
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

MORFİN BAĞIMLISI RATLARDA YOKSUNLUK DÖNEMİNDE SÜKROZ TÜKETİMİNİN ANKSİYETE, DEPRESYON VE YEME DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİSİ

Serkan ASLAN

DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞUBAT 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Serkan ASLAN
…/…/…

MORFİN BAĞIMLISI RATLARDA YOKSUNLUK DÖNEMİNDE SÜKROZ TÜKETİMİNİN ANKSİYETE, DEPRESYON VE YEME DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Serkan ASLAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2022

ÖZET

Madde bağımlılığı son yıllarda önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu çalışmada morfin yoksunluk döneminde sükroz tüketimi ile serum insülin ve leptin seviyesi, beyin Dopamin-2 reseptör(D2R) ifadesi, yem tüketimi ve anksiyete-depresyon bulguları arasındaki ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kullanılan 36 erkek Wistar rat 6 gruba (kontrol, sükrozsuz, %5'lik sükroz, %10'luk sükroz %20'lik sükroz, bağımlılık test grubu) ayrılmıştır ve 14 gün boyunca kontrol grubuna i.p. salin diğer gruplara i.p. morfin uygulaması yapılmıştır. 14 gün sonra bağımlılık test grubuna nalokson uygulanarak bağımlılık semptomları gözlemlenmiş ve bu grup sakrifiye edilmiştir. Diğer gruplar 1 hafta süresince farklı oranlarda sükrozlu su ile ad libitum olarak beslenmiştir. Deney süresince ratların yem, su tüketimleri ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Deney protokolünün sonunda anksiyete ve depresyonun belirlenmesi için yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testleri uygulanmış ve ardından ratlar sakrifiye edilmiştir. Ratların serum leptin ve insülin seviyeleri ELISA yöntemiyle, beyin dokusunda D2R ifadesi ELISA ve indirekt immünohistokimyasal yöntemle belirlenmiştir. Yoksunluk döneminde yem tüketim miktarının sükrozsuz grupta arttığı, sükroz alan gruplarda azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$).Yoksunluk döneminde sıvı tüketim miktarının kontrol grubunda diğer gruplara göre düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ratların sükroza ilk erişiminde en fazla sıvı tüketen grubun %10'luk sükroz grubu olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Sükroz tüketen grupların, yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testlerindeki anksiyete ve depresyon seviyesinin sükrozsuz gruba göre daha fazla olduğu ve gruplar arasında en fazla anksiyeteye %10'luk sükroz grubunun sahip olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). Nükleus akumbens D2R immünoreaktivitesinin %10'luk sükroz grubunda kontrol grubuna göre azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Gruplar arasında ELISA insülin ve D2R düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Leptin seviyesinin %20'lik sükroz grubunda %10'luk sükroz ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Sonuç olarak yoksunluk döneminde sükroz tüketen ratların yem tüketimlerinin azaldığı, sıvı tüketimlerinin arttığı görülmüştür. Ayrıca beyin D2R ifadesinin sükroz tüketimine bağlı olarak en çok %10'luk sükroz grubunda azaldığı görülmektedir. Madde yoksunluğu döneminde tüketilen şekerli içeceklerin ve besinlerin beyin ödül sistemi, anksiyete ve depresyon seviyesi ile olan ilişkisi hakkında daha aydınlatıcı yorumlar yapılabilmesi için hayvan deneyleri çalışmalarının klinik çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Bilim Kodu : 1007
Anahtar Kelimeler : Madde bağımlılığı, beslenme, sükroz, anksiyete, dopamin
Sayfa Adedi : 94
Danışman : Prof. Dr. Eda KÖKSAL

THE EFFECT OF SUCROOSE CONSUMPTION ON ANXIETY, DEPRESSION AND EATING BEHAVIOR IN DURING THE WITHDRAWAL PERIOD OF MORPHINE-ADDICTED RATS

(Ph. D. Thesis)

Serkan ASLAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE OF HEALTH SCIENCES

February 2022

ABSTRACT

Substance use disorder has become an important public health problem in recent years. In this study, it was aimed to examine the relationship between sucrose consumption and serum insulin and leptin levels, brain Dopamine-2 receptor (D2R) expression, chow consumption and anxiety-depression findings during morphine withdrawal period. The 36 male Wistar rats used in the study were divided into 6 equal groups (control, sucrose-free, 5% sucrose, 10% sucrose, 20% sucrose, addiction test group) and i.p. saline was applied to the control group and i.p. morphine was administered to the other groups for 14 days. After 14 days, addiction symptoms were observed by applying naloxone to the addiction test group and group were sacrificed. Other groups were fed with sucrose water at different rates ad libitum for 1 week. During the experiment, food, water consumption and body weights were measured. At the end of the experimental protocol, the elevated plus maze and forced swimming tests, which are behavioral tests, were applied to determination of anxiety and depression, and then the rats were sacrificed. Serum leptin and insulin levels of the rats were determined by ELISA method, D2R expression in brain tissue was determined by ELISA and indirect immunohistochemical methods. It was determined that the amount of chow consumption increased in the sucrose-free group and decreased in the groups that received sucrose during the withdrawal period ($p<0.05$). The amount of fluid consumption during the withdrawal period was found to be lower in the control group compared to the other groups ($p<0.05$). It was determined that the group that consumed the most fluid amount at the first sucrose access of the rats was the 10% sucrose group ($p<0.05$). During the elevated plus maze and forced swimming tests, it was determined that the sucrose-consuming groups had higher anxiety and depression levels than the sucrose-free group ($p>0.05$), and the 10% sucrose group had the most anxiety among the groups. It was determined that the nucleus accumbens D2R immunoreactivity was decreased in the 10% sucrose group compared to the control group ($p<0.05$). There was no significant difference in ELISA insulin and D2R levels between the groups. Leptin level was found to be significantly higher in the 20% sucrose group compared to 10% sucrose and control groups ($p<0.05$). As a result, reduction of the food consumption and increasement of the fluid consumption was observed among the rats which consumed sucrose during withdrawal period. In addition, it is seen that brain D2R expression decreases mostly in the 10% sucrose group, depending on the consumption of sucrose. Animal expriments needed to be supported by clinical studies in order to give more informative explanations on relations between sugary drinks and foods with brain reward system, anxiety and depression levels during withdrawal period.

Science Code	:	1007
Key Words	:	Drug addiction, nutrition, sucrose, anxiety, dopamine
Page Number	:	94
Supervisor	:	Prof. Dr. Eda KÖKSAL

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonlandırılmasında desteklerini esirgemeyen ve akademik gelişim sürecimde önemli katkılar veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Eda KÖKSAL'a,

Tez çalışmama katkılarından dolayı Tez İzleme Komitesi Üyeleri Sayın Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ ve Sayın Prof. Dr. Aslı AKYOL MUTLU'ya,

Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde çalıştığım süre boyunca üzerimde emeği geçen değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmam boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, kıymetli tecrübesi ile bana ve çalışmaya sağladığı katkılar için Sayın Öğr. Gör. Dr. İhsan KARABOĞA'ya,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi emekleriyle hep yanımda olan canım anneme, babama ve kardeşime,

Tüm sabır ve sevgisiyle destek olup yanımda olan hayat arkadaşım Yasemin ASLAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xii

RESİMLERİN LİSTESİ xiii

SİMGELER VE KISALTMALAR xiv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Madde Bağımlılığı Kavramı 5

2.2. Bağımlılık Yapan Psikoaktif Maddeler 6

2.3. Epidemiyolojisi 6

2.4. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri 7

2.4.1. Aile 7

2.4.2. Yaş 8

2.4.3. Cinsiyet 8

2.4.4. Genetik 9

2.4.5. Eğitim 9

2.4.6. Sosyokültürel etki 10

2.4.7. Çevre 10

2.5. Opiyatların Etki Mekanizmaları, Entoksikasyon ve Çekilme Belirtileri, Bu Belirtilerin Tedavisi 11

2.5.1. Opiyatlar 11

2.5.2. Davranışsal semptomlar ile ilişkisi 12

Sayfa

2.5.3. Opiyat bağımlılığında farmakolojik tedavi 13
2.6. Ödül Sistemi 14
2.6.1. Limbik sistem elemanları ve nörokimyasallar 15
2.6.2. Opioiderjik sistem 16
2.6.3. Dopaminerjik sistem 17
2.6.4. Ödül eksikliği sendromu 18
2.7. Beslenme ile Bağımlılık İlişkisi 19
2.7.1. Şeker ve bağımlılık ilişkisi 20
2.7.2. Tıkanırcasına yeme davranışı 21
2.8. Dopaminerjik Sistemde Düzenleyici Beslenmeyle İlişkili Hormonlar 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. Deney Protokolü 25
3.2. Yem, Su Tüketimi ve Ağırlık Ölçümleri 28
3.3. Psikoanalitik Testler 28
3.3.1. Zorunlu yüzme testi 28
3.3.2. Yükseltilmiş artı labirent testi 29
3.4. Serum Numunelerinin Eldesi ve Leptin, İnsülin ve Dopamin 2 Reseptör Analizleri 30
3.5. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Analizler 31
3.6. Gereçler 32
3.7. İstatistiksel Analiz 33
3.8. Çalışmanın Sınırlılıkları 33
4. BULGULAR 35
4.1. İmmünohistokimyasal Bulgular 52
4.2. Histolojik Bulgular 54

Sayfa

5. TARTIŞMA 57
5.1. Ratların Yem, Sıvı, Enerji ve Karbonhidrat Alımlarının Değerlendirilmesi 57
5.2. Ratların Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi 59
5.3. Ratların Psikoanalitik Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi 61
5.4. Ratların Leptin ve İnsülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi 64
5.5. Dopamin 2 Reseptör Düzeylerinin Değerlendirilmesi 66
5.6. Karaciğer Histolojisinin Değerlendirmesi 68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 69
KAYNAKLAR 71
EKLER 89
EK-1. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Katılım Sertifikası 90
EK-2. Etik Kurul Onayı 91
EK-3. Biyokimyasal Parametreler Analiz Referans Değerleri 92
EK-4. Rat Yemi İçeriği 92
ÖZGEÇMİŞ 93

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. DSM 5'e göre bağımlılık yapan maddeler 6

Çizelge 4.1. Haftalara göre ratların tükettikleri yem miktarlarının (g/gün) ortalama ve standart sapma değerleri 36

Çizelge 4.2. Haftalara göre ratların tükettikleri sıvı miktarlarının (ml/gün) ortalama ve standart sapma değerleri 37

Çizelge 4.3. Ratların haftalara göre enerji alımlarının (kkal/gün) ortalama ve standart sapma değerleri 38

Çizelge 4.4. Ratların haftalara göre karbonhidrat (g/gün) alımlarının ortalama ve standart sapma değerleri 39

Çizelge 4.5. Ratların haftalara göre vücut ağırlıklarının (g/gün) ortalama ve standart sapma değerleri 40

Çizelge 4.6. Ratların haftalık vücut ağırlığı değişimlerinin ortalama ve standart sapma değerleri 41

Çizelge 4.7. Yoksunluk döneminde yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri 43

Çizelge 4.8. Ratların yoksunluk döneminde yem tüketim miktarları ile yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi 44

Çizelge 4.9. Ratların yoksunluk döneminde sıvı tüketim miktarları ile yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi 45

Çizelge 4.10. Ratların yoksunluk döneminde enerji alım miktarlarına göre yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi 46

Çizelge 4.11. Ratların yoksunluk döneminde karbonhidrat tüketim miktarlarına göre yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi.. 47

Çizelge 4.12. Ratların yoksunluk dönemi son ağırlığına göre yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi 48

Çizelge 4.13. Ratların leptin, insülin ve D2R düzeyi ortalama ve standart sapma değerleri 49

Çizelge 4.14. Ratların yoksunluk dönemi yem tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi 49

Çizelge 4.15. Ratların yoksunluk dönemi sıvı tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi 50

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.16. Ratların yoksunluk dönemi enerji alım miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi 50

Çizelge 4.17. Ratların yoksunluk dönemi karbonhidrat tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi 51

Çizelge 4.18. Ratların yoksunluk dönemi son ağırlıkları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi..... 52

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Morfinin kimyasal yapısı 11

Şekil 2.2. Eroinin kimyasal yapısı..... 12

Şekil 2.3. Limbik sistem elemanları..... 16

Şekil 3.1. Deney protokolü..... 26

Şekil 4.1. Ratların sükrozlu suya ilk eriştikleri dönemde 1 saat içinde tükettikleri sıvı miktarının ortalama ve standart sapma değerleri..... 42

Şekil 4.2. Nükleus akumbens D2R immünreaktivitesi semikantitatif değerlendirmesi.... 54

RESİMLERİN LİSTESİ

Resimler **Sayfa**

Resim 3.1. Ratların sakrifikasyonu (a) ve beyin dokusu alımı (b) uygulaması 28

Resim 3.2. Zorunlu yüzme testi düzeneği (a) ve uygulaması (b)..... 29

Resim 3.3. Yükseltilmiş artı labirent testi uygulaması..... 30

Resim 3.4. Kan santrifüj işlemi ve beyin dokusu homojenizasyonu 31

Resim 4.1. NAc D2R immünohistokimyasal boyaması..... 53

Resim 4.2. Karaciğer doku yapısı hematoksilen-eozin boyama bulguları..... 55

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
kg	Kilogram
g	Gram
mg	Miligram
ng	Nanogram
L	Litre
ml	Mililitre
mIU	Mili uluslararası birim
cm	Santimetre
kkal	Kilokalori
$\bar{X}$	Aritmetik ortalama
ss	Standart sapma
p	Anlamlılık değeri
r	Korelasyon katsayısı
°C	Santigrat derece
dk	Dakika
s	Saniye
%	Yüzde

Kısaltmalar	Açıklamalar
DA	Dopamin
D2R	Dopamin 2 reseptörü
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELISA	Eznyme-linked immunosorbent assay
EMCDDA	Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi

Kısaltmalar	Açıklamalar

LSD	Liserjik asit dietilamid
NAc	Nükleus akumbens
PASW	Predictive Analytics Software
PBS	Fosfat tamponlu salin
UNODC	Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi
VTA	Ventral tegmental alan

1. GİRİŞ

Bağımlılık; kompulsif uyuşturucu arama, zararlı sonuçlarına rağmen kullanmaya devam etme ve beyinde uzun süreli değişiklikler ile karakterize kronik, tekrarlayıcı bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır [1].

Bağımlılık yapıcı özelliklere sahip olan maddelerden opiyatlar; afyon, morfin ve eroin türevlerinden oluşmaktadır. Opiyatların ilk kullanımı M.Ö. 4000'li yıllarda var olan Sümer uygarlığına kadar uzanmaktadır. Morfin ve türevlerinin kullanımı ise 19. yüzyılda ortaya çıkmıştır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde opiyatların kullanım sıklığı değerlendirildiğinde eroinin öne çıktığı bildirilmektedir [2].

Günümüzde ise madde bağımlılığı dünya genelinde giderek büyüyen bir sorun haline gelmiştir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) yayınladığı raporda 36 milyon kişinin uyuşturucu kullanımına bağlı çeşitli rahatsızlıklar yaşadığı ve tedavi gereksinimi olduğunu belirtmektedir. Küresel boyutta 11 milyondan fazla insanın damar içi madde kullandığı görülmektedir. Opiyatlar, uyuşturucu kullanımına atfedilen en büyük hastalık yükünü oluşturmaya devam etmektedir. Bu maddelerin kullanımının veya madde bağımlılığının ortaya çıkmasında en çok aile, çevre, cinsiyet, eğitim gibi faktörlerin rol oynadığı vurgulanmaktadır. Ancak küresel boyutta hala tedavi ve önleme aşaması istenilen düzeye getirilememiştir. Bu nedenle her yıl madde bağımlısı tanısı alan sekiz kişiden yedisinin uygun ve yeterli bakım almadığı görülmektedir [3].

Besin tüketimi davranışı iki yolak ile düzenlenmektedir: Birincisi enerji depolarının bitmesi sonucu yemek yeme motivasyonunu arttırarak enerji dengesini kontrol eden homeostatik yolak, ikincisi ise lezzetli besinlere olan yeme isteğimizi arttıran ve homeostatik yolak tarafından kontrol edilemeyen, hedonik (ödül merkezli) yolaktır. Ancak bu ödül yolağı sadece besin tüketimini etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda madde kullanma motivasyonu da bu yolağı kullanarak bağımlılık sürecini etkilemektedir [4].

Lezzetli besinlerin başında şekerli, tuzlu ve yağlı besinler gelmektedir. Basit karbonhidrat içeriği yüksek, yağ veya tuz içeren işlenmiş besinler ile lezzetli yiyeceklerin daha fazla hedonik açlık durumunu etkileyerek bağımlılık yapabileceği düşünülmektedir [5].

Genelde şeker veya çay şekeri olarak ifade edilen sükroz en önemli tatlandırıcılardan biridir. Yapılan çalışmalara göre dünyada şeker üretimi ve tüketimi miktarı artış trendindedir. Sükroz şeker kamışından veya şeker pancarından olmak üzere iki farklı yoldan elde edilmektedir. Şeker kamışının ilk olarak M.Ö. 8000 civarında Asya'da yetişen yerli bir bitki olduğu bildirilmektedir. Günümüzde şeker kamışı üretiminin önemli bir bölümünü oluşturan ülkeler Brezilya, Hindistan, Çin, Tayland, Meksika ve Avustralya'dır. Şeker pancarından şeker üretimi şeker kamışına göre çok daha yeni bir yöntemdir. Pancar işleme yöntemi 19. yüzyılın başlarında başlamış ve günümüze kadar yaygınlaşarak süregelmiştir. Dünyadaki şeker üretiminin %20'sinden fazlasının bu yolla sağlandığı bildirilmektedir. Pancardan üretilen şekerin önemli bir bölümü Fransa, Almanya, ABD, Polonya, Rusya ve Türkiye tarafından karşılanmaktadır [6, 7].

Madde bağımlılarında madde kullanımının bırakıldığı dönemlerde anksiyete ve depresyon başta olmak üzere birtakım psikolojik semptomlar görülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda şeker tüketiminin de madde bağımlılığına benzer psikolojik semptomlara neden olduğu bildirilmiştir [8]. Uzun süreli şeker tüketiminin, beynin nörolojik devrelerini bir eroin veya kokain bağımlısına benzer şekilde yeniden programlamasına neden olduğu görülmüştür. Bu durum tatlı tadına duyulan arzuyu artıran dopaminin (DA) beyinde artması olarak açıklanmaktadır [9].

