

# FARELERDE NİKOTİN İLE İNDÜKLENMİŞ LOKOMOTOR DUYARLILAŞMA ÜZERİNE L-NAME'İN ETKİLERİ

## The Effects of L-Name on Nicotine-Induced Locomotor Sensitization in Mice

Psk. Umut Ulus<sup>1</sup>, Dr. İ. Tayfun Uzbay<sup>2</sup>, Dr. Sirel Karakaş<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan N<sup>G</sup>-nitro-arginine-methyl-ester (L-NAME)'in, farelerde nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşma üzerindeki etkisini incelemektir. Böylece, nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşmada ve/veya nikotin bağımlılığında nitrik oksit (NO)'in olası katkısı değerlendirilebilecektir.

**Yöntem:** Çalışmalarda denek olarak erişkin dişi Swiss-Webster fareler kullanılmıştır. Üç bölüm halinde gerçekleştirilen çalışmanın birinci bölümünde lokomotor duyarlılaşma için nikotin'in etkili dozu belirlenmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde, farelerde nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşma üzerine L-NAME'in etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmanın üçüncü bölümünde ise daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış (naive) farelerin lokomotor etkinliği üzerine L-NAME'in etkileri incelenmiştir. Deneklere salin, nikotin (0.5, 1.0 ve 2.0 mg/kg) ve L-NAME (15, 30 ve 60 mg/kg) intraperitoneal yoldan enjekte edilmiştir. Locomotor aktivite ölçüm kafeslerine alınan farelerin lokomotor aktiviteleri nikotin enjeksiyonlarının hemen ardından 30 dakika süre ile kaydedilmiştir. Birinci ve ikinci bölümde enjeksiyonlar iki günde bir olmak üzere 10 defa tekrarlanmış, üçüncü bölümde ise bir defa (akut) enjeksiyon uygulanmıştır. İkinci bölümde nikotin'in etkin dozu ile L-NAME ile birlikte verilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmanın birinci bölümünde; lokomotor duyarlılaşma için 1.0 mg/kg nikotin dozunun en etkili doz olduğu gözlemlenmiş ve izleyen bölümdeki çalışmalar için nikotin'in bu dozu seçilmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde; L-NAME (15-60 mg/kg) nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşmayı engellemiştir. Çalışmanın üçüncü bölümünde, L-NAME naive farelerin lokomotor etkinliği üzerinde istatistikçe anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.

**Sonuç:** Bu çalışmada, bir NOS inhibitörü olan L-NAME'in farelerde sedasyon gibi non-spesifik etkiler oluşturmaksızın nikotine lokomotor duyarlılaşmayı engellediği görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları NO'nun nikotin bağımlılığında önemli bir role sahip olabileceğine ve L-NAME gibi NOS inhibitörlerinin gelecekte nikotin bağımlılığının tedavisi için potansiyel ilaçlar olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Nikotin, lokomotor duyarlılaşma, nitrik oksit, L-NAME, fare.

### SUMMARY

**Objective:** The aim of the present study is to investigate the effects of N<sup>G</sup>-nitro-arginine-methyl-ester (L-NAME), a nitric oxide synthase (NOS) inhibitor, on nicotine-induced locomotor sensitization in mice. Thus, a possible effect of nitric oxide (NO) in nicotine-induced locomotor sensitization and/or nicotine dependence has been studied.

**Method:** Adult female Swiss-Webster mice were used as subjects. All study was performed in three sections. In the first section of the study, the effective dose of nicotine for locomotor sensitization was determined. In the second section, the effects of L-NAME on nicotine-induced locomotor sensitization in mice were evaluated. The effects of L-NAME on locomotor activity were also investigated in naive (no nicotine injected) mice in the third section. Nicotine (0.5, 1 and 2 mg/kg), L-NAME (15, 30 and 60 mg/kg) or saline were injected to mice intraperitoneally. Immediately following the substance or saline injections, mice were put into the locomotor activity cages and locomotor activity was measured for 30 minutes. In the first and second section of the study substances or saline were administered to mice (10 times at two days intervals). In the third section of the study, acute injections were administered.

