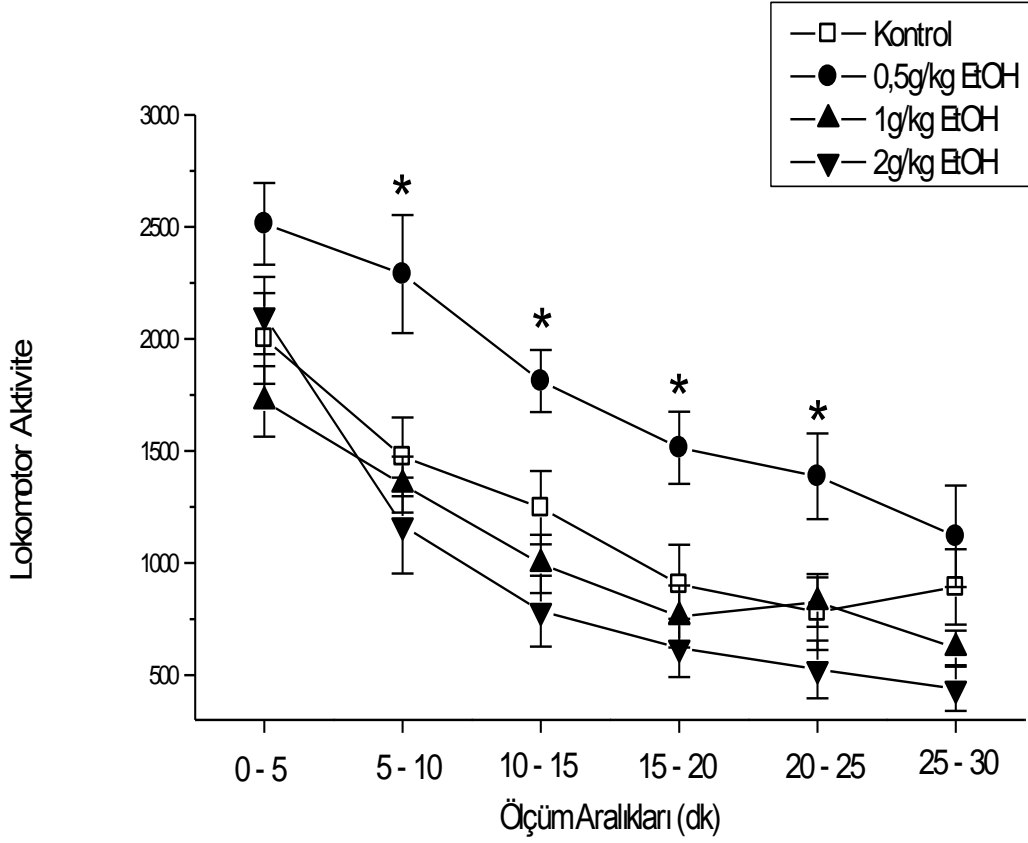
Etanolün Lokomotor Aktivite Üzerine Etkileri

Toplam lokomotor aktivite göz önüne alındığında etanolün 0,5g/kg dozu, 1g/kg ve 2g/kg dozlarından farklı olarak saline göre lokomotor aktivite üzerinde belirgin bir artışa neden oldu [$F_{(3,28)} = 10,909$; $p < 0,001$]. Etanolün toplam lokomotor aktivite üzerindeki etkileri **şekil 11**'de gözlenmektedir. Etanolün lokomotor aktivite üzerine olan stimulan etkisinin anlamlı olduğu doz, 0.5g/kg'dur.



Şekil 11. Etanol dozlarının toplam lokomotor aktivite üzerine etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol); n=8, *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

Etanol dozlarının lokomotor aktiviteye etkileri **şekil 12**'de beşer dakikalık zaman dilimleri halinde gösterilmiştir. Salin grubuna kıyasla 0,5g/kg etanol dozunun 5-10, 10-15, 15-20 ve 20-25 dakikalıkları arasında lokomotor aktivite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı stimulan etkisi gözlemlendi (**Şekil 12**).



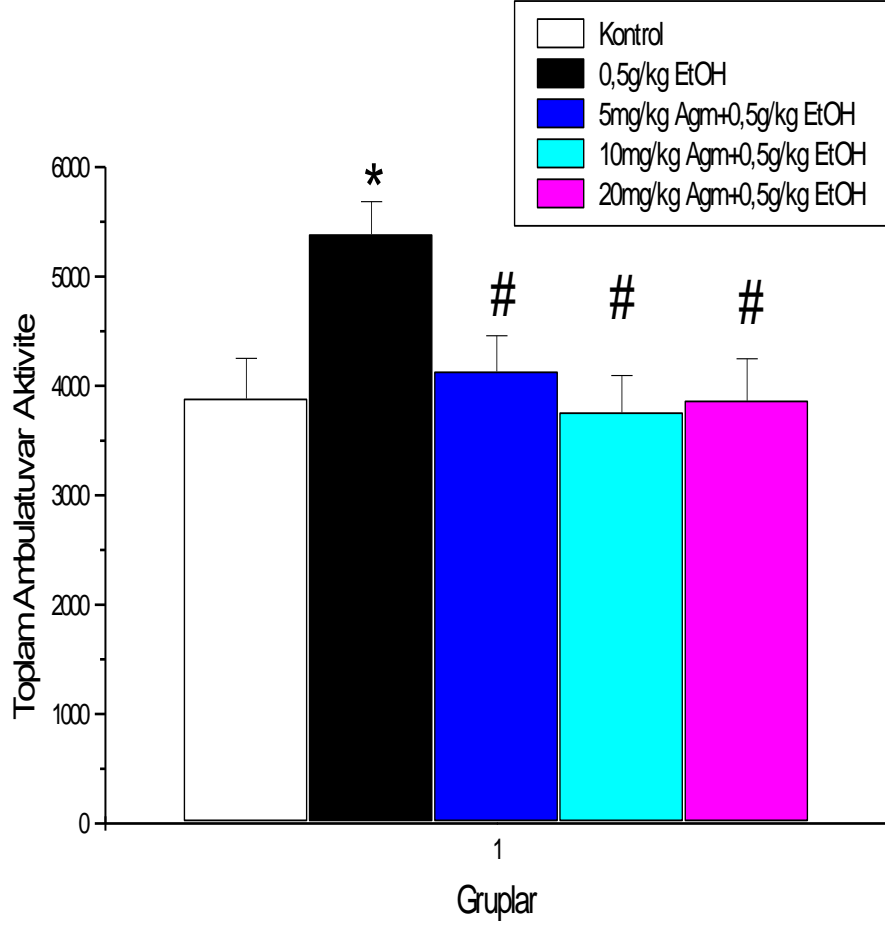
Şekil 12. Etanol dozlarının 5'er dakikalık sürelerle lokomotor aktivite üzerine etkileri (Kontrol: salin, EtOH; etanol); n=8, *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

Agmatinin Etanolle İndüklenmiş Ambulatuvar Aktiviteye Etkileri

Yapılan çalışmalar sonucunda uygulanan etanol dozlarının stimulan etkilerinin zamansal açıdan önemli olmadığını doza bağımlı bir seyir izlediğini göstermektedir. Zamansal etkileşim deney sonucunda anlamlı olarak bulgulanmamıştır.