Dopamin bağımlılık mekanizmasında en etkili nörotransmitter maddedir. Dopamin reseptörleri ise bu mekanizmayı oluşturan ögelerden biridir. Dopamin reseptörü alt tiplerinden Dopamin-2 reseptörünün (D2R) antipsikotik ilaçlar ile önemli bir ilişki içinde olduğu bildirilmektedir. Bu yüzden bağımlılık ile ilgili yapılan bilimsel araştırmalar D2R üzerine yapılmaktadır [10].

Bu bilgiler doğrultusunda bu tezin amacı, madde yoksunluğu sürecinde farklı oranlarda sükroz tüketimi olan ve olmayan ratların leptin, insülin, D2R seviyesi ölçümleri ile fizyolojik ve psikoanalitik testler ile psikolojik yönden etkilenme düzeylerini araştırmaktır. Çalışmanın hipotezleri;

- Gruplar arasında bağımlılık ve yoksunluk durumuna göre ağırlıklarında, yem ve sıvı tüketimlerinde fark vardır.
- Gruplar arasında bağımlı olup olmama durumu ve tüketilen sükroz oranına göre tıkanırcasına yeme düzeylerinde fark vardır.

- Gruplar arasında sükroz tüketimine göre anksiyete ve depresyon seviyelerinde fark vardır.
- Gruplar arasında sükroz tüketimine göre D2R seviyelerinde fark vardır.
- Gruplar arasında sükroz tüketimine göre leptin ve insülin seviyelerinde fark vardır.
- Gruplar arasında D2R seviyesine göre anksiyete ve depresyon seviyelerinde fark vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Madde Bağımlılığı Kavramı

Madde bağımlılığı kavramı birçok kaynakta farklı şekilde ifade edilmektedir. Bu konuda en etkin tanımlama "Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı"(DSM) tarafından yapılmaktadır. Ancak madde bağımlılığının tanımı ve sınıflandırması zamanla değişime uğramıştır. DSM-4'e göre "Madde Kötüye Kullanımı" ile "Madde Bağımlılığı" farklı bozukluklar olarak değerlendirilirken DSM-5'te "Madde Kullanım Bozukluğu" ifadesi ile bu iki kavram birleştirilmiştir [11].

Bu kavram içinde bağımlılık yapıcı maddelerin sürekli kullanılması sonucu başlangıçta alınan keyif derecesinin ve maddenin etkinlik süresinin giderek azalması durumu "tolerans"[12], madde kullanımına uzun bir süre ara verildiğinde artmış kaygı, madde arayışı, sinirlilik, ajitasyon, esneme, terleme, taşikardi gibi semptomlardan oluşan tablo ise "yoksunluk" olarak tanımlanmaktadır [13]. Tolerans durumu bağımlı bireyin giderek artan dozlarda madde kullanmasına neden olmaktadır [12]. Yoksunluk durumunda ise belirtiler kişiden kişiye ve kullanılan maddenin türüne göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu tablodan korunmak veya semptomları hafifletmek için kişi madde kullanmaya yeniden başlamaktadır. Bu durum ilerledikçe artık kişi keyif almak için değil yoksunluk krizini atlatmak için madde kullanmak istemektedir [13].

Madde bağımlılığı ise etki alanına göre iki bileşene ayrılmaktadır. Bunlar psikolojik ve fizyolojik bağımlılıktır. Psikolojik bağımlılık madde kullanma isteği ile kendini göstermektedir. Kişide aşerme olarak önüne geçilemeyen bir madde kullanma isteği oluşmaktadır. Bu durumda madde kullanma isteği kişiyi madde aramaya zorlamaktadır. Psikolojik bağımlılığın şiddetine göre madde kullanmama iradesinin gücü değişmektedir [12]. Fiziksel bağımlılık ise çoğunlukla psikolojik bağımlılığa eşlik etmektedir. Psikolojik bağımlılıktan farkı beyinde ödül merkezinde yer alan nöronlarda ve reseptörlerde adaptif değişimlerin oluşmasıdır. Diğer bir ifadeyle bağımlılıkta nöroadaptasyon meydana gelmektedir. Madde alımının bitirilmesi veya antagonistinin verilmesi sonucu yoksunluk sendromu ortaya çıkmaktadır ve fiziksel bağımlılığın şiddeti madde kullanılmadığında oluşan yoksunluk sendromunun şiddeti ile belirlenmektedir. Bunun yanında madde kullanma süresi,

kullanılan maddenin türü ve miktarına göre fiziksel bağımlılığın şiddeti değişiklik göstermektedir [12].

2.2. Bağımlılık Yapan Psikoaktif Maddeler

Bağımlılık yapıcı maddeler kimyasal formları, etki mekanizmaları, üretildikleri hammaddeler gibi özelliklerine göre çeşitli başlıklar altında sınıflandırılmaktadır. Birey tek bir psikoaktif madde kullanabildiği gibi birden çok maddeyi de aynı anda kullanabilmektedir. Bu durum çoklu madde kullanımı olarak ifade edilmektedir. Ancak DSM-5 ile bu tanımlama bağımlılık kriterlerinde kargaşaya neden olduğu için kaldırılmıştır [14]. DSM-5'e göre bağımlılık oluşturan ve kötüye kullanılan maddeler 10 ana başlık altında toplanmaktadır (Çizelge 2.1.)[11].

Çizelge 2.1. DSM 5'e göre bağımlılık yapan maddeler

1)Alkol
2)Kafein
3)Kenevir (esrar)
4)Varsandıranlar (LSD, meskalin, fensiklidin vb.)
5)Uçucular (tiner, benzin, gazolin, bali vb.)
6)Opiyatlar (morfin, eroin, kodein, metadon vb.)
7)Dinginleştirici, uyutucu ve kaygı gidericiler (diazepam, klorazepat vb.)
8)Uyarıcılar (amfetamin, ekstazi, kokain vb.)
9)Tütün
10)Diğer bilinmeyen maddeler

2.3. Epidemiyolojisi

Madde bağımlılığı dünya genelinde giderek büyüyen bir sorun haline gelmektedir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi 2021 yılı raporuna göre dünya genelinde madde kullanan kişi sayısı 2020 yılında 2010'a göre yüzde 22 artarak 275 milyona ulaşmıştır. Rapora göre esrar dünyada en çok kullanılan madde iken opiyatlar (morfin, eroin, kodein vs.) en zararlı maddeler olarak öne çıkmaktadır [3].

Hem dünyada hem Avrupa'da yüksek doz madde kullanımına bağlı ölümlerde artış görülmektedir. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin 2019 yılı raporuna göre bu grupta ölen bireylerin kayıtlara göre yaş ortalamasının 39 olduğu ve 30 yaş üstü tüm yaş gruplarında yüksek doza bağlı ölüm oranı artışı olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda fizyolojik ve ruhsal açıdan problemlerin görülme oranının bu grupta fazla olduğu görülmektedir [15].

Türkiye ve 30 Avrupa ülkesinin dahil olduğu Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction-EMCDDA) raporuna göre; Türkiye'de 2017 yılı itibariyle 118.482 kişi uyuşturucu madde kullanma, bulundurma ve satma sebebiyle kayıtlara geçmiştir. Bununla beraber aşırı doza bağlı ölümlerin sayısı 2006 yılında 51 kişi iken 2017 yılında 941'e yükselmiştir. Aşırı doza bağlı ölümler en çok afyon ve türevlerinden kaynaklanmaktadır. Rapora göre 2017 yılında tedavi edilen bağımlıların %58'ini eroin bağımlıları oluşturmaktadır [16]. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi raporuna göre 2017 yılında madde ile ilişkili ölümlerin yaş ortalaması 32 iken 2018 yılında 32,6 olarak bildirilmiştir. Ayrıca Türkiye'de en yoğun ölümlerin gerçekleştiği yaş grubu 25-34 yaş arası olarak tespit edilmiştir [17].

2.4. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

2.4.1. Aile

Aile sevgisi bireylerin psikolojik gelişiminde etkili olmaktadır. Sevgi eksikliği, aile içi şiddet, aile bağlarının kopuk olması gibi durumlar aile üyelerini madde kullanımına sürükleyen sebeplerdir [13]. Bağımlı bireylerin anne baba birlikteliği ile uyumunun düşük olduğu ve aile işlevlerinin daha kötü olduğu bildirilmektedir [18]. Boşanma veya ayrı yaşama gibi aile içi iletişim problemlerinin, yaşam boyu en az bir defa madde kullanma durumu için risk oluşturduğu belirtilmektedir [19].

Bireylerin rol model olarak gördükleri ebeveynlerinin davranış ve tutumları çok önem arz etmektedir. Genç yaştaki bireyler için aile üyelerinin madde kullanması en büyük sorunlardan birisidir. Yapılan bir çalışmada lise çağında bulunan öğrencilerin yaklaşık üçte birinin anne ve babasında madde kullanma öyküsünün olduğu tespit edilmiştir [20].

Bağımlı bireyin geçirmiş olduğu tüm süreçlerde (bağımlı olma, tedavi öncesi ve sonrası) aile ile etkileşimi önemli olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle tedavinin olumlu-olumsuz sonuçlanmasına ailenin etkisi büyüktür [21].

2.4.2. Yaş

Yaş madde kullanım riskini arrtıran etmenlerden biridir. Özellikle ergenlik çağının başladığı yaş riskin en çok arttığı dönemdir. Bu dönemde artan riskin en önemli sebebi bu yaşlarda cinsiyet hormonlarının aktivitesinin yoğunlaşmasıdır. Bu artış ile duygu durumu etkilenmekte ve ergen bireyde risk alma davranışı ile tepkisel hareketleri arttırmaktadır. Ergenlerin risk alma davranışındaki artış onları yasadışı madde kullanımını denemeye itmektedir [13].

Ergenlik çağı madde kullanımına başlamada çok önemli bir dönüm noktasıdır. Çoklu madde kullanımına giden süreçte ilk aşamada kolay ulaşılabilirliğinden dolayı sigara kullanımı görülmektedir. Ergenlik döneminde sigara içme prevelansı %15,8 iken, sigara dışında bağımlılık yapıcı herhangi bir madde kullanma %5 bulunmuştur. Sigara dışında bağımlılık yapıcı herhangi bir madde kullanma riskinin sigara içenlerde 8 kat arttığı belirtilmektedir. Sigara dışında madde kullanma riskinin ise 18 yaşına gelindiğinde yaklaşık 1,5 kat arttığı saptanmıştır [22].

İlhan ve arkadaşlarının [23] yaptığı bir çalışmada 15-34 yaş arası grupta madde kullanımının, 15-64 yaş gruba kıyasla daha yoğun olduğu tespit edilmiştir. Araştırmalarda bireylerin maddeye başlama yaşlarının 10'a kadar düştüğü görülmüştür [24, 25]. Retrospektif olarak hasta dosyaları incelemesi ile yapılan başka bir araştımada ilk madde kullanım yaşının 13.5 olduğu bildirilmiştir [26].

2.4.3. Cinsiyet

Bireylerin cinsiyete göre madde kullanım prevalansı değişmektedir. Yapılan çalışmalara göre cinsiyetin erkek olması önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde yaklaşık %90 oranında kadınlara göre daha fazla madde kullanım bozukluğunun olduğu görülmektedir. Toplumsal kabullerin ve ilişkilerin bu sonuçlar üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir [27-30].

Ortaöğretim düzeyinde yapılan bir çalışmada alkol kullanım oranı kadınlarda %12 erkeklerde %39 olarak bulunmuştur. Hiç alkol tüketmeyenlerin oranı kadınlarda %88, erkeklerde ise %61

olarak bulunmuştur [31]. Yapılan başka bir çalışmada erkek cinsiyetinin sigara kullanmayı 1.5 kat, sigara deneme davranışını ise 4.7 kat arttırdığı belirlenmiştir [32]. Burak ve arkadaşlarının [22] öğrencilerle yaptığı bir çalışmada sigara içme oranı erkeklerde %24 kadınlarda %8 olarak bulunurken sigara dışında bağımlılık yapıcı herhangi bir madde kullanma oranı erkeklerde %8 kadınlarda %2 olarak bulunmuştur [22].

2.4.4. Genetik

Genetik etken özellikle madde kullanım süreciyle ilişkili olan beyin ödül sistemi ile ilişkilendirilmektedir. Maddenin aktifleştirdiği Dopamin (DA) reseptörlerinin proteinlerini oluşturan genlerin polimorfizminin bireysel madde kötüye kullanımını farklılaştırdığı düşünülmektedir. Bazı bireylerde maddeden alınan haz daha fazla olmaktadır. Bu durum kişinin aşırı duyarlılığı ile açıklanmaktadır [12].

Bağımlılık sürecinde birçok fizyolojik yolak etkilenmektedir. Bu yolaklarda işlevi olduğu bilinen DA'nın bağlandığı reseptörlerin genetik olarak etkilendiği ve bu durumun madde bağımlılığına yol açabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte bağımlılık sadece genetik yatkınlıkla ifade edilebilecek basit yapıda bir sorun değildir. Anne babasından biri ya da ikisi bağımlı olan bireylerden yaşamını madde kullanmadan veya denemeden geçirenlerin sayısı az değildir. Bununla birlikte bağımlılığa sebep olabilecek genetik özellikleri taşımakla bağımlı olunamayacağı gibi tersi durumda da genetik etkeni olmadan madde bağımlısı olunabildiği görülmektedir [13].

2.4.5. Eğitim

Eğitim seviyesi ile madde kullanımı arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar eğitim düzeyi düştükçe madde kullanım riskinin arttığını göstermektedir. Türkiye Uyuşturucu Raporu'nda 2018 yılında madde kullanan bireylerin %80'inde eğitim öğretim süresinin dokuz yılın altında olduğu vurgulanmıştır [17].

Madde bağımlılarının sosyodemografik özelliklerini tespit etmeyi amaçlayan bir çalışmada hastaların %74'ünde eğitim seviyesinin dokuz yılın altında olduğu, %61'inin okulu yarıda bırakma öyküsü olduğu belirlenmiştir [33]. Bununla birlikte Ege Üniversitesi psikiyatri

bölümünde yapılan çalışmada bir yıl boyunca yatarak tedavi gören hastaların %89'unun ilkokul mezunu olduğu bildirilmiştir [34].

Bağımlı bireyin sahip olduğu eğitim düzeyine ek olarak anne ve babanın da eğitim düzeyinin birer risk faktörü olduğu görülmektedir [35]. Annesi okuryazar olmayan veya sadece okuryazar olanlara göre annesi yüksekokul mezunu olan bireylerin alkol kullanma riskinin üç kat daha az olduğu tespit edilmiştir [32].

2.4.6. Sosyokültürel etki

İçinde bulunulan toplumun değerleri, gelenek ve göreneklerin oluşturduğu baskı bireyin madde bağımlılığına neden olabilmektedir. Bazı toplumlarda bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı gelenek haline gelmiştir. Örneğin Güney Amerika'da kırsal kesimlerde günlük işler sırasında koka yapraklarının çiğnenmesi toplum için normal bir davranıştır [12]. Kentsel ve kırsal yaşamın madde kullanımına etkileri de bu bağlamda değerlendirilmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada bağımlılık tedavisi gören bireylerin %70'ten fazlasının kentsel bölgede büyüdüğü belirlenmiştir [34].

Toplumsal değerler aynı zamanda ülkede uygulanan yasalar ile etkileşimdedir. Bu bağlamda değerlendirildiğinde Türkiye'de uyuşturucu madde kullanımı kanuni olarak yasaklanmıştır. Bununla birlikte özellikle sigara kullanımının sağlık üzerine olan olumsuz etkilerini azaltmak için 1996 yılında "Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun" yürürlüğe girmiştir. Bu kanunla birlikte toplu taşımada, kapalı alanlarda sigara içilmesi ve 18 yaş altına sigara satışı yasaklanmıştır [36].

2.4.7. Çevre

Bireylerin ilk kez madde kullanmasında sosyal yaşamında yer alan arkadaş çevresinin önemli bir etkisi olduğu bildirilmektedir. Özellikle ergen bireylerde arkadaş çevresinin etkileri önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan araştırmalarda ergen bir bireyin madde kullanan arkadaşının olması madde kullanımına başlamada en önemli etkenlerden biri olarak belirtilmektedir [37-39]. Lise öğrencileriyle yapılan bir araştırmada öğrencilerin %39'unun kendisinde veya çevresinde madde kullanımının olduğu belirlenmiştir. Bu prevalansa çevresel etki önemli bir katkı yapmaktadır [40]. Hükümlü ve tutuklu ergen bireylerin katıldığı bir

çalışmada arkadaş ve akranların, bireyin madde kullanmaya başlamasında etkili olduğu bildirilmiştir [41]. Başka bir çalışmada üniversite öğrencilerinin %35'inin arkadaşları nedeniyle maddeyi denedikleri saptanmıştır [42].

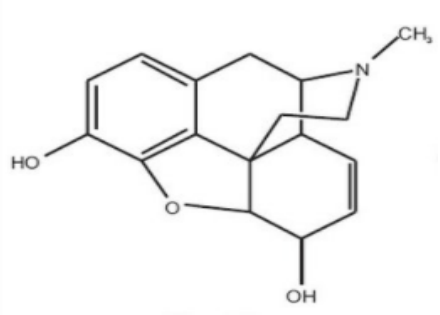
2.5. Opiyatların Etki Mekanizmaları, Entoksikasyon ve Çekilme Belirtileri, Bu Belirtilerin Tedavisi

2.5.1. Opiyatlar

Opiyat veya opioid terimleri afyon, morfin ve bunlara benzer farmakolojik etkisi olan eroin gibi yapay olarak elde edilen ürünleri kapsamaktadır. Opiyatlar tıpta narkotik analjezikler sınıfında tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Narkotik terimi uyku yapıcı olarak ifade edilmektedir. Bu terim 1910 yılında ABD ve Kanada'da yasa dışı uyuşturucu maddeleri tanımlamak için kullanılmıştır. Zamanla opiyatlar haricinde kokain vb. farklı uyuşturucu maddeler de narkotikler sınıfına dahil edilmiştir [43].