**Results:** Nicotine (1 mg/kg) was found as the most effective dose on the locomotor sensitization. Pretreatment of L-NAME (15-60 mg/kg) blocked the nicotine (1 mg/kg)-induced locomotor sensitization. L-NAME (15-60 mg/kg) did not produce any significant change on the locomotor activity of the naive mice.

**Conclusion:** In this study, L-NAME, a NOS inhibitor agent, blocked nicotine-induced locomotor sensitization in mice without producing any nonspecific effect as sedation. Our study also imply that NO may have an important contribution in nicotine dependence and NOS inhibitory agents such as L-NAME may be potential drugs for the treatment of nicotine dependence.

**Key words:** Nicotine, locomotor sensitization, nitric oxide, L-NAME, mice.

Bağımlılık Dergisi 2003; 4: 20-25

Journal of Dependence 2003; 4: 20-25

<sup>1</sup> Uzm. Psk. Hacettepe Üniversitesi, Deneysel Psikoloji Uzmanlık Alanı

<sup>2</sup> Prof. Dr. GATA Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D. Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi

<sup>3</sup> Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi, Deneysel Psikoloji Uzmanlık Alanı

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yazışma Adresi: Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D. Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, 06018 Etlik – Ankara – TURKEY  
Elektronik Posta Adresi / E-mail address: tuzbay@gata.edu.tr Telefon / Phone: +90 (312) 304 47 64

Kabul tarihi / Date of acceptance: 19 Mart 2003 / March 19, 2003

## GİRİŞ

Bağımlılık yapıcı maddelerin psikostimülan etkileri ile madde bağımlılığı gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bağımlılık yapıcı maddelerin psikostimülan etkileri organizmada haz verici etkileri ortaya çıkarmaktadır. Bu maddelerin haz verici etkileri, madde kullanımı için pozitif pekiştirici olarak işlevde bulunmakta ve madde arama davranışına neden olmaktadır. Bu maddelerin psikostimülan etkileri madde bağımlılığın gelişmesine önemli ölçüde katkı sağlamaktadır (1, 2, 3). Rodentlerde bu maddelerin psikostimülan dozlarında ve yinelenerek verilmesinin lokomotor aktivitenin kademeli olarak artışı ile karakterize olan lokomotor duyarlılaşmaya (sensitizasyon) neden olduğu gözlenmiştir (4).

Lokomotor duyarlılaşma çalışmalarının çoğu, amfetamin ve kokain başta olmak üzere fensiklidin, morfin, alkol ve nikotin gibi psikostimülan nitelikli maddeleri kapsamaktadır (3,4). Morfin, alkol ve nikotin gibi psikoaktif maddelerin yüksek dozlarda lokomotor depresan etki, düşük dozlarda ise psikostimülan etki gösterdikleri ve lokomotor aktiviteyi artırdıkları gözlenmiştir. Bu maddelerin düşük dozlarda tekrarlanarak uygulanması sonucu lokomotor duyarlılaşma oluşmaktadır (5,6). Nikotine karşı gelişen lokomotor duyarlılaşma ile ilgili çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Akut etkisi depresif (7), psikostimülan (8,9) veya etkisiz (10) olan nikotin dozlarının tekrarlanarak rodentlere verilmesi sonucu lokomotor duyarlılaşmanın oluştuğu gözlenmiştir (7).

Madde bağımlılığının tedavisinde duyarlılaşmaya neden olan nöronal değişikliklerin geri çevrilmesi yada önlenmesinin etkili olabileceği hipotezi (4) bu konuda yapılacak çalışmaların önemini artırmaktadır. Madde bağımlılığının dopamin, gama aminobutirik asid (GABA), opioid peptidler, glutamat, serotonin ve nitrik oksit (NO) ile ilişkili olduğuna işaret eden veriler bulunmaktadır (3,11). Sıçan beyninin ventral tegmental alanı ve nukleus akkumbensine kronik olarak uygulanan nikotinin lokomotor etkinliği artırdığı ve bu etkinin nikotinik reseptörlerin ve mezolimbik dopaminerjik yolağın uyarılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Psikoaktif maddelerin haz verici etkileri mezokortikolimbik dopaminerjik sistemde dopamin artışı ile ilişkilidir (1,3). Kolinerjik nikotinik reseptör blokörü olan mekamilaminin (8) serotonin geri alım inhibitörü olan sitalopramın (9) sıçanlarda nikotine lokomotor duyarlılaşmayı engellediği gösterilmiştir.