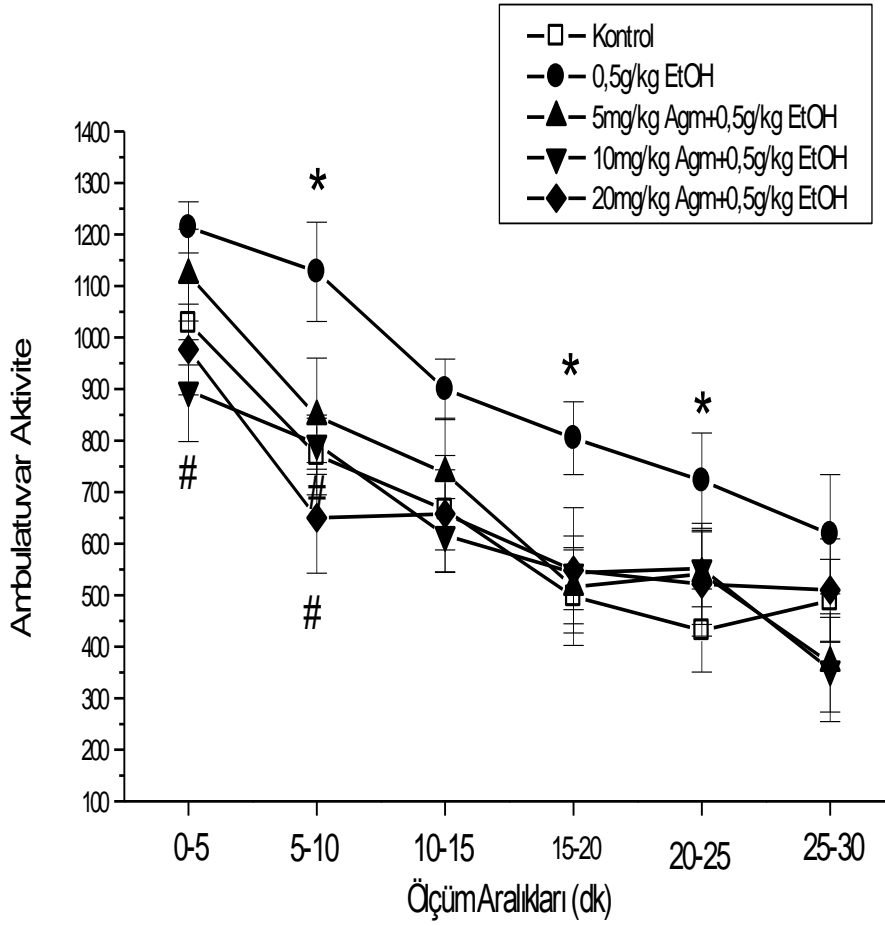
Çalışmanın ilk aşamasında 0.5g/kg etanol dozunun lokomotor aktivite üzerinde stimulan etkisi olduğu belirlendikten sonra yeni üç grup fareye (n=7) 5mg/kg, 10mg/kg ve 20mg/kg agmatin uygulamasını takiben yirmi dakika sonra etanol 0.5g/kg uygulandı. Fareler, lokomotor aktivitenin ölçümü için lokomotor aktivite cihazına alındı. Locomotor aktivite 30 dakika boyunca ölçüldü. Sonuçlar aşağıda açıklanmaktadır.

Toplam ambulatuvar etki incelendiğinde her üç agmatin dozunun etanolün stimülasyonu üzerinde anlamlı deprese edici etkinliği olduğu görüldü. [$F_{(3,25)}=5,301$; $p=0,006$]. **Şekil 13**'de bu etkinlik fark edilebilir.



Şekil 13. Etanolle indüklenmiş toplam ambulatuvar aktivite üzerine agmatin dozlarının etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol, Agm: agmatin); $n=7$; $*P<0.05$ etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir; $\#P<0.05$ etanol artı agmatin gruplarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

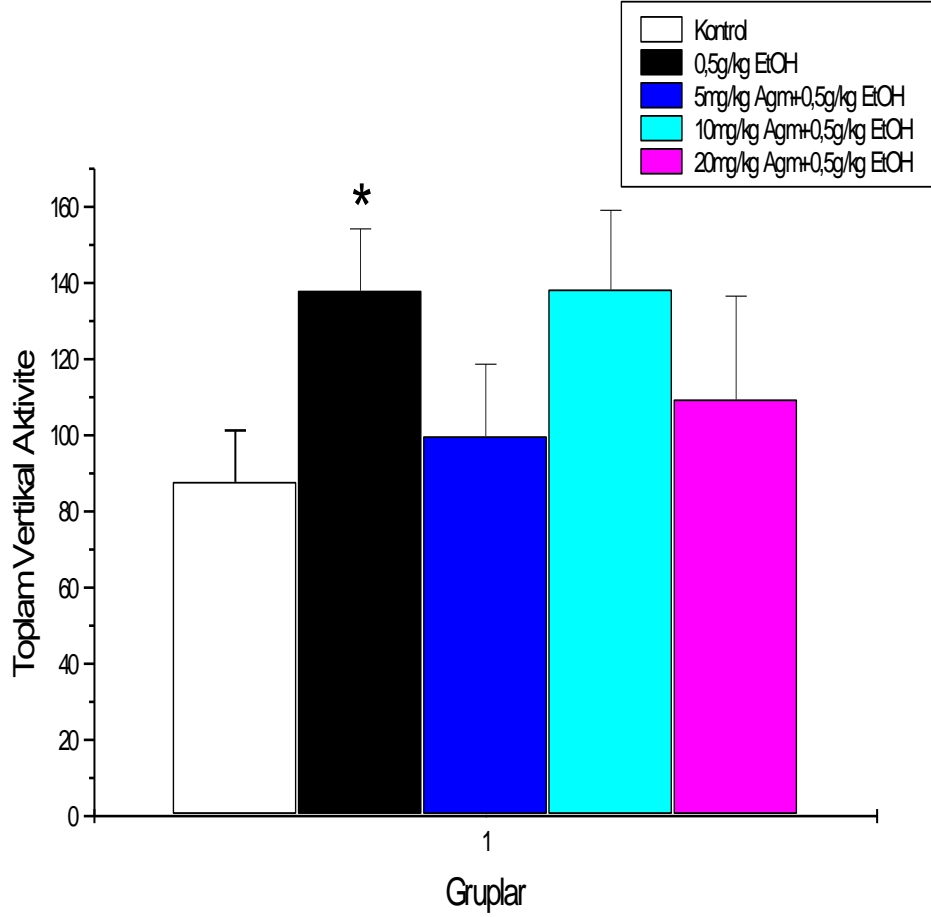
Yineden beşer dakikalar halinde agmatin dozlarının etanolün etkinliğine olan etkisi incelendiğinde agmatin 10mg/kg dozunun, 0-5 ve 5-10 dakikalar arasında etkili olduğu ve agmatinin 20mg/kg dozunun ise 5-10 dakika arasında etkinliğinin olduğu gözlemlendi. 5mg/kg'lık dozun ise toplam ambulatuvar etkinliği üzerinde depresan etkinliğinin bulunmasına karşılık, bu dozun beşer dakikalık zaman aralıklarında ise aynı etkinliğine rastlanmadı (Şekil 14).