Morfin

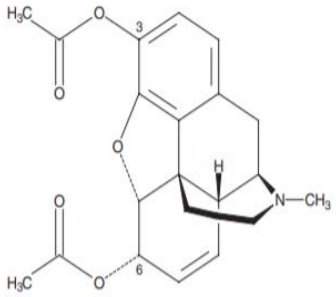
Morfin 1804 yılında Wilhelm Adam Serturner tarafından izole edilmiş ve izole edilen bu bileşik "morphium" olarak isimlendirilmiştir (Şekil 2.1.) [44, 45]. Serturner "morphium" ismini Yunan düş tanrısı Morpheus'tan esinlenerek vermiştir. İlk zamanlarda bu maddenin önemi insanlar tarafından çok iyi anlaşılamamıştır. Ancak yaklaşık otuz yıl sonra 1830 yılında ticari olarak üretilmiştir. Morfin analjezik etkisi sebebiyle tıp alanında sıkça kullanılmaktadır. Özellikle son evre kanser hastalarında ağrı kesici olarak uygulanmaktadır. Bağımlılık yapıcı özelliği ise kullanımını sınırlamaktadır [43].



Şekil 2.1. Morfinin kimyasal yapısı [45]

Eroin

Eroin morfinin 3,6-diasetil türevidir ve onun asetilasyonu ile sentezlenen yarı sentetik bir alkaloiddir (Şekil 2.2.) [43, 46]. Eroinin yağda çözünürlüğü morfinden 10 kat daha fazladır. Bir defa kullanılması bile yüksek derecede bağımlılık oluşturabilmektedir. Eroin Alman kimyacı Heinrich Dresser tarafından 1898 yılında bulunmuş ve Bayer ilaç firması tarafından pazarlanmıştır. Yapılan ilk gözlemlere göre eroin morfinden daha analjeziktir. Bulantı, kusma gibi yan etkiler oluşturmamaktadır. Ancak 1920'lere kadar serbestçe kullanılan eroin bu süreçte birçok eroin bağımlısının görülmesine neden olmuştur. Bunun sonucunda 1924 yılında ABD'de yasaklı maddeler arasına alınmıştır ve günümüzde dünyanın birçok ülkesinde yasa dışı madde olarak kabul edilmektedir [43].



Şekil 2.2. Eroinin kimyasal yapısı [46]

2.5.2. Davranışsal semptomlar ile ilişkisi

Opiyat yoksunluğunun davranışsal olarak şiddetli semptomlara neden olduğu görülmektedir. Başlıca görülen semptomlar vücut sıcaklığı düşüşü, anksiyete, depresyon, disfori ve saldırganlıktır [47-49].

Madde bağımlılarının tedavi sürecinde depresyon ve anksiyete skorlarının yüksek olmasının madde kullanımını bırakmayı olumsuz etkilediği bildirilmiştir [50]. Anksiyete bozukluğu genel olarak depresyon öncesi ortaya çıkan birincil durumdur. Sıklıkla çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır [51]. Dünya Sağlık Örgütü anksiyeteyi stresle ilgili ve somatoform bozuklukların bir parçası olarak sınıflandırırken, depresyonu ise duygudurum / duygusal bozukluklar başlıkları altında sınıflandırmaktadır [52]. DSM-5'te ise anksiyete ve depresyon mental bozukluklar olarak sınıflandırılmaktadır [11].

Depresyon ve anksiyete

Depresyon karamsarlık, isteksizlik, kararsızlık, iştah düzensizlği, özgüven eksikliği ve motivasyon eksikliği ile ortaya çıkabilen psikiyatrik bir hastalıktır. Belirtilerin ağırlaştığı tabloya majör depresyon adı verilir. Tedavisinde monoamin hipotezine göre serotonin ve noradrenalin gibi monoaminlerin etkinliğini arttıran ilaçların antidepresan olarak kullanılabilecekleri görüşü vardır [13].

DSM-5'e göre anksiyete bozukluğu aşırı korku ve kaygı ile ilişkili davranışsal rahatsızlıklar olarak tanımlanmaktadır [11]. Aynı zamanda anksiyete, madde kullanımına bağlı olarak geri çekilme ve yoksunlukta ortaya çıkan ve yaygın görülen madde kötüye kullanım semptomudur. Bu nedenle, anksiyetenin madde kullanımından bağımsız olup olmadığının tespiti önemli görülmektedir. Anksiyete bozuklukları, alkol kötüye kullanımı veya opioid kullanımı ile ilişkili olabilirken bunun aksi de görülebilmektedir [53, 54].

Anksiyete tedavisinde psikolojik terapinin haricinde farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Anksiyete tedavisi için kullanılan ilaçlarda başlıca iki sorun bulunmaktadır. Birincisi ilacın rahatlatıcı etkisine hızlı bir şekilde tolerans gelişmesi ve etkisinin azalması, ikincisi ise uzun dönemli kullanımlarda bağımlılık oluşturmasıdır [13].

Madde bağımlılığının tedavisi uzun bir süreçtir ve bu süreçte yeniden madde kullanımı (nüks) oluşması en sık rastlanan sorunlardandır. Morfin bağımlılığı ile ilişkili en büyük sorunlardan biri depresyondur ve bu duygudurum bozukluğu aynı zamanda morfinin veya diğer uyuşturucuların kötüye kullanımının nüksetmesinin ana nedenidir [55, 56]. Opioid bağımlılığının anksiyete ve stres bozukluğuna neden olduğu görülmüştür [57]. Anksiyete bozukluğu özellikle yatarak tedavi gören hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte bu hastalarda anksiyetenin ortaya çıkması ile yeniden madde kullanma girişimine yatkınlık arasında ilişki görülmektedir [58]. Ayrıca anksiyete durumu bir kişinin tedaviye başlama girişimi üzerinde önemli derecede olumsuz etkilere neden olabilmektedir [59].

2.5.3. Opiyat bağımlılığında farmakolojik tedavi

Bağımlılık tedavi merkezlerinde farmakolojik tedavide idame tedavisi uygulanmaktadır. Bu konuda dünyada öne çıkan ülkelerde farklı protokoller uygulanmaktadır. Örneğin İngiltere devlet kontrolünde illegal maddenin bağımlılara verilmesini sağlayarak hem yasa dışı ticaret

yollarının hem de bağımlıların yoksunluk döneminde aşırı doza veya çoklu madde kullanımına bağlı ölümlerinin önüne geçmeyi amaçlamaktadır. Ancak birçok ülke bu modeli benimsememektedir. ABD'de uygulanan protokolde metadon ile idame tedavisi uygulanmaktadır. Metadon mu-opioid reseptörü agonisti olan sentetik bir opiyattır ve morfine göre daha az bağımlılık yapıcı bir maddedir. Buprenorfin ve L-alfa-asetil methadol ilaçları da idame tedavisinde kullanılmaktadır [43]. Buprenorfin ve metadon kullanımı 1999'da 557 milyon doz iken altı kat artarak 2019'da 3.3 milyara kadar yükseldiği görülmektedir [3].

Tolere edilebilen seviyenin üstünde opioid kullanımı sonucu kişide toksisite gelişebilmektedir. Opioid toksisitesinde kullanılan ilaçlardan biri de Naloksondur. Bir opioid reseptörü antagonisti olan nalokson mu-opioid reseptörlerini etkileyerek bu reseptörlere bağlanan ilaç veya maddeyi uzaklaştırmakta ve şiddetli yoksunluk belirtileri oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistemden emilimi düşük olduğu için parenteral olarak uygulanmaktadır [43]. Bu nedenle morfin bağımlılık araştırmalarında yoksunluk semptomları nalokson ile gözlemlenebilmektedir [60].

2.6. Ödül Sistemi

Biyolojik veya bilişsel olarak davranışın kuvvetlenmesini sağlayan uyarıcılar ödül olarak ifade edilmektedir. Ödül yapılan davranışın devam etmesini sağlarken tükenmişliği de önlemektedir. Ödüller tipik olarak iştah arttıcı ve motivasyonel fonksiyonlara sahiptir [61, 62]. Ödül sistemi ile ilgili literatüre giren ilk veriler 1931 yılındadır. Amerikalı bilim adamı Burrhus Frederic Skinner edimsel koşullama ile pozitif pekiştireç terimlerini geliştirmiş olduğu Skinner düzeneği ile ortaya atmıştır. Böylece pozitif pekiştireç olarak kullanılan ödülün önemi artmıştır [13].

Beyin ödül merkezi limbik sistemde yer almaktadır. Limbik kelimesi etimolojik olarak Latincede sınır anlamına gelmektedir. Limbik sistem açlık, susuzluk, cinsellik gibi fizyolojik süreçlerde etkindir. Aynı zamanda içgüdü ve arzularımızın yönetildiği bölgedir. Limbik sistemi oluşturan başlıca yapılar; talamus, hipotalamus, hipokampüs, nükleus akumbens (NAc), ventral tegmental alan (VTA) ve amigdaladır [13].

Arzu, istek, öfke ve korku gibi duygular elektriksel ve nörokimyasal maddeler aracılığıyla limbik sistemde meydana gelmekte ve gelen uyarılar hareket kararını vermeden önce prefrontal kortekse ulaşmaktadır. Burada değerlendirildikten sonra harekete geçme veya geçmeme kararı

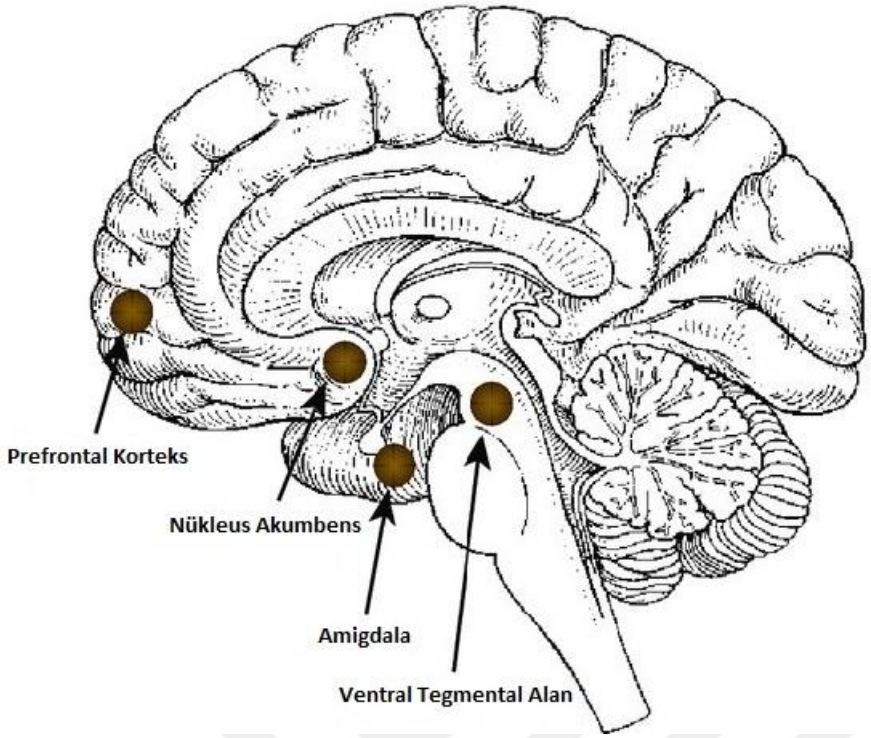
alınmaktadır. Örneğin lezzetli bir tatlı ile karşılaşılırsa prefrontal korteksin tatlıyı tüketmeye yönelik karar alma olasılığı yüksektir [13].

2.6.1. Limbik sistem elemanları ve nörokimyasallar

Haz (zevk) duyma merkezi nükleus akumbens (NAc) ve ventral tegemental alanın (VTA) oluşturduğu bir yapıdır. Deney hayvanlarında bu bölgelere elektrotlar aracılığıyla yapılan elektriksel uyarılar yapay olarak haz duyulmasını sağlamıştır. Sadece elektriksel olarak değil aynı zamanda kimyasal olarak da bu duyular oluşmaktadır. Örneğin madde bağımlılığı, çikolata ve tatlı tüketimi, cinsel motivasyon, spor müsabakasında galip gelmek gibi olaylar da bu bölgeyi uyarmaktadır [13].

Dopaminerjik mezolimbik sistem, ödül ve motive edilmiş davranış döngüsünün anahtarıdır ve NAc ve amigdalayı içermektedir (Resim 2.3.) [63, 64]. NAc, ödülleri tahmin etmenin ve adaptif davranışları ifade etmenin öğrenildiği süreçte rol oynayan önemli bir ödül sistemi elemanıdır [64]. Nükleus akumbens, ventral striatumdaki bir beyin bölgesidir ve doğal güçlendiriciler ve teşvik ile ilgili davranışlar başta olmak üzere besin tüketimi ile ilgili mekanizmalarda da önemli rol oynamaktadır [65, 66]. Amigdala ise ödüllendirici ve caydırıcı uyaranların yoğunluğuna yanıt vermektedir. Ayrıca motivasyon açısından ilgili olayları nötr uyaranlar ile otonomik ve endokrin sistemlerle ilişkilendirmektedir [64].

Nörokimyasallar nöronlar arası iletişimi sağlamada önemli rolleri olan bileşiklerdir. Tek bir amin grubu içeren ve monoamin olarak gruplandırılan nörokimyasallar noradrenalin, DA, serotonin, asetilkolin, ve histamindir. Gama aminobütirik asit (GABA), glisin ve glutamat aminoasit yapısındayken adenozin ise pürin yapısında bir nörokimyasaldır. Ayrıca bu moleküllerden daha büyük yapıda olan nöropeptiler bulunmaktadır. Bunlar oksitosin, enkefalin, nörotensin, nöropeptid Y, leptin, P maddesi ve grelindir [13].



Şekil 2.3. Limbik sistem elemanları [63]

2.6.2. Opioiderjik sistem

Opiyat reseptörleri 1970'li yıllara kadar tespit edilememiştir. İlk kez 1973 yılında bu reseptörler saptanmıştır. Beyinde tanımlanan ve görevleri bilinen opiyat reseptörleri; mu, delta, kappa ve sigma'dır [43]. Ancak sadece mu-opioid reseptörleri adını morfinden almaktadır. Bunun sebebi mu-reseptörlerinin morfine yüksek oranda bağlanma kapasitesine sahip olmasıdır. Bu reseptörler G proteinine bağlıdır ve agonist varlığında duyarsızlaşmaktadır [67]. Bununla birlikte mu-reseptörleri morfin ve eroinin ödüllendirici etkisinde rol oynamaktadır [47].

Opioide karşı gelişen tolerans opioid reseptörlerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Madde kullanımına bağlı olarak opioid reseptörlerinin devamlı olarak uyarılması desentsitizasyona yol açmaktadır. Bunun sonucunda madde arama davranışında ve kompulsif madde kullanımında artış görülmektedir [68-70]. Toleransa yol açan diğer neden ise opioid reseptörlerin down-regülasyonudur [71].

2.6.3. Dopaminerjik sistem

Dopaminerjik mezolimbik sistem, ödül ve motive edilmiş davranış döngüsünün anahtarıdır [64]. Beyin sapındaki ventral tegmental alanda ortaya çıkmakta ve ventral striatum ve prefrontal kortekste NAc'a bağlantı yapmaktadır [72]. Dopaminerjik bağlantılar "isteme" sisteminin en önemli bileşenidir. "Beğenme" duyusal süreçlere daha yakınken, "istemek" ise ödülü sağlamak için karar vermeye ve motor eyleme daha yakındır [73]. Bu sistemde DA öne çıkan nörotransmitter maddedir. DA beyinde VTA'dan başlayıp NAc bağlantılı olarak frontal loba ulaşan bir nörotransmitterdir. Haz ve ödül bölgesinin işlevini etkilemektedir [13]. Dopaminin ödül yolağının bir parçası olması hipotezini ilk olarak Wise ve arkadaşlarının [74, 75] yapmış olduğu çalışmalarda ortaya koymuştur. Klinik öncesi çalışmalar, NAc'daki artan DA seviyelerinin, bağımlılık yapıcı maddeler için ödüllendirici etkilere aracılık etmede veya pozitif pekiştirmede büyük öneme sahip olduğunu göstermektedir [72].

Ödüllendirici veya keyif veren bir madde kullanımı NAc'ta DA salınmasına ve haz duygusunun gelişimine neden olmaktadır. Gelen bu uyarı ile amigdala maddenin keyif veren bir deneyim olduğunu öğrenerek maddeye tekrar maruz kalındığında VTA'ya uyarı ulaşmakta ve NAc'tan DA salınımı gerçekleşmektedir. Bu durum maddenin tekrar kullanılmasına neden olmaktadır [43].

Dopaminerjik sistemin ödül merkezi ilişkisiyle bağımlılık gelişiminde ve şiddetinin artmasında önemli görevleri olduğu bilinmektedir. Dopaminerjik sistemi etkileyen tedavi edici unsurların kullanılan uyuşturucu madde miktarını ve yoksunluk belirtilerini etkileyebileceği düşünülmektedir [76-78].

Opioid, amfetamin ve alkol gibi bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici etkisini mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistem üzerinde göstererek doğal mekanizmalara benzer etkilerde bulundukları görülmüştür [79, 80]. Ayrıca DA taşıyıcıları harap edilen farelerin sinaptik DA artışına bağlı olarak daha fazla morfin tercih ettiği görülmüştür [81].

<u>Dopamin reseptörleri</u>

Opioid bağımlılığı, beyinde bulunan mezokortikolimbik dopaminerjik yolu etkileyen kronik bir hastalıktır. Mezokortikolimbik yolağın aktivasyonu sonucunda NAc'ta salınan DA'lar DA

reseptörlerine bağlanarak metabolize olurlar [82]. Bu reseptörler D1 benzeri (D1 ve D5) ve D2 benzeri (D2, D3 ve D4) olarak sınıflandırılırlar [83]. Yapılan çalışmalar morfin ödülü ve yoksunluğu sırasında VTA-NAc devrelerinde DA reseptörlerindeki değişiklikleri göstermiştir [84, 85]. Akumbens alanındaki D2 dopaminerjik reseptör aktivitesinin, opiyat geri çekilmesinin somatik semptomlarının şiddetini belirlemektedir. Akümbens içindeki D2R'lerin aktivasyonunun, nalokson kaynaklı opiyat geri çekilmesinin somatik belirtilerini önlediği görülmektedir. Ayrıca opiyat bağımlı hayvanlarda D2R'lerin bloke edilmesinin somatik yoksunluk semptomlarına yol açtığı görülmektedir [86].