Nitrik Oksit periferde olduğu kadar santral

sinir sisteminde (SSS) de önemli biyolojik aktivitesi olan labil ve çok kısa ömürlü (6-10 san) bir serbest radikal gazdır. NO, prekürsör L-argininden NO sentaz (NOS)'ın katalizlediği bir reaksiyonla sentezlenir (13). NO'nun madde bağımlılığında önemli bir role sahip olabileceği ileri sürülmüştür (14). Çelik ve ark. (15) bir NOS inhibitörü olan N<sup>G</sup>-nitro-arginine-methyl-esterin (L-NAME) farelerde amfetaminin lokomotor uyarıcı etkisini engellendiğini göstermişlerdir. Nikotine gelişen lokomotor duyarlılaşma üzerinde, L-NAME, L-N<sup>G</sup>-nitroarginine (L-NNA) ve aminoguanidin gibi NOS inhibitörlerinin etkisi sıçanlarda araştırılmış; L-NNA ve L-NAME'in nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşmayı engellediği, aminoguanidinin ise engellemediği gösterilmiştir (16). Nikotinin psikostimülan etkilerine gelişen duyarlılaşmada NO'nun rolü veya katkısı ise henüz yeterince incelenmemiştir.

Bu çalışmada, bir NOS inhibitörü olan L-NAME'in, nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşma üzerine etkilerinin dolayısı ile nikotin ile indüklenen lokomotor duyarlılaşmada nitrik oksit (NO)'ın olası katkısının incelenmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

**Denekler ve Laboratuvar:** Çalışmalar, Helsinki Deklerasyonu'na ve Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü (USA NIH) tarafından bildirilen Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına ve Bakımına İlişkin Rehber'e uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca çalışma için GATA Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanlığı'nın onayı da alınmıştır (10 Ekim 2001, Karar No: 05). Çalışmada denek olarak dişi, yetişkin Swiss-Webster fareler (26-36 g) kullanılmıştır. Fareler gruplara (n=8) seçkisiz (random) olarak ayrılmıştır. Deneyler psikofarmakoloji araştırmaları yapılmasına uygun, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık (7:00 – 19:00 aydınlık olmak üzere) periyotların sağlandığı, ısı ve nemi belirli sınırlar arasında sabit tutulan (22 ± 2 °C ve % 60 ± 5) GATA Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Denekler istedikleri kadar yem ve su alabilecekleri pleksiglas kafeslere her kafeste 8 fare olacak şekilde yerleştirilmişlerdir.

**Maddeler ve Cihaz:** Bu çalışmada ilaç olarak Nikotin (Sigma Chemical, USA) ve NOS inhibitörü olan L-NAME (Sigma Chemical, USA) kullanılmıştır. Nikotin ve L-NAME salinde (% 0.9 NaCl) çözölmüş, nikotin ve salin deneklere 1 ml/100 g volümde, intraperitoneal (i.p.) yoldan

enjekte edilmiştir.

Lokomotor aktivite ölçümleri aynı anda 8 deneğin lokomotor aktivitesini ölçme kapasitesine sahip, deneklerin barındıkları kafesten farklı, her biri 42 x 42 x 30 cm ebadında, üstü açık ve zemini talaşsız, pleksiglas lokomotor ölçüm alanlarında deneklerin horizontal, ambulatuar ve vertikal aktivitelerinin bilgisayarlı bir sistemle değerlendirilebildiği lokomotor aktivite test cihazında gerçekleştirilmiştir (MAY 9908 Model-Activity Monitoring System-Commat Ltd., TR).