Şekil 14. Etanolle indüklenmiş ambulatuvar aktivite üzerine, 5'er dakikalık sürelerle, agmatin dozlarının etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol, Agm: agmatin); n=7; *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir; #P<0.05 etanol artı agmatin gruplarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

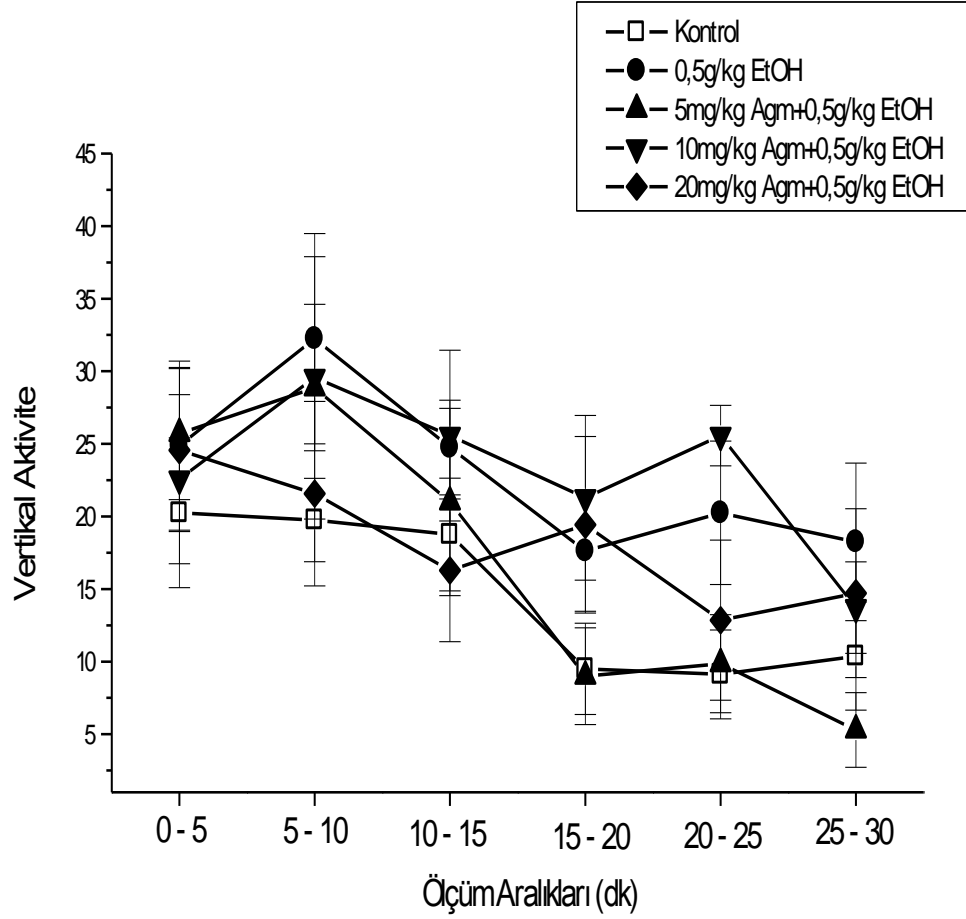
Agmatinin Etanolle İndüklenmiş Vertikal Aktivite Üzerine Etkileri

Şekil 15 incelendiğinde görüleceği gibi toplam vertikal aktivite üzerine etanol 0,5g/kg dozunun anlamlı etki göstermesine rağmen agmatin dozlarının da alanda anlamlı etkinlikleri bulgulanamadı. [$F_{(3,25)}=0,896$; $p=0,457$].



Şekil 15. Etanolle indüklenmiş toplam vertikal aktivite üzerine agmatin dozlarının etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol, Agm: agmatin); $n=7$; * $P<0.05$ etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir; # $P<0.05$ etanol artı agmatin gruplarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

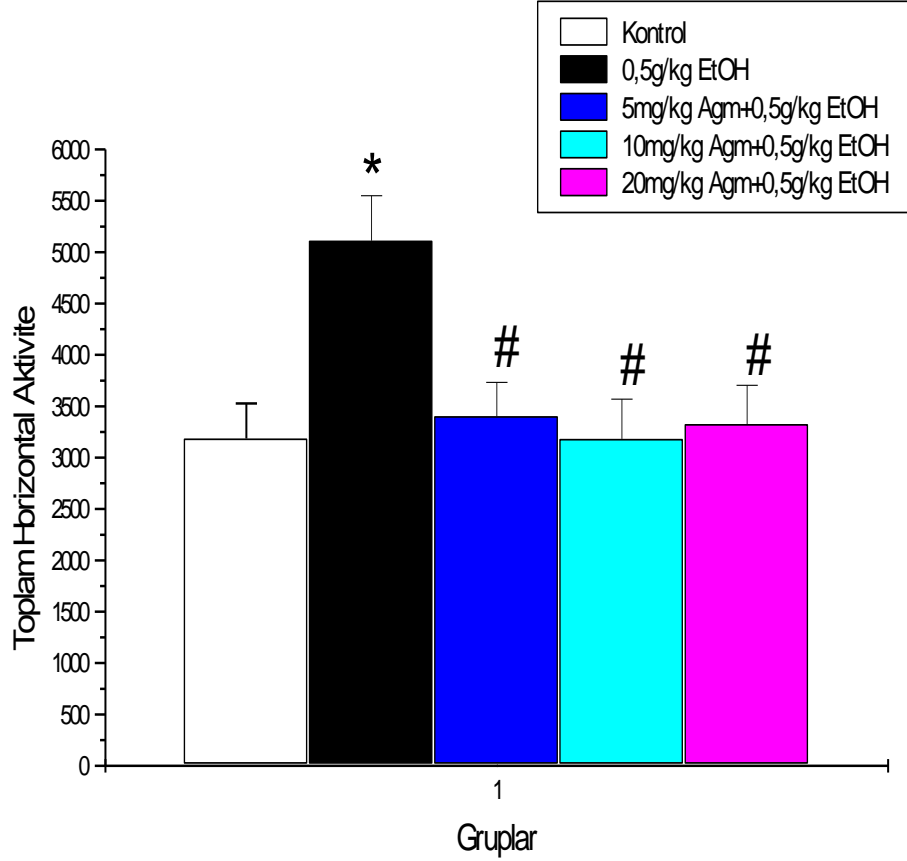
Vertikal aktivite için beşer dakikalık zamansal inceleme yapıldığında toplam vertikal aktivite etkili olan etanol 0.5g/kg'ın bu zaman dilimlerinde etkisiz olduğu bulguları. Bununla birlikte agmatin dozları da istatistiksel olarak anlamlı bir etki ortaya çıkarmadı (Şekil 16).



Şekil 16. Etanolle indüklenmiş vertikal aktivite üzerine, 5'er dakikalık sürelerle, agmatin dozlarının etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol, Agm: agmatin); n=7; *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir; #P<0.05 etanol artı agmatin gruplarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

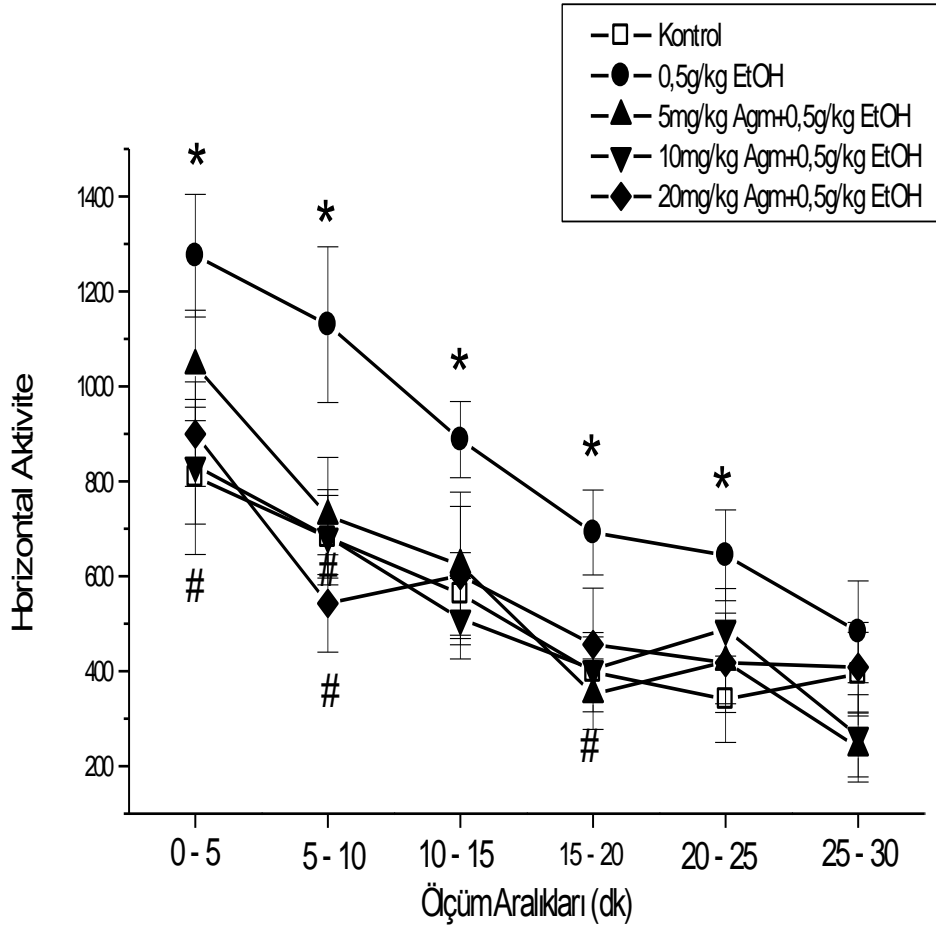
Agmatinin Etanolle İndüklenmiş Horizontal Aktiviteye Etkileri