Bununla birlikte D2R'lerin eksikliği ile ödüllendirme mekanizmasının duyarlılığında azalma oluştuğu düşünülmektedir. Bağımlılığın bir ödül eksikliği sorunu olduğu vurgulanmaktadır. Ödül eksikliği ödüle karşı cevapsız kalma durumu olarak ifade edilmektedir. D2 geninin Taq I A1 aleline sahip olan bu bireylerde DA'yı yeterince kullanamama sorunu vardır [13].

Akut olarak madde kullanımında DA seviyesinde yükselme meydana gelmekte iken kronik olarak maddeye maruziyette DA fonksiyonunda azalma meydana gelmektedir. Madde bağımlılığı oluştuktan sonra postsinaptik D2R düzeyi azalmakta ve uzun süre normale dönmeyerek şiddetli madde kullanma arzusu oluşturmaktadır [64]. Maldonado ve arkadaşlarının [87] yaptığı çalışmada D2R bozulan farelerin, daha az morfin tercihinde bulunduğunu tespit etmiştir.

2.6.4. Ödül eksikliği sendromu

Madde bağımlılığı beyin ödül sisteminde meydana gelen bir hastalık olarak düşünülmektedir. Bilim insanları bağımlılığı ödül eksikliği sendromu ile ilişkilendirmekte ve ödül sistemini oluşturan dopaminerjik aktivasyonun eksikliğinin bağımlılık sürecindeki önemini vurgulamaktadır [88].

Dopaminerjik agonistlerin başlıca morfin, kokain ve alkol kullananlar olmak üzere madde bağımlılarının tedavi sürecinde yoksunluk semptomlarını azalttığı belirtilmektedir [89].

Bağımlılıkla ilgili nöral yollar; motivasyon süreçlerinin, ödüllerin işlenmesinin ve ödüllerle nasıl başa çıkılacağına dair kararların temelini oluşturmaktadır [72]. Ödül eksikliği sendromu

gelişiminde opioiderjik veya dopaminerjik sistemlerin fazla reaktivite durumu ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir [90].

Ödül eksikliğini veya ödül duyarlılığı teorisini açıklamak için striatal D2R fonksiyonunun down regülasyonu ortaya atılmıştır [91]. Buna göre, hem insan hem de hayvan modellerinde gözlenen striatumda azalmış bir D2R ekspresyonu, lezzetli yiyeceklerin aşırı tüketimini kompanse etmek için oluşan bir nöroadaptif tepkidir [92-94].

2.7. Beslenme ile Bağımlılık İlişkisi

Theron Randolph ilk olarak 1956'da mısır, süt, yumurta ve patates gibi çeşitli yiyeceklerin bağımlılık yapıcı tüketimini tanımlamak için yeme bağımlılığı terimini kullanmıştır [95]. Günümüzde ise şeker ve yağ içeriği zengin, yüksek oranda işlenmiş besinlerin bağımlılık yapıcı olduğuna dair görüşler bulunmaktadır [96].

Lezzetli yiyecekler, beyin ödül sisteminin elemanı olan limbik sistemde opioidleri ve DA'yı salgılamaktadır [97]. Hem beslenme hem de bağımlılıktaki fizyolojik süreçte NAc ve NAc'ta meydana gelen değişimler önemli bir yer tutmaktadır. NAc yiyecek arama ve öğrenmenin pekiştirilmesi, motivasyonel davranışlar ve uyarıcılar gibi bazı "ödül" bileşenleri için önemlidir [97, 98]. Lezzetli bir besinin tüketimi ile ventral tegmental alandaki opioid reseptörleri aktive edilmekte ve böylece akümbens çekirdeğinde DA salgılayan hücreler uyarılarak ortama DA salınımı gerçekleştirmektedir [99]. Bu durumun aksine, NAc'a enjekte edilen opioidler veya DA, hayvanları lezzetli yiyecekler yemeye teşvik etmektedir [100, 101]. Bu nedenle, mezolimbik sistemdeki opioid ve DA sinapsları, madde kullanma davranışının besin gibi doğal ödüllerden etkilenmesinde önemli roller oynamaktadır [102]. Lezzetli yiyeceklerin tüketilmesi DA salınımı haricinde çeşitli bölgelerde endojen opioidler yoluyla da etkiler göstermektedir [99, 103]. Nükleus akumbense mu-opioid agonistlerinin enjeksiyonu, yağ veya şeker açısından zengin, lezzetli yiyeceklerin alımını arttırmaktadır [104, 105]. Tam aksine opioid antagonistleri uygulandığında ise tatlı ve lezzetli yiyeceklerin alımı azalmaktadır [106].

Besin tüketiminin sınırlandırılması sonucu DA sisteminde nöroadaptasyon gelişmekte ve bu durum madde kullanımını arttırabilmektedir [107-109]. Araştırmalar DA reseptörlerindeki ve DA salınımındaki değişikliklerin madde kullanımı üzerine olan etkisinin dışında özellikle D2R fonksiyonu ve ekspresyonu ile bağlantılı olarak aşırı yeme ve obezitede rol oynadığını

göstermektedir [110, 111]. Düşük D2R seviyesi, DA salımının değişimi ile ilişkilidir. Bununla birlikte yüksek yağlı, yüksek şekerli bir diyet uygulamasının D2R down regülasyonuna yol açtığı da belirtilmektedir [112, 113].

2.7.1. Şeker ve bağımlılık ilişkisi

Şeker, ödülle ilgili beyin bölgelerinde hem dopaminerjik hem de opioiderjik sistemleri harekete geçiren oldukça ödüllendirici bir maddedir [114, 115]. Şeker tüketimi ve madde kötüye kullanımı arasında benzerlikler bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda ratların diyetlerinden şekerin çıkarılması madde yoksunluk sendromuna benzer belirti ve semptomlar ortaya çıkarmıştır. Ratların beyin kimyasında morfin ve nikotin yoksunluğuna benzer dengesizlikler gösterilmiştir [116-118].

Uyuşturucu madde maruziyetine benzer olarak sükroz maruziyetinden sonra beyin DA seviyesi hızla taban çizgisine dönmektedir. Ayrıca devamında sükroz tüketildiğinde tekrar yükselmediği bildirilmiştir [119]. Avena ve arkadaşlarının [120] yaptığı çalışmada ratlarda aralıklı olarak şeker tüketiminin bağımlılık benzeri davranışlar geliştirebileceğini göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada %25'lik bir glukoz çözeltisine aralıklı erişime sahip ratların alımlarını kademeli olarak iki katına çıkardıklarını göstermektedir. Glukoz tüketiminin iki katına çıkması durumunun madde kullanımına benzer bir motivasyon artış gösterdiği düşünülmektedir. Hayvanların zamanla daha fazla glukoz tüketmesinin sebebi olarak enerji alımı yanı sıra tat için glukoz tükettikleri ifade edilmiştir [121].

Akumbens çekirdeğine mu-opioid agonistlerinin enjeksiyonu, sükroz tüketimi ve tatlı bir çözelti için iştah reaksiyonlarını arttırmaktadır [122]. Bu durumun tersine mu-opioid reseptörlerinin antagonizmasıyla şeker tüketimi ve madde kullanımı azalmaktadır [123].

Nükleus akumbenste orta derecede DA tükenmesinin davranışsal etkilerini derinlemesine inceleyen araştırmalarda; DA tükenmesinin ödül olarak besin elde etmek için motor çabayı ve besin tüketimini azalttığı, ancak yiyecek serbest olarak bulunduğunda ve yemek için bir çaba harcanması gerekmediğinde besin tüketiminin azalmadığı bildirilmiştir [124-126].

Yüksek sükroz diyetinin akut tüketimine göre kronik tüketiminin, hipotalamustaki anoreksijenik oksitosin sisteminin aktivitesinin azalmasına yani tokluk duygusunun azalmasına

yol açtığı gösterilmiştir [127]. Ratlarda uzun süreli tatlı suya maruziyetin morfin toleransına yol açtığı görülmüştür [128]. Yine şekerli besinlerin tüketiminin ardından erişimin kısıtlanmasının ratlarda yoksunluk semptomları oluşturduğu belirtilmektedir [129].

Aralıklı ve kısıtlandırılmış şeker ve besin erişimi olan ratların NAc bölgesinde D2R sayısında düşüş görülmektedir [130, 131].

2.7.2. Tıkanırcasına yeme davranışı

Amerikan Psikiyatri Derneğine göre belirli bir dönemde normalden daha çok besin tüketimi tıkanırcasına yeme olarak tanımlanmaktadır [11]. Tıkanırcasına yeme davranışı bağımlılık ile ilişkili bir durum olarak ifade edilmektedir [132]. Tıkanırcasına yeme davranışının temelinde yeme bağımlılığının olduğu düşünülmektedir. Yeme bağımlılığı DSM-5'de patolojik bir bağımlılık olarak değerlendirilmekte ve bilimsel tanı ölçütleri içinde bağımlılık türü olarak kabul edilmektedir [11].

Beslenme ve bağımlılık ilişkisinde yeme bağımlılığının önemli bir yeri vardır. Yeme bağımlılığı hipotezi, kompulsif yeme alışkanlıklarının madde kullanımıyla ilişkili davranışlara benzeyebileceğini öne sürmektedir. Bu durum öğrenmeyi ve motivasyon süreçlerini düzenleyen nörokimyasal sistemlere lezzetli yiyeceklerin ve bağımlılık yapıcı maddelerin etkisinin olması ile açıklanmaktadır [133, 134].

Hergün birkaç saat sükroz tüketimine erişimi olan deney hayvanlarında tıkanırcasına yeme davranışı gözlemlenmektedir [135]. Tıkanırcasına şeker tüketimi ve madde kötüye kullanımı arasındaki en güçlü nörokimyasal benzerliklerden biri hücre dışı DA üzerindeki etkidir. NAc kabuğundaki hücre dışı DA'daki tekrarlanan artış, kötüye kullanılan ilaçların ayırt edici bir etkisidir, oysa normalde beslenme sırasında DA yanıtı, yeniliğini yitirdiği için besine tekrar tekrar maruz kaldıktan sonra kaybolur [79, 136]. Tıkanırcasına yeme davranışı sırasında DA salınımı gerçekleşmektedir. Sükroz tüketiminin bırakılması ventral striatum bölgesine DA salınımını azaltmaktadır [132]. Ratlar tıkanırcasına şeker yeme davranışına başladığında, DA tepkisi bir yiyecekten çok bir uyuşturucu madde bağımlılığına benzemektedir [118]. Tıkanırcasına şeker yemenin neden olduğu bağımlılık belirtileri arasında opiyat benzeri yoksunluk belirtileri bulunmaktadır [120]. Tıkanırcasına şeker yeme yoksunluk sendromunda görülen diş gıcırdatması davranışına sebep olabilmektedir [132].

Opioid uyarımı ile "istek" artışı tetiklenmekte ve ayrıca DA uyarımına neden olmaktadır. Bu nedenle, opioid mekanizmaları aynı zamanda lezzetli yiyecekler arama motivasyonunu da düzenleyebilmektedir [122, 137, 138]. Opioid reseptör antagonisti enjeksiyonunun lezzetli yiyeceklerin tüketiminde tıkanırcasına yemeyi bloke ettiği saptanmıştır [139].

Kısıtlandırılmış bir diyet uygulayan düşük kilolu ratların düşük bazal DA seviyesi olduğu görülmektedir [140]. Bu nedenle, hem yüksek hem de düşük ağırlıklı hayvanların hücre dışı DA seviyelerini eski haline getirmek için hiperfajik olabildiği düşünülmektedir. Bu durum DA seviyelerini yüksek tutmak için kokain tercih eden ratların durumuna benzerdir [141]. Bununla birlikte sınırlı yiyecek erişimi olan ve aralıklı olarak şeker tükettirilen ratlar, tekrar erişim verildiğinde tıkanırcasına yeme davranışı ile normalden daha fazla DA salgılamaktadır ve böylece kendi DA seviyelerini yükseltmektedirler [142].

Yüksek yağlı diyetle obezite oluşturulan ratlarda NAc'da düşük bazal DA seviyesi görülmektedir. Bu durumdaki ratların düşük ağırlıklı ratlarda olduğu gibi DA seviyelerini yeniden yükseltebilmek için aşırı yeme isteklerinin olduğu görülmektedir [129].

2.8. Dopaminerjik Sistemde Düzenleyici Beslenmeyle İlişkili Hormonlar

Dopaminerjik sistem ile birçok hormon arasındaki ilişki mekanizması hala tamamen açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak çalışmalar leptin, insülin ve ghrelin gibi besin alımının homeostatik regülatörlerinin, besin alımının ödül devresini kontrol ettiğini ve böylece besin tüketiminde davranışsal yönleri düzenlediğini göstermektedir. Enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan bu hormonlar ödül mekanizmasında DA nöronlarını etkilemektedir. Araştırmalara göre leptin ve insülin DA nöronlarını doğrudan inhibe ederken, ghrelin hormonu aktive etmektedir [143-145].

2.8.1. Leptin

Leptin hormonu etimoloji olarak Grekçe bir ifade olan *leptos*'tan gelmektedir. Leptos ince ve zayıf anlamına gelmektedir. Yağ hücrelerinin sadece yağ depolamayıp, ayrıca leptini salgılayabildiği görülmektedir. Leptin ilk olarak 1994 yılında Zhang ve arkadaşları [146] tarafından adipoz dokudan salgılanan ve adipoz doku miktarı ile doğrudan ilişkili bir hormon olarak tanımlanmıştır. Leptin besin alımını azaltabilmekte ve böylece vücut ağırlığı kaybını

sağlamaktadır. Ayrıca leptinin mezolimbik dopaminerjik sistem aracılığıyla besin ödüllendirmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir [146-148].

Dolaşımdaki leptin seviyesini etkileyen faktörler arasında besin alımı, cinsiyet, yaş, fiziksel aktivite ve glukoz alımı yer almaktadır [149]. Üretilen leptin kan dolaşımı ve vagal sinir yoluyla kan-beyin bariyerini geçerek beyne ulaşabilmektedir [150]. Bağımlılık yapıcı maddeler ile serum leptin seviyesi arasında ilişki bulunmaktadır [151]. Ayrıca leptinin, hipotalamusa infüze edildiğinde sınırlı besin verilen farelerde uyuşturucu madde kullanım nüksünü azalttığı görülmektedir [152].

Farmakolojik çalışmalar leptinin hipokampus içine uygulanmasının antidepresan benzeri bir etki sağladığını göstermiştir. Bu sayede leptinin mezolimbik alanlarda dopaminerjik nörotransmisyonu düzenlediği bildirilmiştir [153, 154]. Literatürde genel olarak düşük leptin seviyesi ile depresif ruh hali arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmektedir [153, 155]. Ancak zıt sonuçlar veren veya hiçbir ilişki bulmayan çalışmalar da mevcuttur. Zıt sonuçlar veren bir çalışmada genç yetişkinlerde plazma leptin seviyeleri ile depresif semptomlar arasında pozitif bir ilişki ortaya konmuştur [156]. Bununla birlikte, yapılan bir meta-analiz çalışmasında depresif denekler ve kontrol grupları arasında leptin seviyelerinde hiçbir fark olmadığı gösterilmiştir [157].

2.8.2. İnsülin

İnsülin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan ve besin tüketimi ile ilişkili olan önemli bir hormondur. İnsülinin beyindeki dopaminerjik sistemi de etkilediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda insülinin VTA'ya infüzyonunun ratlarda besin tüketimini azalttığı gösterilmiştir [158, 159]. Ayrıca insülin seviyesinin kişinin psikolojik durumu ile ilişkisi de görülmektedir. Misiak ve arkadaşlarının [160] yaptığı meta analiz çalışmasına göre psikoz döneminin başlangıç aşamasında insülin seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.

İnsülinin besin seçimlerini etkileyebilecek olan DA salınımını artırdığı gösterilmiştir [161]. Bunun aksine dopaminin de insülin sekresyonu üzerine etkileri bulunmaktadır. İn vitro çalışmalar, DA'nın pankreasta glukozla uyarılan insülin sekresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir [162]. Bu durumun, insülin salgılanmasında azalmaya neden olan D2 benzeri reseptörlerin down regülasyonundan kaynaklanabileceği öne sürülmektedir [163]. Bir başka

gösterge ise DA ve insülin öncüsü olan C-peptid seviyesi ile ilişkisidir. İnsanlarda dolaşımdaki DA seviyeleri, C-peptid seviyeleri ile ters orantılıdır. Buna bağlı olarak DA seviyeleri yüksek olduğunda insülinin prehepatik sekresyonunun azaldığı görülmektedir [164].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde 27.07.2021-28.08.2021 tarihleri arasında yapılmış deneysel bir çalışmadır. Çalışmada kullanılan hayvanların deney sürecinde tüm uygulamaları, bakımı ve beslenmeleri Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için 10.10.2019 tarih ve T2019-349 toplantı sayılı Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul izni alınmıştır. Ayrıca çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 23.GA.21.304).

3.1. Deney Protokolü

Çalışma standart laboratuvar koşullarında (22±1 °C, 12 saat aydınlık / karanlık siklusunda), aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip erişkin (8 haftalık) 36 adet Wistar albino erkek rat ile yapılmıştır. Deneylere başlamadan önce 1 hafta süreyle ratların ortama uyumu sağlanmıştır. Deneyler ratların uyum dönemi dahil olmak üzere 29 gün sürmüştür. Ratların bakımı ve beslenmesi etik ilkeler ve kılavuzlar doğrultusunda sürdürülmüştür [165, 166]. Deneklerin gruplandırılması ve deney protokolü Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Deney protokolü

Alışma evresinden sonra ratlar 6 gruba ayrılmıştır. Alışma evresinin ardından 8. günden itibaren kontrol grubu hariç tüm gruplara 1. ve 2. hafta morfin uygulanarak bağımlılık modeli oluşturulmuştur [167]. Morfin uygulaması insülin enjektörleri kullanılarak, intraperitoneal (i.p.) yoldan ilk 12 gün 0,75 mg, 13. ve 14. gün 3 mg olacak şekilde yapılmıştır. Kontrol grubuna ise 1. ve 2. hafta boyunca i.p. salin (%0.9 NaCl) uygulanmıştır [167]. Bağımlılık test grubuna deneyin 21. gününde morfin antagonisti olan nalokson (2 mg/kg) uygulanıp 30 dk davranışsal tepkileri (sıçrama davranışı, titreme, kıvranma, ishal vs.) gözlemlenerek bağımlılık modeli doğrulanmıştır [168] (Şekil 3.1.).