**Protokol:** Çalışma üç bölümde gerçekleştirilmiştir. Fareler her birinde 8 denek olacak şekilde birbirinden bağımsız enjeksiyon gruplarına ayrılmışlardır. Çalışmanın birinci bölümünde lokomotor duyarlılaşma için nikotin etkili dozu belirlenmiştir. Bu amaçla, salin ve nikotin (0.5, 1.0 ve 2.0 mg/kg) farklı gruplardaki farelere i.p. yolla verilmiş ve enjeksiyonların hemen ardından denekler lokomotor aktivite test cihazına konularak lokomotor aktiviteleri 30 dakika süreyle ölçülmüştür. Çalışmanın ikinci bölümünde, farelerde nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşma üzerine L-NAME'in etkileri değerlendirilmiştir. Bunun için, farklı gruplardaki farelere nikotin (1.0 mg/kg) enjeksiyonundan 20 dakika önce salin ve L-NAME (15, 30 ve 60 mg/kg) enjekte edilmiştir. Nikotin enjeksiyonunun hemen ardından denekler lokomotor aktivite test cihazına konularak lokomotor aktiviteler 30 dakika süreyle kaydedilmiştir. Çalışmanın üçüncü bölümünde ise daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış (naive) farelerin lokomotor etkinliği üzerine L-NAME'in etkileri incelenmiştir. Bunun için, farklı gruplardaki farelere salin enjeksiyonundan 20 dakika önce salin ve L-NAME (15, 30 ve 60 mg/kg) enjekte edilmiştir. Salin enjeksiyonunun hemen ardından denekler lokomotor aktivite test cihazına konularak lokomotor aktiviteler 30 dakika süreyle ölçülmüştür. Lokomotor aktivite ölçümleri her gün aynı saatler arasında (9:00–12:00) gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, enjeksiyonlar iki günde bir olmak üzere birinci bölümde 10 ve ikinci bölümde 7 kez yinelenmiştir. Üçüncü bölüm çalışmalarda ise ilaç veya salinin akut tek doz uygulamasının lokomotor aktivite üzerine etkileri incelenmiştir.

**İstatistik:** Lokomotor aktivite değeri olarak horizontal, ambulatuar ve vertikal aktivitelerin toplamı kullanılmıştır. Veriler 30 dakikalık toplam lokomotor aktivite için ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

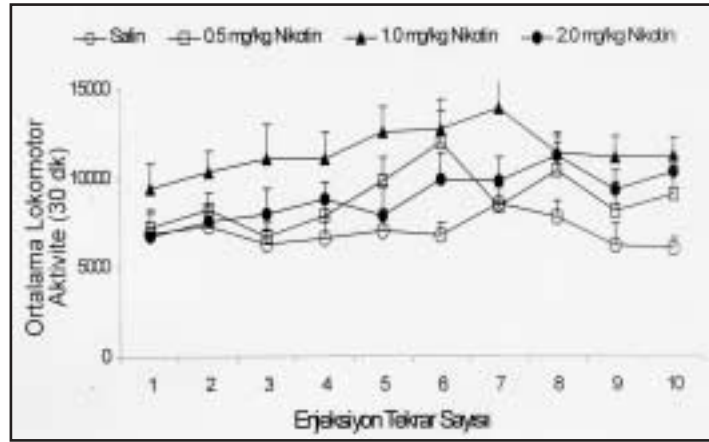
Birinci ve ikinci bölümdeki çalışmalarda

elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümler için varyans analizi (ANOVA), üçüncü bölüm çalışmada ise tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve bunları izleyen Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