Toplam horizontal aktivite incelendiğinde etanolce indüklenen lokomotor aktivite üzerine agmatin dozlarının her üçünün de bu stimulan etkiyi salin grubunda görülen düzeylere düşürdüğü görüldü. [$F_{(3,25)}=5,799$; $p=0,004$]. Bu etki **şekil 17**'den de gözlenebilir.



Şekil 17. Etanolle indüklenmiş toplam horizontal aktivite üzerine agmatin dozlarının etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol, Agm: agmatin); $n=7$; * $P<0.05$ etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir; # $P<0.05$ etanol artı agmatin gruplarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

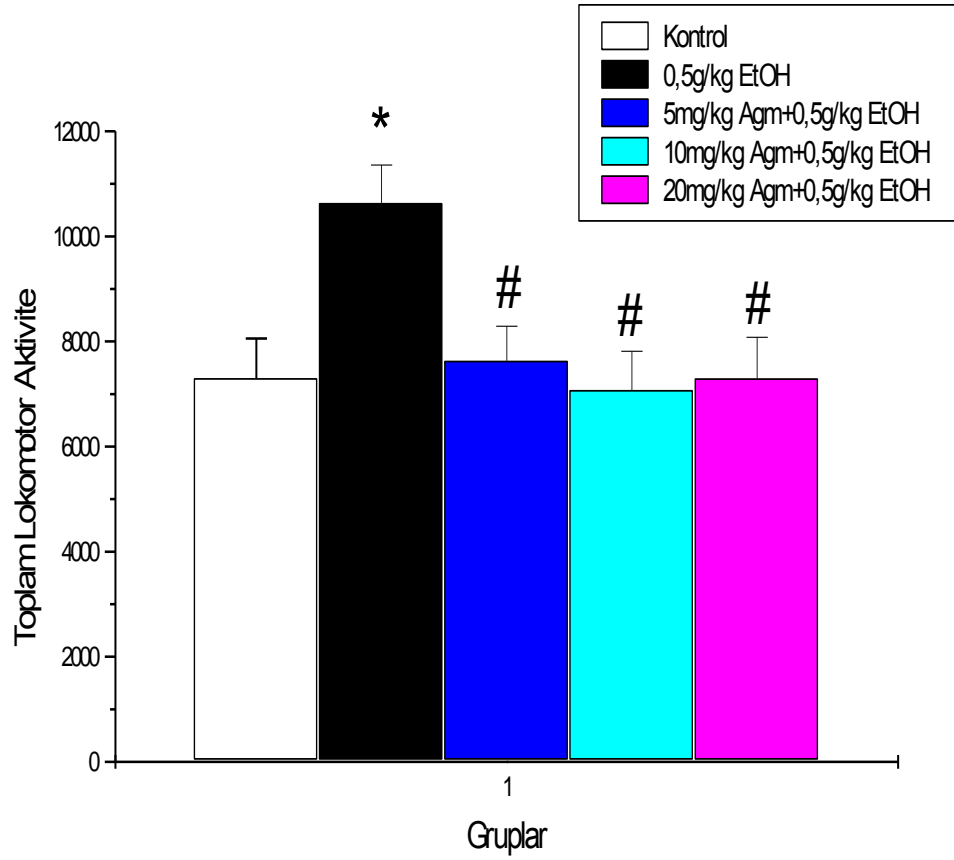
Horizontal aktivite için beşer dakikalık inceleme yapıldığında agmatin 5mg/kg dozunun 15-20 dakikalari arasında anlamlı etki gösterdiği bulglandı. Etanolle indüklenmiş horizontal aktiviteye 10mg/kg dozunun 0-5 ve 5-10, 20mg/kg agmatin dozunun ise 5-10 dakikalari arasında anlamlı depresan etkinliğinin bulunduğu gözlemlendi. (Şekil 18).



Şekil 18. Etanolle indüklenmiş horizontal aktivite üzerine, 5'er dakikalık sürelerle, agmatin dozlarının etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol, Agm: agmatin); n=7; *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir; #P<0.05 etanol artı agmatin gruplarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

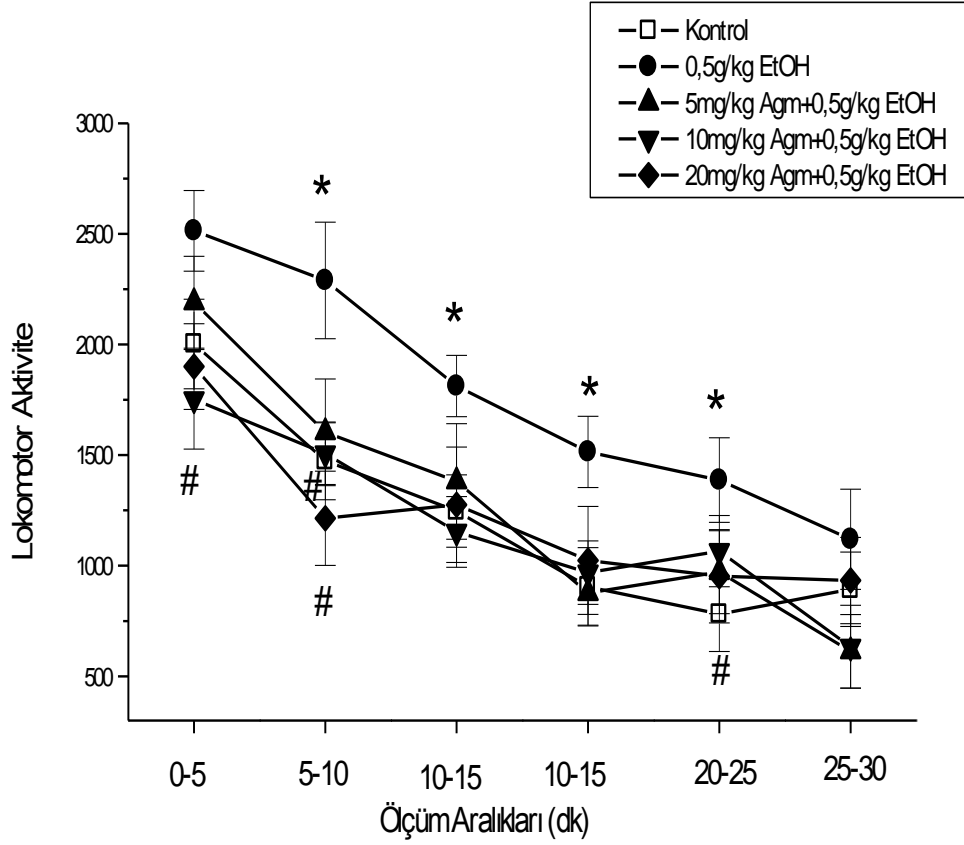
Agmatinin Etanolle İndüklenmiş Lokomotor Aktiviteye Etkileri

Toplam lokomotor aktivite dikkate alındığında her üç agmatin dozunda farelerde etanolle indüklenmiş lokomotor aktivite üzere anlamlı ölçüde depresan etki gösterdiği bulguları. [$F_{(3,25)}= 5,596$; $p= 0,004$]. Bu depresan etki salin düzeylerine yaklaşmaktaydı (Şekil 19).