Bağımlı hale getirilen ratlara 22. günden 29. güne kadar (3. hafta) yemlerinin standart, içeceklerinin ise değiştirildiği özel bir beslenme planı uygulanmıştır. Sükroz grupları sırasıyla %5'lik, %10'luk, %20'lik sükroz çözeltisi, kontrol grubu ve sükrozsuz grup ise su ile ad *libitum* olarak beslenmiştir. Sükroz çözeltilerine ulaşılan ilk 1 saatte tüketilen sıvı miktarı kaydedilerek tıkanırcasına yeme davranışı değerlendirilmiştir [121]. Bununla birlikte 1 hafta süresince günlük sıvı ve yem tüketimleri değerlendirilmiştir. Bir haftalık özel beslenme planının ardından 29. günde psikoanalitik testler uygulanmıştır. Deneylerin sonlandırılması aşamasında ksilazin (10 mg/kg) ve ketamin (90 mg/kg) uygulaması ile ratların kalplerinden kan alınarak hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Ratların sakrifiye edilmesiyle serum ve doku örnekleri alınmıştır (Resim 3.1.). Elde edilen serum örneklerinde leptin ve insülin hormon seviyeleri ile beyin dokusundaki DA 2 reseptörü seviyesi sandviç ELISA kullanılarak belirlenmiştir. Ayrıca beyin dokusunda immünohistokimyasal yöntemle D2R ifadesi semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Karaciğer dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde hematoksilen-eosin boyama yöntemi kullanılmıştır.



(a) (b)

Resim 3.1. Ratların sakrifikasyonu (a) ve beyin dokusu alımı (b) uygulaması

3.2. Yem, Su Tüketimi ve Ağırlık Ölçümleri

Ratlar deney süresince laboratuvar koşulları altında standart kuru pelet yem, su veya sükrozlu su ile ad *libitum* olarak beslenmiştir. Ratların 1 haftalık alışma evresi hariç her gün aynı saatte yem ve su tüketimlerinin ölçümleri yapılmıştır. Yemin bileşimi EK-4'te gösterilmiştir. Bu ölçümlere ek olarak 22.günde sükrozlu suya erişilen ilk 1 saat içinde tüketilen sıvı miktarları kayda alınmıştır. Hayvanların 1 haftalık alışma evresi hariç olmak üzere deney süresince haftada 3 gün 0,1 g'a duyarlı hassas tartı ile ağırlıkları ölçülmüştür.

3.3. Psikoanalitik Testler

Çalışmada ratların anksiyete ve depresyon durumlarını değerlendirmek amacıyla psikoanalitik testlerden olan zorunlu yüzme testi ve yükseltilmiş artı labirent testi yapılmıştır.

3.3.1. Zorunlu yüzme testi

Porsolt'a göre davranışsal umutsuzluk, hayvanın bulunduğu durumdan kurtulmak için bir çaba göstermemesi ve hareketsiz kalması durumudur. Davranışsal umutsuzluk bir depresyon göstergesi olarak görülmektedir [169].

Zorunlu yüzme testi hayvanın boyunu geçen 20 cm çapında ve 50 cm yüksekliğinde, su ile dolu bir silindire ratların yüzmeye bırakılması ile gerçekleştirilmiştir (Resim 3.2.). Bu testte kamera kayıtları üzerinden hareketsiz kalma süreleri 5 dakikalık gözlem ile yapılmıştır. Değerlendirme

sonucu depresyon seviyeleri tespit edilmiştir. Test öncesi alışmaları için 24 saat öncesinden 15 dk zorunlu yüzme testi uygulanmıştır. Her bir hayvan suya bırakılmadan önce silindirdeki su değiştirilmiştir. Ratlar, testten sonra bir havlu ile kurulanarak kafeslerine kaldırılmışlardır. Bu alıştırmadan 24 saat sonra 6 dk zorunlu yüzme testi uygulanmıştır. Ratların suya teması ile geçen 1 dk sonrasında 5 dk kamera kaydı ile değerlendirme yapılmıştır. Değerlendirme sonucu depresyon seviyeleri tespit edilmiştir. Ratların hareketsiz kalma süreleri hesaplanmıştır. Hareketsizlik, su üstünde kalmak ve başı suyun üstünde tutmak için gerekli hareketler dışında, kaçışa yönelik davranışların (yüzme, dalma, tırmanma) olmaması olarak belirtilmektedir [169, 170]. Testin değerlendirmesinde davranış gözlemleme yazılımı kullanılmıştır [171].



(a) (b)

Resim 3.2. Zorunlu yüzme testi düzeneği (a) ve uygulaması (b)

3.3.2. Yükseltilmiş artı labirent testi

Yükseltilmiş artı labirent testi ilk olarak 1985 yılında tanımlanmış ve anksiyete benzeri davranışların değerlendirilmesi için uygulanmakta olan bir yöntemdir [172]. Ratların bilmedikleri çevreyi tanıma davranışları sırasında alanın yükseltilmiş olması anksiyeteyi arttırıcı bir etkendir. Yükseltilmiş artı labirent testi artı şeklinde, yerden yüksekliği 50 cm, kol uzunlukları 50 cm, kol genişlikleri 10 cm olan açık ve kapalı alanlar içeren bir düzenektir (Resim 3.3.) [173]. Testten bir saat öncesinde ratlar bulundukları kafesleriyle birlikte testin yapılacağı odaya götürülmüştür. Test odasında dış gürültüden kaynaklı etkileri azaltmak için beyaz gürültü kullanılmıştır. Test başlangıcında ratlar merkez kareye bırakılmıştır. Kamera

aracılığıyla 5 dakika boyunca gözlemlenmiştir. Ratların kapalı ve açık kollarda harcadıkları zamanlar değerlendirilmiştir. Test sonunda her bir rat için düzenekteki alanlar %70'lik alkol ile temizlenmiştir. Açık kolda harcanan zamanının yüzdesi (açık kollarda harcanan toplam zaman/dört kolda harcanan toplam zaman ×100), kapalı kolda harcanan zamanının yüzdesi (kapalı kollarda harcanan toplam zaman/dört kolda harcanan toplam zaman ×100) ve toplam hareket sayıları (ratın dört ayağının tamamıyla her iki koldaki toplam giriş sayısı) değerlendirilmiştir. Testin değerlendirmesinde davranış gözlem yazılımı kullanılmıştır [171].



Resim 3.3. Yükseltilmiş artı labirent testi uygulaması

3.4. Serum Numunelerinin Eldesi ve Leptin, İnsülin ve Dopamin 2 Reseptör Analizleri

Ratların sedatif etkisinde karın ve göğüs bölgesi bistüri ile açılmıştır, diyafram zarı kesilmiştir ve kalbine ulaşılmıştır. Enjektör yardımıyla atrium kısmından kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri serum ayrıştırılmasını kolaylaştıran jelli biyokimya tüpüne alınmıştır. Kan örnekleri pıhtılaşması için oda koşulllarında yaklaşık 20-40 dakika bekletilmiş ve ardından bu kan numuneleri + 4 °C'de 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir (Resim 3.4.). Elde edilen serum numuneleri steril mikrosantrifüj tüplerine aktarılarak ve analiz edilinceye kadar -80°C'de saklanmıştır. Sükroz tüketiminin serum leptin ve insülin seviyeleri üzerine etkisini belirlemek için sandviç ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri kullanılarak analizler yapılmıştır [174, 175].

Beyin dokusunda D2R seviyesinin ELISA ile analizi için, 100 mg beyin dokusu 1 ml PBS'te homojenize edilmiş ve gece boyunca -20 °C de saklanmıştır (Resim 3.3.). Hücre zarlarını kırmak için iki dondurma-çözme döngüsü gerçekleştirildikten sonra, homojenatlar 5 dakika

5000 x g, 2 - 8 °C'de santrifüj edilmiştir. Süpernatan kısmında D2R seviyeleri sandviç ELISA ile analiz edilmiştir [176, 177]. ELİSA analiz sonuçları kitlerde belirtilen normal sınırlarda çıkmıştır (EK-3).



(a) (b)

Resim 3.4. Kan santrifüj işlemi ve beyin dokusu homojenizasyonu

3.5. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Analizler

Beyin ve karaciğer doku yapısının incelenmesinde rutin histolojik teknikler ve Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama yöntemi kullanılmıştır. Alınan dokular %4' lük nötral formalin ile 48 saatte tespit edilip, tespit sonrasında çeşme suyu altında bir gece yıkanan dokular yükselen alkol serisinden geçirilerek toluolde şeffaflandırılmıştır. Sırasıyla yumuşak ve sert parafin inklüzyonu yapılan dokular bloklanarak kesit alma işlemi için hazır hale getirilmiştir. Gömme işlemi parafin dispenser yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan bloklardan elde edilen kesitler hem histolojik hem de immünohistokimyasal boyamalarda kullanılmıştır. Karaciğerde meydana gelebilecek histopatolojik değişiklikler H&E boyama ile belirlenmiştir [178]. Parafin bloklardan elde edilecek 5 µm' lik kesitlere D2R immünohistokimyasal boyaması yapılmıştır. D2R immünohistokimyasal işaretleme indirekt immünohistokimyasal metot kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bir gece etüvde bekletilen kesitler toluole indirilerek parafinden arındırıldıktan sonra azalan alkol serisinden geçirilerek distile suya indirilmiştir. Fosfat tamponlu salin (Phosphate buffered saline-PBS) ile yıkanan kesitler pappen kalem yardımıyla sınırlandırılmıştır. Antijen geri kazanımı işlemi sitrat buffer ile mikrodalga fırında kaynatılarak gerçekleştirilmiştir. Endojen peroksit baskılanmasında hidrojen peroksit kullanılmıştır. Laboratuar sıcaklığında bir saat bloklama işlemi yapıldıktan sonra primer antikor ile inkübe edilmiştir. Sonrasında biotin ve steptavidinli sekonder antikorlarla işaretleme yapılmıştır.

Kromojen olarak AEC (3-Amino-9-ethylcarbazole) kullanılmıştır. Zemin boyaması Mayers hematoksilen ile yapılmıştır.

Elde edilen preperatlar Olympus BX40 (Olympus, Japan) kamera ataçmanlı mikroskop ve görüntü analiz programıyla (Zeiss, Blue edition 2.6) değerlendirilmiştir. Beyin D2R immünreaktivitesi semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Anti-D2R ekspresyonu değerlendirmesi Carter ve arkadaşlarının [179] yöntemine göre gerçekleştirilmiştir. (boyanma dağılımı %0,1, < %25; %0,4, %26–50; %0,6, %51–75; %0,9, %76–100 ve boyanma yoğunluğu 0=boyanma yok; 0,5= çok az boyama; 1=az boyama; 2=orta düzeyde boyama; 3=çok güçlü boyama). İmmünohistokimyasal boyanma dağılım × boyanma yoğunluk olarak hesaplandı.

Çalışmamızda karaciğer dokusu histopatolojik incelemesinde Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi kullanıldı [178]. Gruplara ait karaciğer doku kesitleri kamera ataçmanlı ışık mikroskobu (Zeiss Primo Star, Carl Zeis, Almanya) ve görüntü analiz programı (Zeiss, Blue edition 2.6) kullanılarak incelendi. Histopatolojik ve immünohistokimyasal boyamalar Tekirdağ Namık Kemal Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D. laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.6. Gereçler

Deney protokolü sürecinde morfin hidroklorür (Galen İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.), nalokson hidroklorür dihidrat (Sigma Aldrich), serum fizyolojik (%0,9 izotonik sodyum klorür), ksilazin (Bioveta %2), ketamin (Alfamine %10) kimyasalları kullanılmıştır. Deney gereçleri olarak insülin enjektörü (Beybi marka), cam mezür (250 ve 500 ml'lik), hassas tartı (0,1 g'a duyarlı), analitik terazi (0,0001 g'a duyarlı) termometre (Thermo TA-288), cam homojenizatör, santrifüj cihazı (Thermo Scientific) kullanılmıştır.

İnsülin, leptin ve D2R ölçümleri ticari kitler kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde rat insülin ELISA kiti (BTLab), rat leptin ELISA kiti (BTLab), rat D2R ELISA kiti (BTLab) kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal analizde D2R antibody (Santa Cruz Biotechnology sc-5303) kullanılmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin bilgisayara aktarılmasında ve istatistiksel analizlerinde PASW Statistics 18 istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler aritmetik ortalama, standart sapma, tablo ve grafik ile ifade edildi. Normallik testi yapılarak; bağımsız grupların karşılaştırmalarında Varyans analizi (ANOVA), bağımlı grupların karşılaştırmalarında ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Alt grup karşılaştırmalarında ise post-hoc çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Normal dağılıma sahip olmayan verilerin ilişkisinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3.8. Çalışmanın Sınırlılıkları

Değerlendirilen parametrelerde morfin bağımlılığı ve yoksunluğundan bağımsız olarak sükroz tüketiminin etkisini daha iyi görebilmek için salin uygulanıp sükroz tükettirilen ek bir grubun olmaması ve ratların vücut kompozisyonlarının değerlendirilmemesi çalışmanın sınırlılıklarıdır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada deney protokolüne göre alışma evresi haftası hariç morfin uygulanan 1., 2. hafta ve yoksunluk dönemi olan 3. haftaya ait bulgular elde edilmiştir.

Ratların gruplara göre haftalık yem tüketim ortalamaları Çizelge 4.1'de verilmiştir. 1., 2. ve 3. hafta yem tüketim ortalamasında gruplara göre fark bulunmuştur ($p<0,05$). Morfin uygulaması döneminde kontrol grubunun yem tüketim miktarı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.1.).

Yoksunluk döneminde rat başına tüketilen ortalama yem miktarında gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Gruplara göre yoksunluk döneminde tüketilen yem miktarı sırasıyla kontrol grubunda 22,13±0,57 g, sükrozsuz grupta 28,23±1,12 g, %5'lik sükroz grubunda 19,93±0,94 g, %10'luk sükroz grubunda 15,73±1,25 g ve %20'lik sükroz grubunda 9,67±1,21 g olarak bulunmuştur (Çizelge 4.1.).

Her bir grup kendi içinde incelendiğinde ise haftalar arası yem tüketim miktarlarında kontrol grubu dışında tüm gruplarda fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.1.). Yoksunluk döneminde tüketilen yem miktarının morfin uygulama döneminde (2.hafta) tüketilen yem miktarına göre sükrozsuz grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu, %5'lik, %10'luk ve %20'lik gruplarda ise anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. Haftalara göre ratların tükettikleri yem miktarlarının (g/gün) ortalama ve standart sapma değerleri

	Kontrol Grubu	Sükrozsuz Grup	%5'lik Sükroz Grubu	%10'luk Sükroz Grubu	%20'lik Sükroz Grubu	
Haftalar	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	p^1
1. hafta (Morfin uygulaması)	22,43±0,36^{a1}	25,43±0,81^{bc1}	23,73±0,93^{ac1}	26,60±1,20^{b1}	24,10±0,62^{c1}	<0,001*
2. hafta (Morfin uygulaması)	21,90±0,39^{a1}	25,33±0,65^{bd1}	23,50±0,62^{c1}	25,73±0,86 ^{b2}	24,43±0,55^{cd2}	<0,001*
3. hafta (Yoksunluk dönemi)	22,13±0,57^{a1}	28,23±1,12^{b2}	19,93±0,94^{c2}	15,73±1,25^{d3}	9,67±1,21^{e3}	<0,001*
p^2	0,160	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

p^1 bağımsız gruplar arası karşılaştırma (ANOVA), a-e farklı harfe sahip gruplar arası fark vardır.
p^2 haftalar arası fark (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi), 1-3 farklı rakama sahip haftalar arası fark vardır.
*p<0,05

Ratların gruplara göre haftalık su tüketim ortalamaları Çizelge 4.2'de verilmiştir. 1., 2. ve 3. hafta sıvı tüketim ortalamasında gruplara göre fark bulunmuştur (p<0,05). Yoksunluk döneminde tüketilen sıvı miktarının kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. %5'lik sükroz grubu ve %10'luk sükroz grubunun yoksunluk döneminde tükettiği sıvı miktarının ise sükrozsuz ve %20'lik sükroz grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur (p<0,05). Gruplara göre yoksunluk döneminde tüketilen sıvı miktarı sırasıyla kontrol grubunda 40,90±0,98 ml, sükrozsuz grupta 44,40±0,62 ml, %5'lik sükroz grubunda 98,70±1,35 ml, %10'luk sükroz grubunda 99,63±2,47 ml ve %20'lik sükroz grubunda 44,90±1,03 ml olarak bulunmuştur (Çizelge 4.2.).