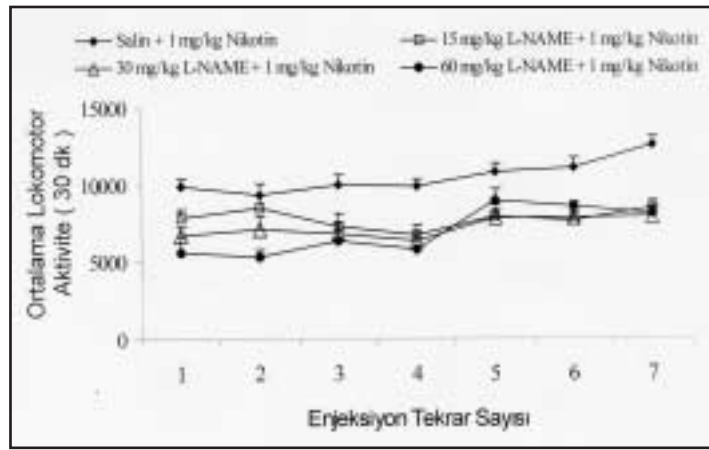
Çalışmanın birinci bölümünde; nikotine duyarlılaşmada, doz temel etkisi,  $[F(3,28) = 2.973; p < .05]$ , tekrarlanan enjeksiyon sayısı temel etkisi,  $[F(6,168) = 8.697; p < .05]$ , ve doz x tekrarlanan enjeksiyon sayısı ortak etkisinin,  $[F(18,168) = 1.835; p < .05]$ , istatistikçe anlamlı ölçüde farklı olduğu bulunmuştur. Diğer bir deyişle nikotine lokomotor duyarlılaşma doz ve tekrar düzeyine göre değişmektedir. Bu bölümdeki çalışmalar; 1.0 mg/kg dozunda nikotin psikostimülan ve lokomotor duyarlılaşmaya neden olan etkili doz olduğunu göstermektedir. İzleyen bölümde, nikotine lokomotor duyarlılaşmada L-NAME'in etkisini incelemeye yönelik çalışmada nikotin 1.0 mg/kg dozunda kullanılmıştır. Şekil 1A'da tekrar sayısının lokomotor aktivite üzerindeki etkisinde salin ve nikotin dozlarına bağlı değişim incelendiğinde; tekrarlı enjeksiyon sonucunda lokomotor aktivite artışının 1.0 mg/kg dozunu alan nikotin grubunda en yüksek değere 7. tekrarda ulaştığı görülmektedir. Bu nedenle izleyen bölümde ilaç enjeksiyonu ve lokomotor aktivite kaydı 7 kez tekrarlanmıştır (Şekil 1A).

Çalışmanın ikinci bölümünde; nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşmaya L-NAME'in etkisinde, doz temel etkisinin,  $[F(3,28) = 16.870; p < .05]$ , tekrarlanan enjeksiyon sayısı temel etkisinin,  $[F(6,168) = 10.075; p < .05]$  ve doz x tekrarlanan enjeksiyon sayısı ortak etkisinin,  $[F(18,168) = 2.00; p = .05]$  anlamlı olduğu bulunmuştur. Diğer bir deyişle, L-NAME'in nikotine lokomotor duyarlılaşma üzerindeki etkisi doz ve tekrar düzeyine göre değişmektedir. Bu bölümdeki yapılan çalışmalara uygulanan analizler sonucunda, L-NAME'in nikotin psikostimülan etkisini ve nikotine lokomotor duyarlılaşmayı engellediği görülmektedir. Şekil 1B'de tekrar sayısının lokomotor aktivite üzerindeki etkisinde salin + nikotin ve L-NAME + nikotin doz gruplarına bağlı değişim incelendiğinde; tekrarlı enjeksiyon sonucunda, lokomotor aktivite artışının salin + nikotin grubunda en yüksek değere ulaştığı görülmektedir. Tekrarlı enjeksiyon sonucunda 15 ve 30 mg/kg dozunda L-NAME + nikotin gruplarında lokomotor aktivite artışının olmadığı görülmekte ancak, 60 mg/kg dozunda