Şekil 19 Etanolle indüklenmiş toplam lokomotor aktivite üzerine agmatin dozlarının etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol, Agm: agmatin); $n=7$; $*P<0.05$ etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir; $\#P<0.05$ etanol artı agmatin gruplarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

Agmatin dozlarının etanolle indüklenmiş lokomotor aktivite üzerine etkilerinin beşer dakikalık zaman dilimleri halinde incelendiğinde; 0-5 ve 5-10 dakikaları arasında agmatin 10mg/kg'ın etkili olduğu ve 20mg/kg'lık dozun ise 5-10 dakikalar arasında anlamlı etki gösterdiği, 5mg/kg agmatin ise yalnızca 15-20 dakikaları arasında tesirli olduğu bulguları (Şekil 20).



Şekil 20. Etanolle indüklenmiş lokomotor aktivite üzerine, 5'er dakikalık sürelerle, agmatin dozlarının etkileri (Kontrol: salin, EtOH: etanol, Agm: agmatin); n=7; *P<0.05 etanol dozlarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir; #P<0.05 etanol artı agmatin gruplarının salin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farkını göstermektedir, Dunnett test

Dünyada ciddi bir psikososyal problem oluşturan etanol kötüye kullanımı çok uzun yıllardır bilinmektedir. Alkol doza bağımlı bir şekilde farmakolojik etkilerini gösterirken; düşük doz alkol stimulan etkiler oluşturur, doz arttıkça alkolün depresan etkileri öne çıkmaya başlar (Uzbay ve Kayaalp, 2002; Coşkun, 2005). Etanol santral sinir sisteminin bilinen tüm nörokimyasal sistemleri ile etkileşir. Etanol ile santral glutamerjik, kolinerjik, monoaminerjik, opiyaterjik, nitretrjik ve GABA-erjik iletim yolları arasında etkileşimler söz konusudur. Ayrıca etanol ile santral düzeyde tiroid saliverici hormon, adozin ve nörotensin arasında da etkileşimler saptanmıştır (Samson ve Haris, 1992; Uzbay ve Oglesby, 2001). Bu kadar fazla etkileşiminin olması etanol kötüye kullanımının tedavisinde güçlükler çıkarmaktadır. GABA, dopamin, noradrenalin, serotonin ve glutamat gibi bilinen klasik nörotransmitterlerle etanolün etkileşimi kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve bunun sonucunda etanolün kötüye kullanımı veya bağımlılığının tedavisine yönelik radikal çözüm sağlayabilecek etkili bir ilaç veya yöntem ortaya konamamıştır. Santral nitretrjik ve agmatinerjik sistem gibi yeni tanımlanan santral sinir sistemi elemanları üzerinde çalışmalar ise sürmektedir. Bu çalışmalardan elde edilecek verilerin önceki verileri tamamlayıcı veya destekleyici nitelikleri alkolizm tedavisine kuşkusuz daha ileri katkılar sağlayacaktır.

Yapılan bu çalışma bir arjinin metaboliti olan agmatinin etanolle indüklenmiş lokomotor hiperaktivite üzerine anlamlı inhibitör etkilerinin olduğuna işaret etmektedir. Çalışmada kullanılan agmatin dozları daha önce aynı laboratuarda naiv deneklerde spontan lokomotor aktivite üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmamıştır (Uzbay ve ark., 2000b). Bu gözlem agmatinin çalışmada saptanan etanolün psikostümülan etkilerini inhibe edici etkisinin spesifik olduğuna, kas gevşetici veya sedatif etkilerle ilişkili olmadığına işaret etmektedir. Çalışmada elde edilen veriler, daha önce yayınlanan kafeinin psikostümülan etkilerinin agmatin ile inhibe edildiğine (Uzbay ve ark., 2010) ve tekrarlanarak verilen agmatinin farelerde nikotine lokomotor duyarlılaşmayı inhibe ettiğine (Kotagele ve ark., 2010) işaret eden çalışma sonuçlarını da destekler niteliktedir ve etanolün psikostümülan etkileri üzerine agmatinin inhibitör etkilerini ortaya koyan ilk bulgular olması nedeniyle de önemlidir.

Agmatinin etanol ile indüklenen artmış lokomotor aktivite üzerine inhibitör etkilerini üç mekanizma aracılığıyla açıklanabilir. Birincisi, agmatin α_2 -adrenerjik reseptörlere bağlanma özelliğine sahiptir (Li ve ark., 1994) ve klonidin gibi bu grup reseptörlere yüksek afinite ile bağlanan ilaçların sıçanlarda ve insanlarda etanol yoksunluk sendromunun şiddetini belirgin bir şekilde hafiflettiği gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları agmatinin etanol yoksunluk sendromunu klonidine benzer etkileri ile bloke edebileceğini düşündürmektedir (Uzbay ve ark., 2000b). Buna paralel bir diğer mekanizma da agmatinin imidazolin reseptörleri ile agonistik etkileşmesi olabilir (Reis ve Regunathan, 2000).

Agmatin'in etanolün psikostümülan etkileri üzerine inhibitör etkilerinin ikinci bir açıklaması L-arjinin'den nitrik oksid (NO) oluşumunda rol oynayan nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin agmatin tarafından inhibisyonu olabilir. Agmatinin izole sıçan beyinde NOS enzimini bloke ettiği gösterilmiştir (Galea ve ark., 1996). Bazı yakın tarihli çalışmaların sonuçları da NOS inhibitörlerinin sıçanlardaki alkol yoksunluk sendromunun şiddetini belirgin şekilde azalttığına

işaret etmektedir (Uzbay ve ark., 1997; Uzbay ve ark., 2000b; Uzbay ve Oglesby, 2001).

Agmatinin bu inhibitör etkilerinin açıklanmasında diğer bir mekanizma ise NO üzerinden santral eksitator amino asiderjik (glutamaterjik sistem gibi) mekanizmalarla etkileşme olabilir. Eksitator amino asit reseptörlerinin ve özellikle de NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, nöron içine NOS'ın kalmodulin bağımlı bir şekilde aktive edilmesine neden olan bir Ca^{2+} girişini artırır ve sonuçta NO oluşumu artar. NMDA reseptörlerinin ve eksitator amino asiderjik stimülasyonun alkole fiziksel bağımlılık gelişimindeki rolü ve önemi iyi bilinmektedir ve NMDA reseptör blokörleri sıçanlarda etanol yoksunluk sendromunu inhibe etmektedir (Uzbay ve Oglesby, 2001). Glutamaterjik sistemde agmatinin neden olduğu bir NOS inhibisyonu etanol etkileri üzerine yararlı etkilerle ilişkili olabilir. Öte yandan, agmatin sıçanlarda NMDA reseptörlerini selektif olarak bloke edici özelliğe de sahiptir ve agmatinin etanol yoksunluğu üzerine inhibitör etkilerinde NMDA reseptörlerini direk olarak bloke etmesinin de rolü olabilir (Uzbay ve ark., 2000b).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Agmatinin etanolün psikostümolan etkileri üzerine inhibitör özelliğinin etki düzeneğinin ortaya konabilmesi için ilave çalışmalara gereksinim vardır. Bu inhibitör etkilerin selektif α_2 -adrenerjik antagonist yohimbin ile, L-arginin ön tedavisi ile veya selektif NMDA reseptör agonistleri ile ne yönde değişeceğinin saptanması konunun aydınlatılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca deney hayvanlarında amfetamin ve kokain gibi başka stimulanlarla da çalışmaların tekrarlanması ve elde edilen verilerin birlikte yorumlanması bir nörotransmitter olarak agmatinin psikostümolan tipi bağımlılıktaki rolü konusunda daha geçerli yorumlar yapmamıza yardımcı olacaktır.