Her bir grup kendi içinde incelendiğinde; haftalar arası sıvı tüketim miktarlarında kontrol grubu dışında diğer gruplarda fark saptanmıştır (p<0,05). Kontrol grubunda yoksunluk döneminde tüketilen sıvı miktarı 2.hafta tüketilen sıvı miktarına göre benzer (p>0,05) iken sükrozsuz, %5'lik, %10'luk ve %20'lik sükroz grubunda anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (p<0,05) (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. Haftalara göre ratların tükettikleri sıvı miktarlarının (ml/gün) ortalama ve standart sapma değerleri

Haftalar	Kontrol Grubu $\bar{X}$±ss	Sükrozsuz Grup $\bar{X}$±ss	%5'lik Sükroz Grubu $\bar{X}$±ss	%10'luk Sükroz Grubu $\bar{X}$±ss	%20'lik Sükroz Grubu $\bar{X}$±ss	p^1
1. hafta (Morfin uygulaması)	$40,73±0,57^{a1}$	$45,90±0,71^{b1}$	$42,83±0,34^{a1}$	$47,97±0,81^{c1}$	$42,40±1,12^{a1}$	<0,001*
2. hafta (Morfin uygulaması)	$41,30±1,79^{ab1}$	$43,43±0,66^{ac2}$	$39,13±0,40^{b2}$	$44,53±2,14^{c1}$	$41,50±1,03^{a2}$	<0,001*
3. hafta (Yoksunluk dönemi)	$40,90±0,98^{a1}$	$44,40±0,62^{c3}$	$98,70±1,35^{b3}$	$99,63±2,47^{b2}$	$44,90±1,03^{c3}$	<0,001*
p^2	0,778	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

p^1 bağımsız gruplar arası karşılaştırma (ANOVA), a-e farklı harfe sahip gruplar arası fark vardır.
p^2 haftalar arası fark (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi), 1-3 farklı rakama sahip haftalar arası fark vardır.
*p<0,05

Ratların gruplara göre haftalık yem tüketim ortalamaları Çizelge 4.3'te verilmiştir. 1., 2. ve 3. hafta enerji alım ortalamasında gruplara göre fark bulunmuştur (p<0,05). Yoksunluk döneminde enerji alım miktarının kontrol grubunda sükrozsuz, %5'lik ve %10'luk sükroz grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu (p<0,05) ancak %20'lik sükroz grubu ile benzer olduğu (p>0,05); sükrozsuz grupta ise kontrol, %5'lik ve %20'lik sükroz grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak %10'luk sükroz grubu ile benzer olduğu saptanmıştır. Gruplara göre yoksunluk döneminde enerji alım miktarı sırasıyla kontrol grubunda 75,03±1,92 kkal, sükrozsuz grupta 95,71±3,81 kkal, %5'lik sükroz grubunda 87,31±3,39 kkal, %10'luk sükroz grubunda 93,19±5,22 kkal ve %20'lik sükroz grubunda 68,69±4,93 kkal olarak bulunmuştur (Çizelge 4.3.).

Her bir grup kendi içinde incelendiğinde ise haftalar arası enerji alım miktarlarında kontrol grubu hariç tüm gruplarda fark saptanmıştır (p<0,05). Yoksunluk döneminde alınan enerji miktarının 2.hafta alınan enerji miktarına göre kontrol grubunda benzer (p>0,05), sükrozsuz, %5'lik ve %10'luk grupta anlamlı olarak arttığı ve %20'lik grupta anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (p<0,05) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Ratların haftalara göre enerji alımlarının (kkal/gün) ortalama ve standart sapma değerleri

Haftalar	Kontrol Grubu	Sükrozsuz Grup	%5'lik Sükroz Grubu	%10'luk Sükroz Grubu	%20'lik Sükroz Grubu	
	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	p^1
1. hafta (Morfin uygulaması)	76,05±1,22 ^{ac1}	86,22±2,75 ^{bd1}	80,45±3,16 ^{ce1}	90,17±4,08 ^{d1}	81,70±2,40 ^{be1}	<0,001*
2. hafta (Morfin uygulaması)	74,24±1,32^{a1}	85,88±2,19^{bd1}	79,66±2,10^{c1}	87,23±2,91^{b2}	82,83±1,85^{dc2}	<0,001*
3.hafta (Yoksunluk dönemi)	75,03±1,92^{a1}	95,71±3,81^{b2}	87,31±3,39^{c2}	93,19±5,22^{bc3}	68,69±4,93^{a3}	<0,001*
p^2	0,159	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

p^1 bağımsız gruplar arası karşılaştırma (ANOVA), a-e farklı harfe sahip gruplar arası fark vardır.
p^2 haftalar arası fark (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi), 1-3 farklı rakama sahip haftalar arası fark vardır.
*p<0,05

Ratların gruplara göre haftalık karbonhidrat tüketim ortalamaları Çizelge 4.4'te verilmiştir. Birinci, 2. ve 3. hafta karbonhidrat alım ortalamasında gruplara göre fark bulunmuştur (p<0,05). Yoksunluk döneminde karbonhidrat alım miktarının kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu (p<0,05); sükrozsuz grupta kontrol grubu ve %20'lik sükroz grubuna göre daha yüksek (p<0,05), %10'luk sükroz grubuna göre daha düşük (p<0,05), %5'lik sükroz grubu ile benzer olduğu (p>0,05); %5'lik grupta kontrol grubu ve %20'lik sükroz grubuna göre daha yüksek (p<0,05); %10'luk sükroz grubuna göre daha düşük (p<0,05) sükrozsuz grupla benzer olduğu (p>0,05); %10'luk sükroz grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu (p<0,05); %20'lik sükroz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek (p<0,05), diğer gruplara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05). Gruplara göre yoksunluk döneminde karbonhidrat alım miktarı sırasıyla kontrol grubunda 12,39±0,32 g, sükrozsuz grupta 15,80±0,63 g, %5'lik sükroz grubunda 16,10±0,57 g, %10'luk sükroz grubunda 18,77±0,94 g, ve %20'lik sükroz grubunda 14,39±0,88 g olarak bulunmuştur (Çizelge 4.4.).

Her bir grup kendi içinde incelendiğinde ise haftalar arası karbonhidrat alım miktarlarında kontrol grubu hariç tüm gruplarda fark saptanmıştır (p<0,05) (Çizelge 4.4). Yoksunluk döneminde alınan karbonhidrat miktarının 2.hafta alınan karbonhidrat miktarına göre kontrol

grubunda ve %20'lik grupta benzer (p>0,05), sükrozsuz, %5'lik ve %10'luk grupta anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (p<0,05) (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. Ratların haftalara göre karbonhidrat (g/gün) alımlarının ortalama ve standart sapma değerleri

	Kontrol Grubu	Sükrozsuz Grup	%5'lik Sükroz Grubu	%10'luk Sükroz Grubu	%20'lik Sükroz Grubu	
Haftalar	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	p^1
1. hafta (Morfin uygulaması)	12,56±0,20^{a1}	14,24±0,45^{bd1}	13,28±0,52^{ac1}	14,90±0,67^{b1}	13,50±0,40^{dc1}	<0,001*
2. hafta (Morfin uygulaması)	12,26±0,22^{a1}	14,19±0,36^{bd1}	13,16±0,35^{c1}	14,41±0,48^{b2}	13,68±0,30^{dc2}	<0,001*
3.hafta (Yoksunluk dönemi)	12,39±0,32^{a1}	15,80±0,63^{b2}	16,10±0,57^{b2}	18,77±0,94^{c3}	14,39±0,88^{d12}	<0,001*
p^2	0,159	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,008*	

p^1 bağımsız gruplar arası karşılaştırma (ANOVA), a-d farklı harfe sahip gruplar arası fark vardır.
p^2 haftalar arası fark (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi), 1-3 farklı rakama sahip haftalar arası fark vardır.
*p<0,05

Ratların haftalık vücut ağırlığı ortalamaları Çizelge 4.5'te verilmiştir. Birinci, 2. ve 3. hafta ağırlık ortalamasında gruplara göre fark bulunmuştur (p<0,05). Yoksunluk döneminde ağırlık ortalamasının kontrol grubunda sükrozsuz ve %10'luk gruba göre daha düşük (p<0,05), %5'lik ve %20'lik sükroz grubu ile benzer olduğu (p>0,05); sükrozsuz grupta kontrol grubu ve %5'lik sükroz grubuna göre daha yüksek (p<0,05), %10'luk ve %20'lik sükroz grubu ile benzer (p>0,05) olduğu; %5'lik sükroz grubunda sükrozsuz ve %10'luk sükroz grubuna göre daha düşük (p<0,05), diğer gruplar ile benzer olduğu (p>0,05); %10'luk sükroz grubunda kontrol grubu ve %5'lik sükroz grubuna göre daha yüksek diğer gruplar ile benzer olduğu (p>0,05) bulunmuştur (Çizelge 4.5.).

Gruplara göre yoksunluk döneminde ağırlık ortalaması sırasıyla; kontrol grubunda 357,26±19,51 g, sükrozsuz grupta 412,55±22,29 g, %5'lik sükroz grubunda 364,23±21,98 g, %10'luk sükroz grubunda 411,16±37,85 g ve %20'lik sükroz grubunda 369,93±26,24 g olarak bulunmuştur (Çizelge 4.5.).

Her bir grup kendi içinde incelendiğinde ise haftalar arası ağırlık ortalaması miktarlarında tüm gruplarda fark saptanmıştır ($p<0,05$). Ağırlık ortalaması yoksunluk döneminde 2.haftaya göre kontrol grubunda ve %10'luk grupta anlamlı olmayan ($p>0,05$), sükrozsuz, %5'lik grupta anlamlı olarak yükselme ($p<0,05$) ve %20'lik grupta anlamlı olarak azalma ($p<0,05$) göstermiştir (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Ratların haftalara göre vücut ağırlıklarının (g/gün) ortalama ve standart sapma değerleri

	Kontrol Grubu	Sükrozsuz Grup	%5'lik Sükroz Grubu	%10'luk Sükroz Grubu	%20'lik Sükroz Grubu	
Haftalar	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	$\bar{X}$±ss	p^1
1. hafta (Morfin uygulaması)	329,98±12,01^{ab1}	352,88±17,70^{bd1}	335,25±20,03^{bd1}	366,50±29,51^{cd1}	354,15±23,20^{bd1}	0,040*
2. hafta (Morfin uygulaması)	345,55±14,76^{a2}	380,75±20,38^{ab2}	351,11±21,41^{ab2}	392,98±34,74^{b2}	374,98±27,01^{ab2}	0,005*
3.hafta (Yoksunluk dönemi)	357,26±19,51^{a3}	412,55±22,29^{b3}	364,23±21,98^{a3}	411,16±37,85^{b3}	369,93±26,24^{ab3}	0,001*
p^2	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

p^1 bağımsız gruplar arası karşılaştırma (ANOVA), a-d farklı harfe sahip gruplar arası fark vardır.
p^2 haftalar arası fark (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi), 1-3 farklı rakama sahip haftalar arası fark vardır.
*p<0,05

Ratların haftalık vücut ağırlığı değişimi ortalamaları Çizelge 4.6'da verilmiştir. Birinci, 2. ve 3. hafta ağırlık değişimi ortalamasında gruplara göre fark bulunmuştur ($p<0,05$). Yoksunluk döneminde ağırlık değişimi ortalamasının sükrozsuz ve %10'luk sükroz grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek ($p<0,05$), %20'lik sükroz grubunun kontrol grubuna göre daha düşük ($p<0,05$), %5'lik sükroz grubu ile kontrol grubunun benzer olduğu ($p>0,05$); sükrozsuz grupta kontrol grubu, %5'lik ve %10'luk %20'lik sükroz grubuna göre yüksek olduğu ($p<0,05$); %5'lik sükroz grubunda %10 ve %20'lik sükroz grubu ile benzer olduğu ($p>0,05$); %5'lik sükroz grubunda sükrozsuz, %10'luk ve %20'lik sükroz grubuna göre daha düşük ($p<0,05$), diğer gruplar ile benzer ($p>0,05$) olduğu; %10'luk sükroz grubunda kontrol grubu, %5'lik ve %20'lik sükroz grubuna göre daha yüksek, sükrozsuz gruptan daha düşük olduğu ($p>0,05$); %20'lik sükroz grubunda %5'lik sükroz grubuna göre yüksek ($p>0,05$) ve diğer gruplara göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.6).

Gruplara göre yoksunluk döneminde ağırlık değişimi ortalaması yüksekten düşüğe sırasıyla; sükrozsuz grup (32,66±2,94 g), %10'luk sükroz grubu (17,16±3,87 g), kontrol grubu (10,33±4,72 g), %20'lik sükroz grubu (-8,83±2,48 g) ve %5'lik sükroz grubu (8,66±1,86 g) olarak bulunmuştur (Çizelge 4.6). Herbir grup kendi içinde incelendiğinde ise haftalar arası ağırlık değişimi ortalaması miktarlarında tüm gruplarda fark saptanmıştır ($p<0,05$). Yoksunluk döneminde ağırlık değişimi ortalamasının 2.hafta ağırlık değişimi ortalamasına göre kontrol grubunda anlamlı olmayan ($p>0,05$) yükselme, %10'luk sükroz grubunda anlamlı olmayan azalma, sükrozsuz grupta anlamlı yükselme ($p<0,05$), %5'lik ve %20'lik sükroz grubunda anlamlı azalma ($p<0,05$) şeklinde olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Ratların haftalık vücut ağırlığı değişimlerinin ortalama ve standart sapma değerleri

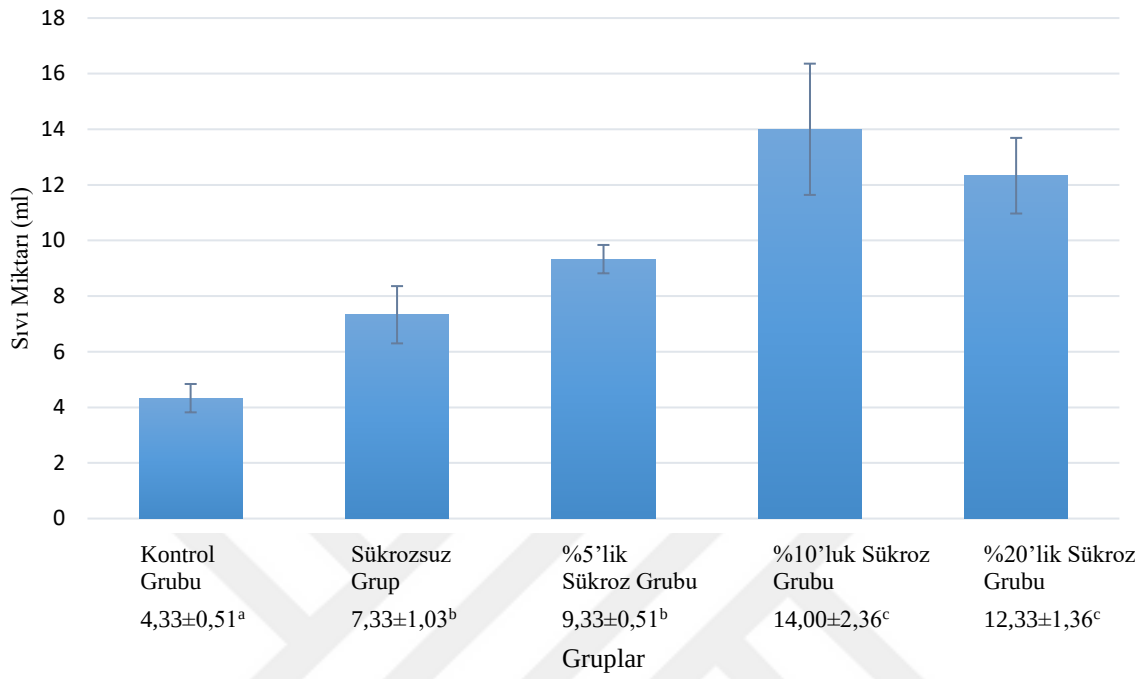
Haftalar	Kontrol Grubu $\bar{X}$±ss	Sükrozsuz Grup $\bar{X}$±ss	%5'lik Sükroz Grubu $\bar{X}$±ss	%10'luk Sükroz Grubu $\bar{X}$±ss	%20'lik Sükroz Grubu $\bar{X}$±ss	p^1
1. hafta (Morfin uygulaması)	$16,83±3,48^{ac1}$	$23,17±2,78^{b1}$	$11,33±1,50^{a1}$	$25,66±5,12^{b1}$	$21,50±4,03^{cb1}$	<0,001*
2. hafta (Morfin uygulaması)	$10,01±6,92^{a2}$	$25,16±2,31^{b1}$	$14,83±1,17^{ac2}$	$19,00±4,04^{bc2}$	$14,83±3,12^{ac2}$	<0,001*
3.hafta (Yoksunluk dönemi)	$10,33±4,72^{a2}$	$32,66±2,94^{b2}$	$8,66±1,86^{a1}$	$17,16±3,87^{c2}$	$-8,83±2,48^{d3}$	<0,001*
p^2	0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

p^1 bağımsız gruplar arası karşılaştırma (ANOVA), a-d farklı harfe sahip gruplar arası fark vardır.
p^2 haftalar arası fark (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi), 1-3 farklı rakama sahip haftalar arası fark vardır.
*p<0,05

Ratların yoksunluk döneminde ilk 1 saatte tükettikleri sükrozlu su ortalamaları Şekil 4.1.'de verilmiştir. Gruplar arasında ilk 1 saatte tüketilen sükrozlu su miktarında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). İlk 1 saatte tüketilen sükrozlu su miktarının kontrol grubunda diğer gruplara göre daha düşük olduğu; sükrozsuz ve %5'lik sükroz grubu arasında anlamlı bir fark olmayıp ($p>0,05$) kontrol grubuna göre daha yüksek, %10'luk ve %20'lik sükroz grubuna göre daha düşük olduğu ($p<0,05$); %10'luk ve %20'lik sükroz grubu arasında anlamlı bir fark olmayıp ($p>0,05$) kontrol grubu, sükrozsuz ve %5'lik sükroz grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Şekil 4.1.).

Gruplara göre ilk 1 saatte tüketilen sükrozlu su miktarı sırasıyla; kontrol grubunda 4,33±0,51 ml, sükrozsuz grupta 7,33±1,03 ml, %5'lik sükroz grubunda 9,33±0,51, %10'luk sükroz

grubunda 14,00±2,36 ml ve %20'lik sükroz grubunda 12,33±1,36 ml olarak bulunmuştur (Şekil 4.1.).



a-c farklı harfe sahip gruplar arası anlamlı (p<0,05) fark vardır.

Şekil 4.1. Ratların sükrozlu suya ilk eriştikleri dönemde 1 saat içinde tükettikleri sıvı miktarının ortalama ve standart sapma değerleri

Ratların yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametreleri Çizelge 4.7'de verilmiştir. Grupların yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p<0,05) (Çizelge 4.7.).

Kapalı kolda harcanan sürede %10'luk sükroz grubunun diğer gruplara göre daha yüksek bir değere (273,43±31,79 s) sahip olduğu ve aralarında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Ratların toplam hareket sayısı ve açık kolda harcanan süre parametrelerinde anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.7.).

Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süresi sükroz verilen gruplarda daha yüksek bulunmuştur. %10'luk sükroz grubunda (37,75±23,72 s) ve %20'lik sükroz grubunda (37,83±37,21 s) diğer gruplara göre yüksektir ancak aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) kontrol ve sükrozsuz grubun hareketsiz kalma süresi de benzer bulunmuştur (Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. Yoksunluk döneminde yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Test Parametreleri	Kontrol Grubu $\bar{X}$±ss	Sükrozsuz Grup $\bar{X}$±ss	%5'lik Sükroz Grubu $\bar{X}$±ss	%10'luk Sükroz Grubu $\bar{X}$±ss	%20'lik Sükroz Grubu $\bar{X}$±ss	p
Açık kolda harcanan süre (s)	9,46±16,01	6,48±7,96	5,11±7,93	00±00	3,10±7,59	0,500
Açık kolda harcanan süre (%)	3,16±5,33	2,16±2,65	1,71±2,64	00±00	1,03±2,53	0,500
Kapalı kolda harcanan süre (s)	254,88±17,64	269,20±28,09	267,78±28,44	273,43±31,79	257,20±34,76	0,758
Kapalı kolda harcanan süre (%)	84,96±5,88	89,73±9,36	89,26±9,48	91,14±10,59	85,73±11,58	0,758
Toplam hareket sayısı	7,00±2,09	8,66±5,20	11,16±6,97	6,66±4,41	7,66±2,73	0,469
Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süresi	19,40±17,09	19,73±13,31	29,21±19,23	37,75±23,72	37,83±37,21	0,482

Ratların yoksunluk döneminde yem tüketim miktarları ile yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi Çizelge 4.8'de verilmiştir. Grupların yem tüketim miktarlarıyla yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. Ratların yoksunluk döneminde yem tüketim miktarları ile yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Test Parametreleri	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Açık kolda harcanan süre	0,458	0,361	0,725	0,103	0,476	0,340	N/A	N/A	0,296	0,569
Kapalı kolda harcanan süre	-0,60	0,910	-0,578	0,229	-0,128	0,810	0,117	0,825	0,401	0,430
Toplam hareket sayısı	-0,554	0,254	0,740	0,93	0,719	0,107	0,469	0,348	-0,263	0,614
Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süresi	-0,179	0,734	-0,745	0,089	-0,235	0,655	0,559	0,249	0,629	0,181

N/A: Değerlendirilemeyen veri

Ratların yoksunluk döneminde sıvı tüketim miktarları ile yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi Çizelge 4.9'da verilmiştir. Grupların sıvı tüketim miktarlarıyla yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. Ratların yoksunluk döneminde sıvı tüketim miktarları ile yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Test Parametreleri	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Açık kolda harcanan süre (s)	0,612	0,197	0,679	0,138	0,178	0,736	N/A	N/A	0,190	0,718
Kapalı kolda harcanan süre (s)	-0,181	0,731	-0,553	0,255	0,563	0,245	0,030	0,955	0,481	0,334
Toplam hareket sayısı	-0,213	0,685	0,632	0,178	0,411	0,418	0,513	0,298	-0,390	0,444
Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süresi	0,033	0,951	-0,533	0,277	0,338	0,512	0,438	0,385	0,704	0,119

N/A: Değerlendirilemeyen veri

Ratların yoksunluk döneminde enerji alım miktarları ile yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi Çizelge 4.10'da verilmiştir. Grupların enerji alım miktarlarıyla yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.10. Ratların yoksunluk döneminde enerji alım miktarlarına göre yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Test Parametreleri	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Açık kolda harcanan süre	0,458	0,361	0,725	0,103	0,466	0,352	N/A	N/A	0,279	0,593
Kapalı kolda harcanan süre	-0,60	0,910	-0,578	0,229	-0,076	0,886	0,101	0,849	0,416	0,413
Toplam hareket sayısı	-0,554	0,254	0,740	0,093	0,715	0,110	0,478	0,337	-0,285	0,584
Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süresi	-0,179	0,734	-0,745	0,089	-0,196	0,710	0,538	0,271	0,643	0,168

N/A: Değerlendirilemeyen veri

Ratların yoksunluk döneminde karbonhidrat tüketim miktarları ile yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi Çizelge 4.11'de verilmiştir. Grupların karbonhidrat tüketim miktarlarıyla yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.11. Ratların yoksunluk döneminde karbonhidrat tüketim miktarlarına göre yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Test Parametreleri	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Açık kolda harcanan süre	0,458	0,361	0,725	0,103	0,460	0,359	N/A	N/A	0,271	0,604
Kapalı kolda harcanan süre	-0,060	0,910	-0,578	0,229	-0,052	0,922	0,095	0,858	0,422	0,404
Toplam hareket sayısı	-0,54	0,254	0,740	0,093	0,712	0,113	0,482	0,333	-0,295	0,570
Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süresi	-0,179	0,734	-0745	0,089	-0,177	0,738	0,530	0,280	0,650	0,163

N/A: Değerlendirilemeyen veri

Ratların yoksunluk dönemi son ağırlığı ile yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi Çizelge 4.12'de verilmiştir. Kapalı kolda harcanan süre ve ağrılık arasında kontrol grubunda zıt ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.12.).

Çizelge 4.12. Ratların yoksunluk dönemi son ağırlığına göre yükseltilmiş artı labirent ve zorunlu yüzme testi parametrelerinin ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Test Parametreleri	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Açık kolda harcanan süre	0,625	0,184	-0,111	0,834	0,446	0,376	N/A	N/A	0,654	0,159
Kapalı kolda harcanan süre	-0,863	**0,027***	0,275	0,598	-0,032	0,951	0,549	0,259	-0,351	0,495
Toplam hareket sayısı	-0,076	0,886	0,104	0,844	0,150	0,777	-0,223	0,671	-0,172	0,744
Zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süresi	-0,776	0,070	0,532	0,277	0,543	0,266	0,331	0,521	-0,263	0,615

*p<0,05, N/A: Değerlendirilemeyen veri

Ratların leptin, insülin ve D2R düzeyleri Çizelge 4.13'te verilmiştir. Grupların leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Leptin düzeyinin %20'lik sükroz grubunda %10'luk ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Grupların D2R düzeyleri en düşük %10'luk sükroz grubunda (90,02±4,88), en yüksek ise kontrol grubunda (109,18±17,46) olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında en düşük insülin düzeyi kontrol grubunda olup diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13. Ratların leptin, insülin ve D2R düzeyi ortalama ve standart sapma değerleri

	Kontrol Grubu	Sükrozsuz Grup	%5'lik Sükroz Grubu	%10'luk Sükroz Grubu	%20'lik Sükroz Grubu	
Biyokimyasal Parametreler	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	p
Leptin (ng/ml)	0,51±0,03[a]	0,52±0,03[ab]	0,53±0,06[ab]	0,51±0,03[a]	0,59±0,07[b]	0,021*
İnsülin (mIU/L)	1,21±0,12	1,32±0,17	1,52±0,22	1,31±0,15	1,31±0,22	0,113
D2R (ng/L)	109,18±17,46	93,30±8,95	99,73±14,32	90,02±4,88	106,00±14,83	0,100

*p<0.05

Ratların yoksunluk döneminde yem tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyi ilişkisi Çizelge 4.14'te verilmiştir. Grupların yem tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.14. Ratların yoksunluk dönemi yem tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Biyokimyasal Parametreler	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Leptin (ng/ml)	0,326	0,528	0,724	0,103	-0,735	0,096	-0,355	0,490	-0,469	0,348
İnsülin (mIU/L)	0,306	0,556	0,649	0,163	-0,185	0,726	-0,199	0,706	-0,782	0,066
D2R (ng/L)	0,666	0,149	-0,674	0,142	-0,434	0,390	-0,765	0,131	0,050	0,926

Ratların yoksunluk döneminde sıvı tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyi ilişkisi Çizelge 4.15'te verilmiştir. %20'lik sükroz grubunda insülin düzeyi ve sıvı tüketim miktarı

arasında zıt ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,05). Grupların sıvı tüketim miktarlarıyla leptin ve D2R düzeyinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.15. Ratların yoksunluk dönemi sıvı tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Biyokimyasal Parametreler	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Leptin (ng/ml)	0,603	0,205	0,690	0,129	0,055	0,918	-0,237	0,651	-0,606	0,202
İnsülin (mIU/L)	0,079	0,881	0,476	0,340	0,155	0,769	-0,318	0,540	-0,846	**0,034***
D2R (ng/L)	0,731	0,099	-0,294	0,572	0,185	0,725	-0,715	0,175	-0,130	0,806

*p<0.05

Ratların yoksunluk dönemi enerji alım miktarları ile leptin, insülin ve D2R parametrelerinin ilişkisi Çizelge 4.16'da verilmiştir. Grupların enerji alım miktarlarıyla leptin, insülin ve D2R düzeyinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.16. Ratların yoksunluk dönemi enerji alım miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Biyokimyasal Parametreler	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Leptin (ng/ml)	0,326	0,528	0,724	0,103	-0,693	0,127	-0,334	0,518	-0,493	0,321
İnsülin (mIU/L)	0,306	0,556	0,649	0,163	-0,163	0,758	-0,221	0,673	-0,794	0,059
D2R (ng/L)	0,666	0,149	-0,674	0,142	-0,397	0,436	-0,757	0,138	0,020	0,971

Ratların yoksunluk dönemi karbonhidrat tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R parametrelerinin ilişkisi Çizelge 4.17'de verilmiştir. Grupların karbonhidrat tüketim miktarlarıyla leptin, insülin ve D2R düzeyinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Ratların yoksunluk dönemi karbonhidrat tüketim miktarları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Biyokimyasal Parametreler	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Leptin (ng/ml)	0,326	0,528	0,724	0,103	-0,672	0,144	-0,326	0,529	-0,504	0,308
İnsülin (mIU/L)	0,306	0,556	0,649	0,163	-0,152	0,774	-0,230	0,661	-0,800	0,056
D2R (ng/L)	0,666	0,149	-0,674	0,142	-0,379	0,459	-0,754	0,141	0,005	0,992

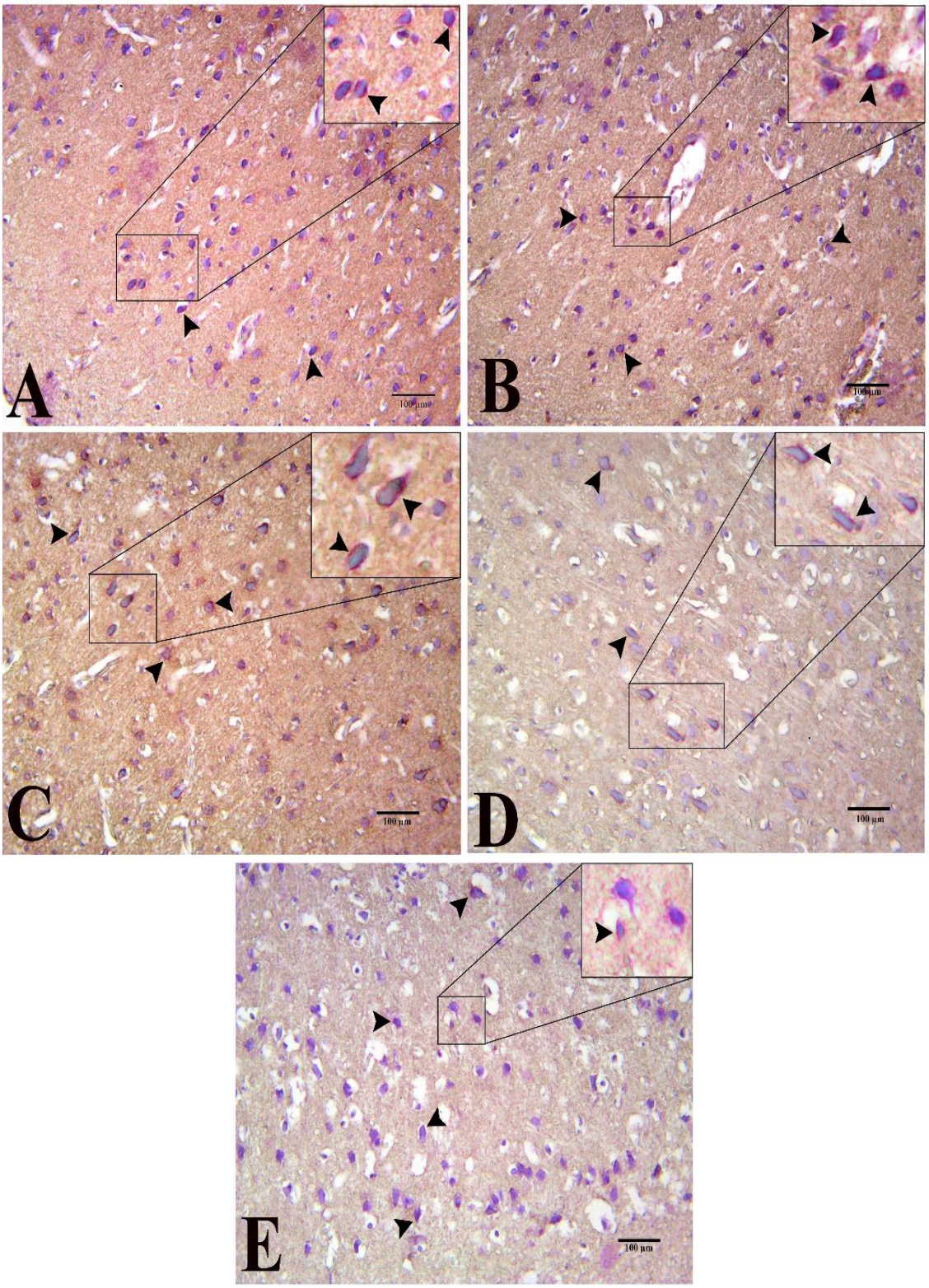
Ratların yoksunluk dönemi son ağırlıkları ile leptin, insülin ve D2R parametrelerinin ilişkisi Çizelge 4.18'de verilmiştir. Grupların son ağırlıkları ile leptin, insülin ve D2R düzeyinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18. Ratların yoksunluk dönemi son ağırlıkları ile leptin, insülin ve D2R düzeyleri ilişkisi

	Kontrol Grubu		Sükrozsuz Grup		%5'lik Sükroz Grubu		%10'luk Sükroz Grubu		%20'lik Sükroz Grubu	
Biyokimyasal Parametreler	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Leptin (ng/ml)	-0,067	0,899	-0,194	0,713	-0,140	0,792	0,177	0,738	-0,401	0,431
İnsülin (mIU/L)	-0,628	0,182	-0,017	0,974	0,703	0,119	0,170	0,748	-0,039	0,942
D2R (ng/L)	0,099	0,853	-0,146	0,783	-0,622	0,188	-0,398	0,507	-0,004	0,994

4.1. İmmünohistokimyasal Bulgular

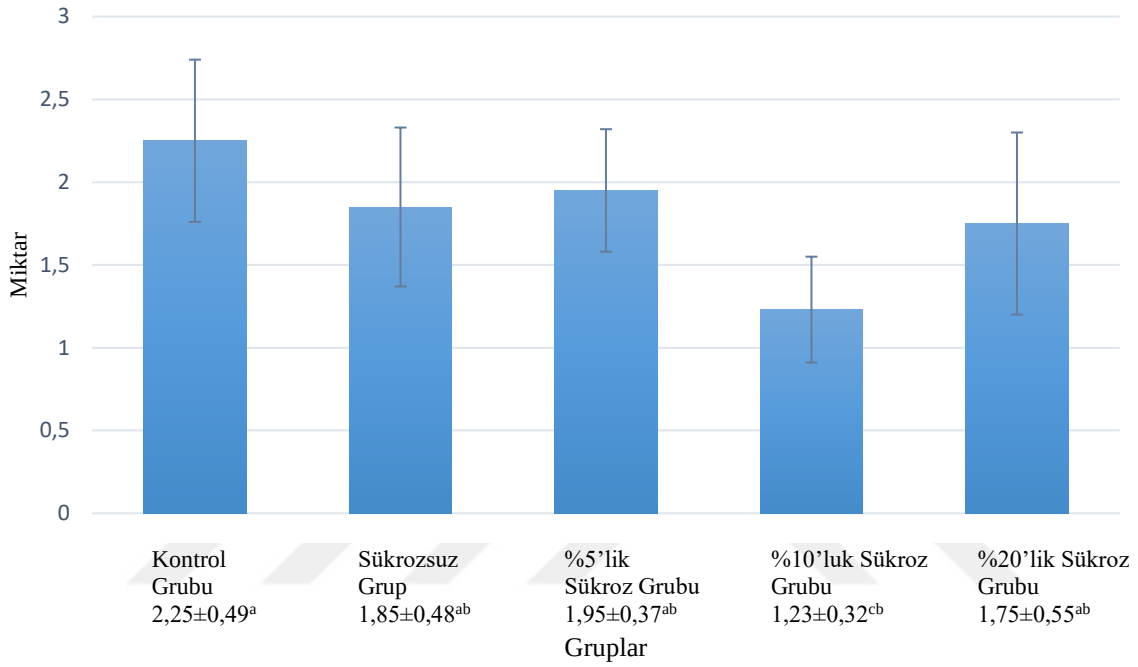
Beyin NAc bölgesinde D2R immünreaktivitesi indirektimmünohistokimyasal yöntemle belirlenmiştir. D2R pozitif boyanan nöron hücre zarlarında immünreaktivite kırmızı-pembe renkte izlenmiştir. Gruplara ait NAc D2R immünohistokimyasal boyaması bulguları resim 4.1.'de verilmiştir



A:Kontrol grubu, B:Sükrozsuz grup, C:%5'lik sükroz grubu D:%10'luk sükroz grubu, E:%20'lik sükroz grubu (ok başı; D2R immünreaktivitesi, büyütme: 200X, bar; 100 µm).

Resim 4.1. NAc D2R immünohistokimyasal boyaması

Ratların nükleus akumbens D2R immünreaktivitesi semikantitatif değerlendirmesi Şekil 4.2.'de verilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre bağımlı olan grupların D2R immünreaktivitesi daha düşük bulunmuştur. En düşük D2R immünreaktivitesine sahip grup %10'luk sükroz grubu, en yüksek ise kontrol grubu olarak bulunmuştur (Şekil 4.2.).