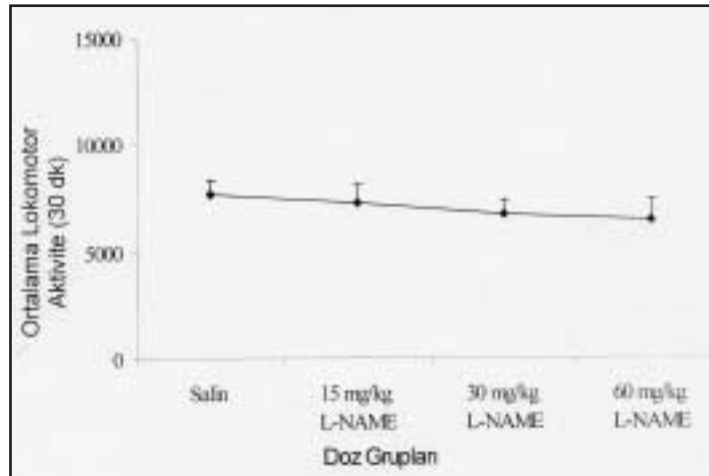
Şekil 1-A NİKOTİNE GELİŞEN LOKOMOTOR DUYARLILAŞMA

Nikotin (1.0 mg/kg) tekrarlanan enjeksiyonlar sonucunda 7. tekrarda en yüksek lokomotor aktivite artışı meydana getirdi ve bu artış ilk uygulamaya göre anlamlı etki oluşturdu (\* $p > 0.05$ , Tukey testi).



Şekil 1-B NİKOTİNE GELİŞEN LOKOMOTOR DUYARLILAŞMA ÜZERİNE L-NAME'İN ETKİSİ

L-NAME'in 15 ve 30 mg/kg dozları tekrarlanan enjeksiyonlar sonucunda nikotine gelişen lokomotor duyarlılaşmayı engelledi. L-NAME'in bu dozlarında anlamlı artışlar oluşmadı ( $p > 0.05$ , Tukey testi) (B).



Şekil 1-C L-NAME'İN TEK BAŞINA AKUT ETKİSİ

Şekil 1- Ullusu ve ark.

L-NAME'in tek başına akut uygulanmasında, L-NAME ve salin grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ , Tukey testi).

L-NAME + nikotin grubunda lokomotor aktivite artışı görülmektedir. Bu sonuç, nikotine lokomotor duyarlılaşmanın engellenmesinde 15 ve 30 mg/kg L-NAME dozlarının daha etkin olduğunu göstermektedir (Şekil 1B).

Çalışmanın üçüncü bölümünde, daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış (naive) farelerin lokomotor etkinliği üzerine L-NAME'in etkileri incelenmiş, gruplar arası farkın,  $[F(3,28) = 0.43; p > .05]$  istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Yani L-NAME'in 15-60 mg/kg doz aralığının farelerin lokomotor aktivitesi üzerinde tek başına etkisiz olduğu gözlenmiştir (Şekil 1C).

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları, nikotinin farelerde lokomotor uyarıcı etkilerine doza bağımlı bir şekilde duyarlılaşma geliştiğini ve nikotin ile indüklenen lokomotor duyarlılaşmanın L-NAME ön uygulaması ile engellendiğini göstermektedir. Bu bulgular nikotinin psikostimülan ve lokomotor duyarlılaşma oluşturunca etkilerinde NO'nin katkısı olabileceğini düşündürmektedir. L-NAME'nin çalışmada kullanılan ve nikotin ile indüklenen lokomotor duyarlılaşmayı engelleyici dozlarının naiv (nikotin verilmemiş) farelerde lokomotor aktivite üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmaması ilacın çalışmada gözlenen etkisinin kas gevşetici veya sedasyon yapıcı başka bir özgül olmayan etki ile ilişkili olamayacağına işaret etmektedir.