Çalışmada kullanılan agmatin dozları daha önce farelerde ve sıçanlarda gerçekleştirilen çalışmalardaki verilere ve laboratuardaki ön çalışmalarda elde ettiğimiz gözlemlere dayanarak seçilmiştir. Kullanılan agmatin dozları farelerin spontan lokomotor aktivitelerinde herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır. Bu etkinin spesifikliğini ortaya koymak bakımından önemlidir.

Sonuç olarak, agmatin farelerde etanolün psikostümolan etkileri ile ilişkili santral mekanizmalar üzerine etkiye sahip yeni ve farmakolojik aktif bir ajan gibi görünmektedir ve etanol bağımlılığının tedavisinde terapötik bir potansiyele sahip olabilir. Çünkü psikostümolanların lokomotor aktiviteyi artırıcı etkileri ile öforizan ve bağımlılık yapıcı etkileri arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir (Wise ve Bozarth, 1987). Agmatinin morfin (Arıcıoğlu-Kartal ve Uzbay, 1997) ve etanol (Uzbay ve ark., 2000b) yoksunluk sendromu belirtilerinin şiddetini hafifletici yöndeki etkileri de bu fikri desteklemektedir. Bununla beraber, yaptığımız çalışmanın sonuçları, agmatin ile etanol bağımlılığı ilişkisinin daha detaylı ve kapsamlı yeni projelerle incelenmeye devam edilmesinin gerekliliğine de işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

Abe, K., Abe, Y., Saito, H.: Agmatine suppresses nitric oxide production in microglia, *Brain Res*, 872,141-148, (2000).

Agabio, R., Carai, M. A. M., Lobina, C., Pani, M., Reali, R., Vacca, G., Gessa, L. G., Colombo, G.: Alcohol stimulates motor activity in selectively bred Sardinian alcohol-preferring (sP), but not in Sardinian alcohol-nonpreferring (sNP), rats, *Alcohol* 23, 123–126, (2001).

Arıcioglu-Kartal, F., Uzbay., I. T.: Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sci*, 61(18), 1775-1781, (1997).

Arıcioglu-Kartal, F., Korcegez, E., Bozkurt, A., Ozyalcin, S.: Effect of agmatine on acute and mononeuropathic pain. *Ann N Y Acad Sci*, 1009:106-115, 2003.

Arıcioglu, F., Means, A., Regunathan, S.: Effect of agmatine on the development of morphine dependence in rats. *Eur J Pharmacol*, 504: 191-194, 2004a.

Arıcioglu, F., Paul, I. A., Regunathan, S.: Agmatine reduces only peripheral related behavioural signs, not the central signs, of morphine withdrawal in nNOS deficient transgenic mice. *Neurosci Lett*, 354:153-157, 2004b.

Arıcioglu, F., Regunathan, S.: Agmatine attenuates stress-induced fever in rats. *Physiol Behav*, 85: 370-375, 2005.

Askalany, A., Yamakura, T., Petrenko, A.: Effect of agmatine on heteromeric N-methyl-d-aspartate receptor channels. *Neurosci Res*, 52: 387-392, 2005.

Coşkun, İ.: Deneysel alkol yoksunluk sendromu üzerine hypericum perforatum ekstresinin etkisi. Doktora Tezi, T. C. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, 2005.

Çelik, E.: Farelerde Nikotin ile Amfetamin Arasındaki Çapraz-Duyarlılaştırmanın İncelenmesi. Doktora Tezi, T. C. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2002.

- Çelik, T., Deniz, G., Uzbay, I. T., Palaoglu, O., Ayhan, I. H.: The effects of flumazenil on two way active avoidance and locomotor activity in diazepam-treated rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9:45-50, 1999.
- Demady, D. R., Jianmongkol, S., Vuletich, J. L., Bender, A. T., Osawa, Y.: Agmatine enhances the NADPH oxidase activity of neuronal NO synthase and leads to oxidative inactivation of the enzyme. *Mol Pharmacol*, 59: 24-9 2001.
- Deitrich, R. A., Dunwiddie, T. V., Haris, R. A., Erwin, G.: Mechanism of ethanol: Initial central nervous system actions. *Pharmacol Rev*, 41:489-537, 1989.
- Dudkowska, M., Lai, J., Gardini, G.: Agmatine modulates the in vivo synthesis and interconversion of polyamines and cell proliferation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1619:159-166, 2003.
- Fairbanks, C. A., Schreiber, K. L., Brewer, K. L., Yu, C. G., Stone, L.: Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury. *Proc National Acad Sci USA*, 97(19):10584-10585, 2000.
- Feng, Y., Piletz, J. E., Leblanc, M. H.: Agmatine suppresses nitric oxide production and attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatric Res*, 52(4):606-611, 2002.
- Gadotti, V. M., Tibola, D., Paszcuk, A. F., Rodrigues, A. L., Calixto, J. B., Santos, A. R.: Contribution of spinal glutamatergic receptors to the antinociception caused by agmatine in mice. *Brain Res*, 1093(1):116-22, 2006.
- Galea, E., Regunathan, S., Eliopoulos, V., Feinstein, D. L., Reis, D. J.: Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochem J*, 316: 247-249, 1996.
- Gilad, G. M., Gilad, V. H.: Accelerated functional recovery and neuroprotection by agmatine after spinal cord ischemia in rats. *Neurosci Lett*, 296:97-100, 2000.
- Gilad, G. M., Gilad, V. H., Finberg J. P., Rabey, J. M.: Neurochemical evidence for agmatine modulation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxicity. *Neurochem Res*, 30: 713-719, 2005.

- Gilad, G. M., Gilad, W. H., Wyatt, R. J.: Accumulation of exogenous polyamines polyamines in gerbil brain after ischemia. *Mol Chem Neuropathol*, 18:197-210, 1993.
- Gilad, G. M., Salame, K., Rabey, J. M., Gilad, V.: Agmatine treatment is neuroprotective in rodent brain injury models. *Pharmacol Lett*, 58(2):41-46, 1996.
- Gonzalez, C., Regunathan, S., Reis, D. J., Estrada, C.: Agmatine, an endogenous modulator of noradrenergic neurotransmission in the rat tail artery. *Br J Pharmacol*, 119:677-684, 1996.
- Goracke-Postle, C. J., Nguyen, H. O., Stone, L. S., Fairbanks, C. A.: Release of tritiated agmatine from spinal synaptosomes. *Neuroreport*, 17:13-17, 2006.
- Grillo, M. A., Colombatto, S.: Metabolism and function in animal tissues of agmatine, biogenic amine from arginine. *Amino Acids*, 26:3-6, 2004.
- Halaris, A., Piletz, J.: Relevance of imidazoline receptors and agmatine to psychiatry: a decade of progress. *Ann N Y Acad Sci*, 1009: 1-20, 2003.
- Halaris, A., Piletz, J.: Agmatine: Metabolic pathway and spectrum of activity in brain. *CNS Drugs*, 21(11):885-900, 2007.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E.: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics içinde, Goodman L. S. and Gilman, A. G. (Eds.), 10th Edition, p:622-624, The McGraw Hill companies, New York, 2000.
- Horvath, G., Kekesi, I., Szikszay, M., Klimscha, W., Benedek, G.: Effect of intrathecal agmatine on inflammation-induced thermal hyperalgesia in rats. *Euro J Pharmacol*, 368:197-204, 1999.
- Hou, S. W., Qi, J. S., Zhang, Y., Qiao, J. T.: Spinal antinociceptive effect of agmatine and tentative analysis of involved receptors: study in an electrophysiological model of rats. *Brain Res*, 968: 277-280, 2003.
- Işık E., Uzbay İ. T.: Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Asimetrik Paralel & Golden Medya, İstanbul, 2008.