Bu çalışmada akut etkisi psikostimülan olan nikotin dozu, akut etkisi psikostimülan veya deprese edici olmayan nikotin dozlarından daha erken ve daha fazla duyarlılaşmaya neden olmuştur. Bu bulgular, lokomotor duyarlılaşmaya neden olan psikoaktif maddelerin en önemli ortak özelliklerinden birinin psikostimülan etkiye sahip oldukları şeklindeki hipotezi (4) destekler niteliktedir. Çalışmamızda akut etkisi psikostimülan veya depresan olmayan 0.5 ve 2.0 mg/kg gibi dozlarda verilen nikotinin zaman içinde lokomotor duyarlılaşmaya neden olması da literatüre ters bir bulgu değildir. Bazı deneysel çalışmaların sonuçları nikotinin bu dozlarının da lokomotor duyarlılaşmaya neden olduğuna işaret etmektedir (7,17). Bununla beraber, çalışmamızda duyarlılaşma değerlendirmeleri için nikotinin ilk uygulamada lokomotor aktiviteyi en çok artıran dozu (1 mg/kg) seçilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde; L-NAME'in nikotinin psikostimülan etkisini engellediği gözlenmiştir. L-NAME'in 15 ve 30 mg/kg'lık dozların-

da duyarlılaşma belirgin bir şekilde engellenirken, ilacın 60 mg/kg'lık yüksek dozunda nikotine lokomotor duyarlılaşmayı engelleyici etkisinin azaldığı görülmektedir. Bu sonuçlar L-NAME'in nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşmayı engelleyici etkisinin doza bağımlılık sergilediğine işaret etmektedir. L-NAME'in nikotin ile uyarılmış lokomotor duyarlılaşmayı engelleyici etkisine ilişkin gözlemlerimiz Shim ve ark.nın (16) L-NAME'nin sıçanlarda nikotin ile indüklenen lokomotor duyarlılaşmayı engellediği şeklindeki bulgularını da destekler niteliktedir. Bununla beraber, Shim ve ark. L-NAME'in nikotin ile uyarılmış lokomotor duyarlılaşma üzerine etkisini incelerken ilacın sadece tek bir dozunu kullanmışlar ve tekrarlanan enjeksiyonun duyarlılaşma üzerindeki etkisini dikkate almamışlardır. Bizim çalışmamızda, L-NAME'in üç farklı dozu kullanılmış ve böylece L-NAME'in nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşmaya etkisinin doza bağımlı bir özelliğe sahip olup olmadığı da değerlendirilebilmiştir. Çalışmamızda ilave olarak, L-NAME'in nikotinin tekrarlanan enjeksiyonları sonucunda oluşan lokomotor duyarlılaşmayı engellediği de gösterilmiştir. Bununla beraber, L-NAME'nin çalışmada kullanılan en yüksek dozunun (60 mg/kg) nikotin ile kombine edilmesi durumunda, tekrarlanan enjeksiyonlar sonucunda nikotinle uyarılmış lokomotor duyarlılaşmayı engelleyici etkisinin azaldığı görülmektedir. Bu durum ilacın dozunun yüksekliğinden kaynaklanabilecek farmakokinetik ve farmakodinamik etkiler ile veya yüksek dozlarda L-NAME'in söz konusu etkilerine tolerans gelişmesi ile ilişkili olabilir.

L-NAME'in çalışmamızda gözlenen etkilerinde santral NO'nun katkısı olabilir. Bununla beraber, elde edilen verilerle nikotin ile indüklenen lokomotor duyarlılaşmada NO'nun kesin bir katkısı olduğunu söylemek güçtür. L-NAME bir NOS inhibitörü ilaç olarak bilinmekle beraber başta dopaminerjik sistem gibi başka nörotransmitter sistemleri ile de etkileşebilir. Nitekim, yakın tarihlerde rodentlerde gerçekleştirdiğimiz bazı çalışmaların sonuçları L-NAME'in sıçanlarda alkol yoksunluğu esnasında katatoniyi presipite ettiğine (19) ve L-NAME'in etanol ile uyarılan lokomotor aktiviteyi engelleyici etkilerinin presinaptik bir dopamin D<sub>2</sub> agonisti olan quinpirol tarafından potansiyelize edildiğine (20) işaret etmiştir. L-NAME'in nikotin ile indüklenen lokomotor duyarlılaşmayı engelleyici etkisinin NO prekürsörü olan L-arginin ön uygulaması ile ortadan kalkıp kalkmayacağının veya molsidomin gibi NO donörü ilaçlarla daha fazla güçlenip güçlenmeyeceğinin test edilmesi