Karla, S. P., Pearson, E., Sahu, A. Kalra, P. S.: Agmatine, a novel hypothalamic amine, stimulates pituitary luteinizing hormone release vivo and hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone release in vitro. *Neurosci Lett*, 194: 165-8, 1995.

Kayaalp, S. O.: İlaç Suistimali ve İlaç Bağımlılığı. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji içinde, Kayaalp, S. O. (Ed.), onuncu baskı, s:938-950, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, 2002.

Kayaalp, S. O.: Türkiye İlaç Kılavuzu, 2003 Formülleri: Madde Bağımlılığında Kullanılan İlaçlar, Alkol Bağımlılığı, s: 154-234, Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2003.

Kayir, H., Uzbay, T.: Effects of clozapine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Alcohol Alcohol*, 43: 619-625, 2008.

Koechling, U. M., Smith, B. R., Amit, Z.: Differential effects of catecholamine antagonists on ethanol-induced excitation in mice. *Psychopharmacol*, 102:234-238, 1990.

Kolesnikov Y., Jain S., Pasternak G. W.: Modulation of opioid analgesia by agmatine. *Euro J Pharmacol*, 296:17-22, 1996.

Kotagale, N. R., Taksande, B. G., Gahane, A. Y., Ugale, R. R., Chopde, C. T.: Repeated agmatine treatment attenuates nicotine sensitization in mice: Modulation by α_2 -adrenoreceptor. *Behav Brain Res*, 213(2):161-174, 2010.

Köse, Akın: Agmatinin kindling epilepsi modellerindeki etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, 2007.

Li, G., Regunathan, S., Barrow, C. J., Eshraghi, J., Cooper, R., Reis, D. J.: Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Sci*, 263:966-969, 1994.

Li, G., Regunathan, S., Reis, D. J.: Agmatine is synthesized by a mitochondrial arginine decarboxylase in rat brain. *Ann N Y Acad Sci*, 763: 325-329, 1995.

- Loring, R.H.: Agmatine acts as an antagonist of neuronal nicotinic receptors. *Br J Pharmacol*, 99: 207-211, 1990.
- Lortie, M.J.: Agmatine, a bioactive metabolite of arginin, *J Clin Inves*, 97:413-420, 1996.
- Lortle, M. J., Novotny, W. F., Peterson, O. W., Vallon, V.: Agmatine, a bioactive amin of arginine. *J Clin Invest*, 97(2):413-420, 1996.
- Mete, Soner: Deneysel akut ağrı modelinde tramadol-agmatin etkileşmeşmesi ve olası mekanizmaların araştırılması. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
- Molderings, G. J., Bruss, M., Bonisch, H., Gothert, M.: Identification and pharmacological characterization of spesific agmatine transport system in human tumor cell lines. *Ann N Y Acad Sci*, 1009:75-81, 2003.
- Molderings, G. J., Gothert, M.: Inhibitory presynaptic imidazoline receptors on sympathetic nerves in the rabbit aorta differ from I1- and I2-imidazoline binding sites. *Naunyn Schmiedebergs ergic activity in the brainstem and cerebellum. Arch Pharmacol*, 351:507-16, 1995.
- Molderings, G. J., Schmidt, K., Bonisch, H., Göthert, M.: Inhibition of 5-HT₃ receptor function by imidazolines in mouse neuroblastoma cells: potential involvement of sigma 2 binding sites. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 354: 245-252, 1996.
- Morgan, A. D., Campbell, U. C., Fons, R. D., Carroll, M. E.: Effects of agmatine on the escalation of intravenous cocaine and fentanyl self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 72(4):873-80, 2002.
- Olmos, G., DeGregorio-Rocasolano, N., Regalado, M. P., Gasull, T., Assumpcio, B. M., Trullas, R., Villarroel, A., Lerma, J., Garcia-Sevilla, J. A.: Protection by imidazol(ine) drugs and agmatine of glutamate-induced neurotoxicity in cultured cerebellar granule cells through blockade of NMDA receptor. *Br J Pharmacol*, 127(6):1317-1326, 1999.
- O'mara, N. B., Weslwy, L. C.: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *The Annals Pharmacotherapy*, 28: 210-211, 1994.

- Otake, K., Rugiero, D. A., Regunathan, S. Wang, H., Milner, T. A, Reis, D. J.: Regional localization of agmatine in rat brain: an immunocytochemical study. *Brain Res*, 787:1-14, 1998.
- Piletz, J. E., Chikkala, D. N., Ernsberger, P.: Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha-2 adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 272:581-587, 1995.
- Raghavan S. A. V., Dikshit, M.: Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharm Res*, 49:397-414, 2004.
- Regunathan, S., Piletz, J.: Regulation of inducible nitric oxide synthase and agmatine synthesis in macrophages and astrocytes. *Ann N Y Acad Sci*, 1009: 20-29, 2003.
- Regunathan, S., Youngson, C., Raasch, W., Wang, H., Reis, D.J.: Imidazoline receptors and agmatine in blood vessels: A novel system inhibiting vascular smooth muscle proliferation. *J Pharmacol Exp Ther*, 276: 1272-1282, 1996.
- Reis, D., Regunathan, S.: Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci*, 21:187-193, 2000.
- Reis, D. J., Yang, X. C., Milner, T. A.: Agmatine containing axon terminals in rat hippocampus form synapses on pyramidal cells. *Neurosci Lett*, 250:185-188, 1998.
- Riazi, K., Honar, H., Homayoun, H., Rashidi, N., Kaini, S., Ebrahimkhani, M. R., Noorian, A. R., Ghaffari, K., Jannati, A., Dehpour, A. R.: The synergistic anticonvulsant effect of agmatine and morphine: possible role of alpha 2-adrenoceptors. *Epilepsy Res*, 65: 33-40, 2005.
- Sağlam, E., Uzbay, I. T., Kayır, H., Çelik, T., Beyazyürek, M.: Effects of venlafaxine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Fundam Clin Pharmacol*, 18: 693-698, 2004.
- Samson, H. H., Harris, R. A.: Neurobiology of alcohol abuse. *Trends Pharmacol Sci*, 13:206-211, 1992.