nikotin ile indüklenen lokomotor duyarlılaşmada NO'nun olası katkısı hakkında daha kesin bir açıklama yapmayı kolaylaştırabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada, bir NOS inhibitörü olan L-NAME'in farelerde nikotine lokomotor duyarlılaşmayı sedasyon gibi non-spesifik etkiler oluşturmaksızın engellediği görülmüştür. Bulgularımız NO'nun nikotin bağımlılığındaki olası rolüne ve NOS inhibitörlerinin gelecekte nikotin bağımlılığının tedavisi için potansiyel ilaçlar olabileceğine işaret etmektedir.

## TEŞEKKÜR

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

## KAYNAKLAR

- 1- Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987; 94: 469-492.
- 2- Koob GF, Moal ML. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 279: 52-58.
- 3- Uzbay İT. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. Yüksel N (editör). *Psikofarmakoloji*. Ankara, değiştirilmiş 3. baskı: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003: 485-520.
- 4- Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: An inventive – sensitization view. *Addiction* 2000; 95 (Suppl 2): 91-117.
- 5- Phillips TJ, Shen EH. Neurochemical bases of locomotion and ethanol stimulant effects. *Int Rev Neurobiol* 1996; 39: 243-282.
- 6- Broadbent J, Harles WE. Differential effects of GABA (A) and GABA (B) against on sensitization to the locomotor stimulant effect of ethanol in DBA/2 J mice. *Psychopharmacol (Berl)* 1999; 141: 199-205.
- 7- Domino EF. Nicotine induced behavioral locomotor sensitization. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiat* 2000; 25: 59-71.
- 8- Ericson M, Olausson P, Engel JA, Soderpalm B. Nicotine induces disinhibitory behavior in the rat after subchronic peripheral nicotinic acetylcholine receptor blockade. *Eur J Pharmacol* 2000; 397: 103-111.
- 9- Olausson P, Engel JA, Soderpalm B. Behavioral sensitization to nicotine is associated with behavioral disinhibition; counteraction by citalopram. *Psychopharmacology* 1999; 142: 111-119.
- 10- Itzhak Y, Martin JL. Effects of cocaine, nicotine, dizocipine and alcohol on mice locomotor activity: Cocaine-alcohol cross-sensitization involves upregulation of striatal dopamine transporter binding sites. *Brain Res* 1999; 818: 204-211.
- 11- Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanism of drug dependence. *Science* 1988; 242: 715-723.
- 12- Kita T, Okamoto M, Nakashima T. Nicotine-induced sensitization to ambulatory stimulant effect produced by daily administration into the ventral tegmental area and the nucleus accumbens in rats. *Life Sci* 1991; 50: 583-590.
- 13- Snyder SH, Bredt, DS. Biological role of nitric oxide. *Science* 1992; 68-77.
- 14- Uzbay IT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance abuse. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25: 43-52.
- 15- Çelik T, Zagli Ü, Kayır H, Uzbay İT. Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice. *Drug Alcohol Depend* 1999; 56: 109-113.
- 16- Shim I, Kim HT, Kim YH. ve ark. Role of nitric oxide synthase inhibitors and NMDA receptor antagonist in nicotine-induced behavioral sensitization in the rat. *Eur J Pharmacol* 2002; 443: 119-124.
- 17- Hofman DC, Wise RA. Locomotor-activating effects of the D2 agonist bromocriptine show environment-specific sensitization following repeated injections. *Psychopharmacology* 1992; 107: 277-284.
- 18- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an inventive – sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18: 247-291.
- 19- Uzbay İT. L-NAME precipitates catatonia during ethanol withdrawal in rats. *Behav Brain Res* 2001; 119: 71-76.
- 20- Uzbay İT, Kayır H. Bromocriptine and quinpirole but not 7-OH-DPAT potentiate the inhibitory effect of L-NAME on ethanol-induced locomotor activity in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11 (Suppl. 3): S335-S336