- Santos, A. R., Gadotti, V. M., Oliveira, G. L., Tibola, D., Paszcuk A. F., Neto, A., Spindola, H. M., Souza, M. M., Rodrigues, A. L., Calixto, J.B.: Mechanisms involved in the antinociception caused by agmatine in mice. *Neuropharmacol*, 48(7):1021-34, 2005.
- Sastre, M., Galea, E., Feinstein, D., Reis, D. J., Regunathan, S.: Metabolism of agmatine in macrophages: modulation by lipopolysaccharide and inhibitory cytokines. *Biochem J*, 330:1405-1409, 1998.
- Sastre, M., Regunathan, S., Reis, D.: Uptake of agmatine into rat brain synaptosomes: Possible role of cation channels. *J Neurochem*, 69:2421-2426, 1997.
- Sastre, M., Regunathan, S., Galea, E., Reis, D. J.: Agmatinase activity in rat brain: a metabolic pathway for the degradation of agmatine. *J Neurochem*, 67:1761-1765, 1996.
- Schatzberg, A. F., Nemeroff, C. B.: *Psychopharmacology*. 2. Edition, p:654-655, The American Psychiatric Press, Washington D.C., 2000.
- Sener, A., Lebrun, P., Blachier, F., Malaisse, W. J.: Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin release: insulinotropic action of agmatine. *Biochem Pharmacol*, 38: 327-330, 1989.
- Smoothy, R., Berry, M. S.: Time course of the locomotor stimulant and depressant effects of a single low dose of ethanol in mice. *Psychopharmacol*, 85(1):57-61, 1985.
- Su, R. B., Li, J., Qin, B. Y.: A biphasic opioid function modulator: agmatine. *Acta Pharmacologica Sinica*, 24:631-636, 2003.
- Su, R., Wei, X., Zheng, J. Q., Liu Y., Lu, X. Q., Li, J.: Anticonvulsive effect of agmatine in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 77: 345-349, 2004.
- Uzbay, İ. T.: *Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri*. Birinci Baskı, s:152-165, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
- Uzbay, İ. T.: Madde Bağımlılığı. *MİSED*, 21-21:5-79, 2009a

Uzbay, I. T.: New pharmacological approaches in the treatment of schizophrenia. Turkish J Psychiatry, 20: 175-182, 2009b.

Uzbay, I. T., Akarsu E. S., Kayaalp, S. O.: Effects of bromocriptine and haloperidol on ethanol withdrawal syndrome in rats. Pharmacol Biochem Behav, 49: 975-979, 1994.

Uzbay, I. T., Çelik, T., Aydın, A., Kayır, H., Tokgoz, S., Bilgi, C.: Effects of chronic ethanol administration and ethanol withdrawal on cyclic guanosine 3', 5'- monophosphate (cGMP) levels in the rat brain. Drug and Alcohol Dependence, 74:55-59, 2004.

Uzbay I. T., Erden, B.F.: Attenuation of ethanol withdrawal signs by high doses of L-arginine in rats. Alcohol Alcohol., 38(3):213-218, 2003.

Uzbay, I. T., Erden, B. F., Tapanyigit, E. E., Kayaalp, S. O.: Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. Life Sci, 61 (22): 2197-2209, 1997.

Uzbay İ. T., Kayaalp, S. O.: Alkoller. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji içinde, KAYAALP S. O. (der.), Onuncu Baskı, s:923-935, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, 2002.

Uzbay, I. T, Kayır, H., Çelik, T., Yüksel, N.: Acute and chronic tianeptine treatments attenuate ethanol withdrawal syndrome in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 30: 478-485, 2006.

Uzbay, I. T., Kose A., Kayır H., Ulusoy G., Celik T.: Sex-related effects of agmatine on caffeine-induced locomotor activity in Swiss Webster mice. Eur J Pharmacol, 630(1-3):69-73, 2010.

Uzbay, I. T., Oglesby, M. W.: Nitric oxide and substance dependence. Neurosci Biobehav Rev, 25: 43-52, 2001.

Uzbay, I. T., Sever, B., Çelik, T., Ayhan, I. H.: Investigation of the effects of moclobemide in chronic ethanol feeding rats. Pharmacol Res, 32: 287-292, 1995.

Uzbay I. T., Usanmaz, S., Akarsu, E.S.: Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. *Neurochem Res*, 25: 257-262, 2000a.

Uzbay, I. T., Usanmaz, S. E., Tapanyigit, E. E., Aynacıoğlu, S., Akarsu, E.S.: Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral sings. *Drug and Alcohol Depend*, 53:39-47, 1998.

Uzbay, I. T., Yesilyurt, O., Celik, T., Ergun, H., Isimer, A.: Effects of agmatine on ethanol withdrawal sendrome in rats. *Behav Brain Res*, 107: 153-159, 2000b.

Uzbay, İ. T., Yüksel, N.: Madde Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığı. *Psikofarmakoloji içinde*, Yüksel, N. (Ed.), İkinci Basım, s:485-520, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2003.

Tahsili-Fahadan, P., Yahyavi-Firouz-Abadi N, Khoshnoodi, M.A., Motiei-Langroudi, R., Tahaei, S. A., Ghahremani, M. H., Dehpour, A. R.: Agmatine potentiates morphine-induced conditioned place preference in mice: modulation by alpha(2)-adrenoceptors. *Neuropsychopharmacol*, 31 (8): 1722-1732, 2006.

Thiebot, M. H.: Some evidence for amnesic-like effects of benzodiazepines in animals. *Neurosci Biobehav Rev*, 9(1):95-100, 1985.

Wadenberg, M. L., Ahlenius, S.: Effects of raclopride and haloperidol on spontaneous motor activity and on conditioned avoidance behavior in rats. A comparison of potency, efficacy and time-course of action. *Arzneimittelforschung Drug Res*, 41(7): 692-5695, 1991.

Wang, W. P., Iyo, A. H., Miguel-Hidalgo, J., Regunathan, S., Zhu, M. Y.: Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons. *Brain Res*, 1084: 210-216, 2006.

Wiesinger, H.: Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system. *Prog Neurobio* 64:365-391, 2001.

Wei, X., Su, R., Lu, X. Q., Liu, Y., Yu, S. Z., Yuan, B. L., Li, J.: Inhibition by agmatine on morphine induced conditioned place preference in rats. *Eur J Pharmacol*, 515: 99-106, 2005.

Wise, R.A., Bozarth, M.A.: A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*, 94:469-497, 1987.

Wu, N., Su R., Xu, B., Lu, X. Q, Liu, Y., Zheng, J. Q., Piletz, J. E., Li, J., Qin, B. Y.: IRAS, a candidate for I(1)-imidazoline receptor, mediates inhibitory effect of agmatine on cellular morphine dependence. *Biochem Pharmacol*, 70 (7):1079-87, 2005.

Yang, X.C., Reis, D.J.: Agmatine selectively blocks the NMDA subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 288:544-549, 1999.

Yesilyurt, O., Uzbay, I. T.: Agmatine potentiates the analgesic effect of morphine by an alpha-2-adrenoceptor-mediated mechanism in mice. *Neuropsychopharmacol*, 25:98-103, 2001.

Yu, C. G., Marcillo, A.E., Fairbanks, C. A., Wilcox, G. L., Yeziarski, R. P.: Agmatine improves locomotor function and reduces tissue damage following spinal cord injury. *Neuroreport*, 11(14):3203-3207, 2000.

Zhao, D., Ren, L.: Non-adrenergic inhibition at prejunctional sites by agmatine of purinergic vasoconstriction in rabbit saphenous artery. *Neuropharmacol*, 48:597-606, 2005.

Zheng, J., Weng, X., Gai, X., Xiao, W. B.: Mechanism underlying blockade of voltage-gated calcium channels by agmatine in cultured rat hippocampal neurons. *Acta Pharmacol Sin*, 272:581-285, 2004.

Zhu, M., Iyo, A., Piletz, J. E., Regunathan, S.: Expression of human arginine decarboxylase the biosynthetic enzyme for agmatine. *Biochim Biophys Acta*, 1670: 156-64, 2004.

Zhu, M. Y., Piletz, J. E., Halaris, A., Regunathan, S.: Effect of agmatine against cell death induced by NMDA and glutamate in neurons and PC12 cells. *Cell Mol Neurobio*, 23:865-871, 2003.

Zhu, M. Y., Wang, W. P., Bisette, G.: Neuroprotective effects of antidepressant-like effects agmatine against cell damage caused by glucocorticoids in cultured rat hippocampal neurons. *Neurosci*, 141(4): 2019-2027, 2006.