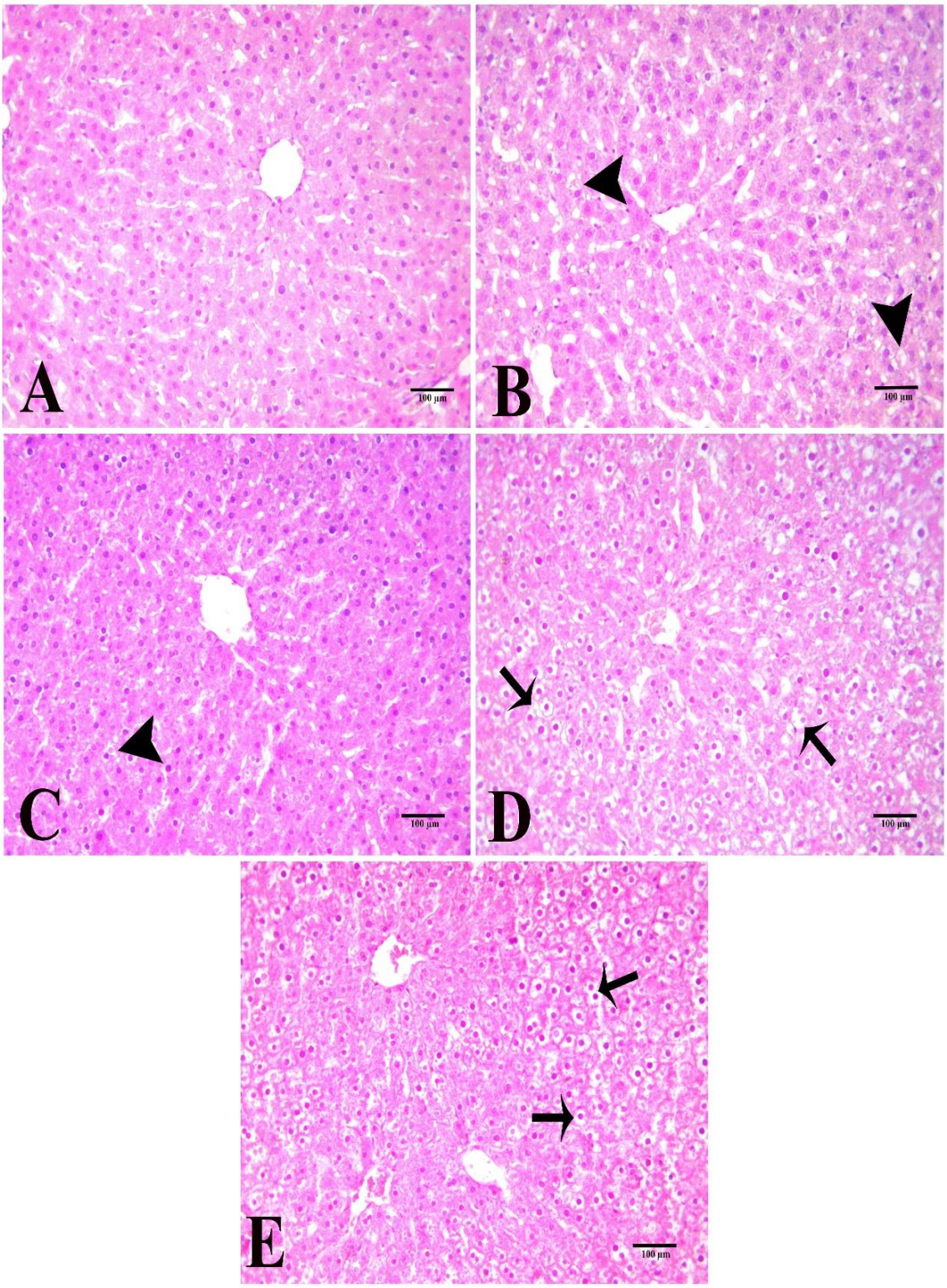


a-c farklı harfe sahip gruplar arası anlamlı ($p<0,05$) fark vardır.

Şekil 4.2. Nükleus Akumbens D2R immünreaktivitesi semikantitatif değerlendirmesi

4.2. Histolojik Bulgular

Kontrol grubu karaciğer parankimi normal görünümdeydi. Santral venlere doğru ışınsal olarak yerleşen hepatosit kordonları ve sinüzodilerin yapısında bir patoljiye rastlanmamıştır. Sükrozsuz grupta bazı hepatositlerde vakuol oluşumları izlenmiştir. Morfin uygulamasına ek olarak sükrozlu içecek tüketen %5'lik sükroz, %10'luk sükroz ve %20'lik sükroz gruplarında hepatoselüler şişme belirgin olarak izlenmiştir. %20'lik sükroz grubunda, %5'lik sükroz ve %10'luk sükroz grubuna kıyasla hepatoselüler şişme daha belirgin olarak izlenmiştir (Resim 4.2.).



A:Kontrol grubu, B:Sükrozsuz grup, C:%5'lik sükroz grubu D:%10'luk sükroz grubu, E:%20'lik sükroz grubu (ok başı; hepatositlerde vakuoler dejenerasyonlar, ok; hepatoselüler şişme, Hematoksilen-Eozin, Büyütme: 200X, bar; 100 µm).

Resim 4.2. Karaciğer doku yapısı Hematoksilen-Eozin boyama bulguları

5. TARTIŞMA

5.1. Ratların Yem, Sıvı, Enerji ve Karbonhidrat Alımlarının Değerlendirilmesi

Klinik çalışmalarda alkol ve madde bağımlısı bireylerin genellikle tek öğün tükettikleri, beslenme ve iştah durumunun bozuk olduğu görülmektedir. Bu bireylerin beslenme bilgisinde ve yemek hazırlama niteliklerinde yetersizlik, çevresel etkenler gibi birçok etkene bağlı olarak sağlıksız yeme alışkanlıklarına sahip olduğu görülmektedir [180-183]. Ayrıca madde bağımlılarının yağ, şeker gibi yüksek enerjili ögelerden zengin beslendiği meyve, sebze tüketimlerinin ise az olduğu bildirilmektedir [183].

Hayvan çalışmalarında bağımlılık döneminde beslenme davranışlarının değiştiği görülmektedir. Yapılan bir çalışmada 10 gün morfin uygulanan ratların salin uygulanan kontrol grubuna kıyasla son üç gün besin ve su tüketimlerinin daha düşük olduğu görülmüştür [184]. Başka bir çalışmada ratlar 24 saat aç bırakıldıktan sonra morfin uygulandığında ratların ad libitum yem ve su tüketiminin azaldığı görülmektedir [185, 186]. Verty ve arkadaşları [187] tarafından morfin uygulanan hayvanların 4 saat süreyle saatlik besin tüketimleri alınmıştır. Testin ilk 2 saati içinde besin tüketiminde büyük bir artış ve son 2 saatinde besin tüketiminde büyük bir düşüş bulunmuştur. Başka bir çalışmada yüksek dozlarda kronik morfin uygulanan hayvanlarda yem tüketim miktarında artış olduğu görülmektedir [188]. Bu çalışmada da morfin uygulaması döneminde kontrol grubunun yem tüketim miktarı diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Çizelge 4.1.). Bunun nedeni morfin uygulamasının yem tüketimini arttırmasıdır.

Sükroz tüketiminin yem ve su tüketimine etkileri bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı bir diyet uygulayan ve kısıtlı erişim ile sükrozlu su verilen fareler, sükrozlu su mevcut olduğu günlerde daha fazla miktarda yüksek yağlı diyet tüketmiştir ve bu durum tokluk sinyalindeki azalmanın hiperfajiyi kolaylaştırmış olabileceğini düşündürmüştür [189]. Bu çalışmada yoksunluk döneminde yem tüketim miktarı sükrozsuz grupta anlamlı olarak daha yüksek, %5'lik, %10'luk ve %20'lik gruplarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.1.). Bunun nedeni bu çalışmada farklı olarak ratlara kısıtlı bir erişim yerine sürekli ad libitum sükrozlu su verilmesi olabilir.

Langerman ve arkadaşlarının [190] yaptığı çalışmada ratların yoksunluk döneminin başında yem ve sıvı tüketim miktarında kontrol grubuna göre düşüş gözlemlense de zamanla ratların

hızlı bir şekilde morfin uygulanan dönemde tükettikleri seviyenin üstüne çıkarak yem ve sıvı tüketimlerini arttırdığı görülmektedir. Ratlara 8 gün morfin uygulaması (10 – 80 mg/kg) sonrasında 8 gün süreyle yoksunluk dönemi oluşturulmuştur. Morfin grubunun bağımlılık döneminde yem tüketimi ve enerji alımının kontrole göre daha düşük olduğu görülürken yoksunluk döneminin 2. gününden itibaren yem tüketimi ve enerji alımının bağımlılık dönemi seviyesinin üzerine çıktığı görülmüştür [191]. Bu çalışmada yoksunluk döneminde tüketilen yem miktarının morfin uygulama döneminde (2.hafta) tüketilen yem miktarına göre sükrozsuz grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu, %5'lik, %10'luk ve %20'lik gruplarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.1.). Bunun nedeni sükrozlu grupların sükrozlu içecek tüketimlerinin ratları yem tüketiminden uzaklaştırmasıdır.

Madde bağımlısı bireyler ile yapılan bir çalışmada bireylerin günlük diyet enerjisinin %30'unun eklenmiş şekerden geldiği ve şeker tüketimine eğilimlerinin olduğu bildirilmektedir [192]. Ratların madde arama davranşının değerlendirildiği bir deneysel araştırmada ratların yoksunluk döneminde sükrozlu su tüketiminin arttığı görülmektedir [193]. Bu çalışmada yoksunluk döneminde enerji alım miktarı kontrol grubunda sükrozsuz, %5'lik ve %10'luk sükroz gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p<0,05$) ancak %20'lik sükroz grubu ile benzer olduğu ($p>0,05$) saptanmıştır. Kontrol grubunun diğer gruplara kıyasla düşük enerji alımına sahip olmaları düşük yem tüketiminden ve ek sükrozlu içecek tüketmemesinden kaynaklanmaktadır. Ancak %20'lik grupta oluşan düşük enerji seviyesi yem tüketimin azalmasından ve sıvı tüketiminden gelen enerjinin yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır.

Morfin yoksunluğu döneminde lezzetli sıvı veya su tüketimi alan iki grup karşılaştırıldığında lezzetli sıvı alan grubun sıvı tüketim davranışında artış olduğu ancak su alan grubun sıvı tüketim davranışının etkilenmediği görülmektedir [194]. Bu çalışmada morfin uygulaması ve yoksunluk dönemi karşılaştırıldığında kontrol grubunda bir değişiklik olmazken, diğer gruplarda fark saptanmıştır ($p<0,05$). Yoksunluk döneminde sıvı tüketiminin literatüre benzer olarak %5'lik, %10'luk ve %20'lik sükroz gruplarında ve literatürden farklı olarak sükrozsuz grupta arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.2.). Sükrozsuz gruptaki sıvı tüketim miktarındaki artışın nedeni morfin uygulaması dozu, sıklığı, sıvı tüketimlerinin takip edildiği süre gibi metodolojik farklılıklardan kaynaklı olabilir. Bununla birlikte %5'lik sükroz grubu ve %10'luk sükroz grubunun yoksunluk döneminde tükettiği sıvı miktarının sükrozsuz grup ve %20'lik sükroz grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Sükroz alan grupların tükettiği sıvı miktarının daha fazla olmasının opiyat yoksunluğu yaşayan ratların tatlı çözeltileri tüketim

isteklerinde artış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir [195]. Uzun dönemde lezzetli besinlerin tüketimi sonucu açlık-tokluk fizyolojisinde ve ödül sisteminde adaptasyon gerçekleşmektedir [196]. Buna paralel olarak bu çalışmada %20'lik sükrozun diğer sükroz oranlarından daha düşük tüketilmesinin nedeni meydana gelen adaptasyonun sonucu olabilir.

Yoksunluk döneminde besin tüketimi çeşitli nedenlerden (besinlerin erişilebilirliği, yüksek-düşük enerjili, lezzetli-lezzetsiz olması vb.) dolayı değişmektedir. Morfin bağımlısı olan ratların yoksunluk döneminde yem tüketimlerini büyük ölçüde azalttığı, ancak %20'lik sükroz verilen grubun sükroz tüketimini azaltmadan devam ettirdiği görülmektedir [188]. Bu çalışmada da benzer şekilde %20'lik sükroz grubunun morfin uygulama dönemiyle karşılaştırıldığında yoksunluk döneminde sıvı tüketimini arttırdığı bulunmuştur (Çizelge 4.2.).

Araştırmacılar tıkanırcasına yeme davranışının fazla aktif olan opiyat reseptörü ile ilişkili olarak yemeğin neden olduğu aşırı zevk duyusundan kaynaklanabileceğini düşünmektedirler [197]. Bu çalışmada yoksunluk döneminde sükrozlu suya ilk eriştikleri 1 saatlik süre için tıkanırcasına yeme davranışı değerlendirilmiştir. Buna göre sükroza eriştikleri ilk 1 saatlik periyotta sükrozlu içecek tüketen grupların su tüketen gruplara göre daha fazla sıvı tükettiği görülmektedir (Şekil 4.1.). Bununla birlikte hem ilk 1 saatlik erişimde hem de yoksunluk döneminde en yüksek tüketilen oran olarak %10'luk sükroz grubu bulunmuştur (Çizelge 4.2. ve Şekil 4.1.). Bu bulgular literatürle örtüşmektedir. %10'luk sükroz çözeltisi ratlar için lezzetli olarak belirtilmiş ve bu nedenle en yüksek tüketim değerine sahip bulunmuştur [198].

Besin ödülünün etkilerinin incelenmesinde gazlı içeceklerde ve enerji içeceklerinde de benzer olan %10 oranı kullanılmaktadır [199]. Bununla birlikte ratlar için %10'luk sükroz çözeltisi lezzetli algılanmaktadır [198]. Bu çalışmada gruplara göre yoksunluk döneminde karbonhidrat alım miktarı en düşük kontrol grubunda (12,39±0,32 g), en yüksek ise %10'luk sükroz grubunda (18,77±0,94 g) bulunmuştur (Çizelge 4.4.). Bunun nedeni sıvı tüketimine paralel olarak yoksunluk dönemi en çok tüketilen karbonhidratlı içeceğin %10'luk sükroz olmasıdır.

5.2. Ratların Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Madde bağımlılığı döneminde bağımlılık şiddeti ile ilişkili olarak ağrılık kaybı görülebilmektedir. Bağımlı bireyler ile yapılan bir klinik çalışmada bireylerin %50,4'ünün son 6 ayda istemsiz olarak vücut ağırlığı kaybı yaşadığı görülmüştür [200]. Başka bir klinik çalışmada bağımlı bireylerin %13.2'sinin zayıf, %86.8'inin normal aralıkta olduğu

bildirilmiştir [180]. Morfinin vücut ağırlığı üzerine deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada morfin uygulanan yetişkin farelerde vücut ağırlığının yaklaşık %10 azaldığı, salinle tedavi edilen kontrol grubunda ise ağırlık değişimi olmadığı görülmektedir [57]. Lutz ve arkadaşlarının [201] yaptığı araştırmaya göre 5 gün süreyle günde 2 defa (20-100 mg/kg) morfin uygulaması yaparak bağımlılık oluşturulan farelerde kontrol grubuna göre ağırlık kaybı olduğu belirtilmektedir. Morfin uygulanan (2.5 mg/kg- 40 mg/kg) erkek sıçanlarda ilk 7 gün ağırlık artışı olmuştur. Bununla birlikte, morfinle tedavi edilen erkek sıçanların ağırlık kazanımı, salinle tedavi edilen kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Öte yandan, morfinle tedavi edilen dişi sıçanların, morfin uygulamasının tüm 10 günü boyunca ağırlık kazanmaya devam ettiği ve salinle tedavi edilen benzerlerinden önemli ölçüde daha fazla ağırlık kazandığı görülmüştür [202]. Yapılan bir çalışmada ratlara 8 gün morfin uygulaması (10 – 80 mg/kg) yapılmış ve bu dönemde kontrol grubunda morfin grubuna göre vücut ağırlığında anlamlı bir artış olduğu morfin grubunda ağırlık kaybı olmadığı görülmüştür [191]. Romero ve arkadaşlarının [203] yaptığı çalışmada morfin uygulanan adölesan erkek ratların salin uygulananlara göre ağırlık kazanımında kayıp olsa da ağırlık artışının devam ettiği saptanmıştır. Ayrıca dişi ratlarda ağırlık üzerine etkisi görülmemiştir. Bir başka çalışmada kontrol grubu ve artan dozlarda morfin uygulanan gruplarda (grup-2 (1-4 mg/kg), grup-3 (4-16 mg/kg) ve grup 4 (16-64 mg/kg)) ağırlık değişimleri gözlemlenmiştir. Buna göre infüzyon uygulanan 6 günün sonunda kontrol grubu en az, grup-2 (1-4 mg/kg) en yüksek ağırlık artışına sahipken sadece grup 4'te anlamlı bir ağırlık kaybı olduğu tespit edilmiştir [190]. Bu çalışmada ise son verilen çalışmalar ile benzer olarak morfin uygulanan grupların morfin uygulama döneminde ağırlık ortalamalarında artış bulunmuştur (Çizelge 4.5.). Ancak sükrozsuz grubun morfin uygulanan dönemdeki ağırlık kazanımı yoksunluk dönemindeki ağırlık kazanımına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Çizelge 4.6.). Bunun nedeninin morfinin ratlarda besin tüketimini azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Madde yoksunluk dönemi ile ilgili yapılan çalışmalarda bağımlılık şiddetine göre farklı sonuçlar görülmektedir. Bir çalışmada morfin uygulanan ratların 3 günlük yoksunluk döneminde ağırlık kaybı olduğu, salin uygulanan kontrol grubunda ise ağırlık artışı olduğu görülmektedir [204]. Morfinin cinsiyete göre farklılaşan etkileri üzerine yapılan bir araştırmada morfin uygulanan (2.5mg/kg-40 mg/kg) erkek ve dişi ratlarda yoksunluk döneminde ağırlık kaybının olduğu gözlemlenmiştir [202]. Yapılan başka bir çalışmada 5 gün süreyle 20 mg/kg dan 100 mg/kg'a kadar morfin uygulanarak farelerde bağımlılık oluşturulmuş ve bu sürede

morfin uygulanan ratlarda ağırlık kaybı olduğu bildirilmiştir. Sonrasında 4 haftalık yoksunluk döneminde morfin uygulanan ratların kontrol grubuna göre daha fazla ağırlık kazanarak kontrol grubu ile benzer ağırlığa ulaştığı ifade edilmektedir [201]. Bu çalışmada da benzer olarak sükrozsuz grupta yoksunluk döneminde morfin uygulaması dönemine göre anlamlı olarak daha yüksek bir ağırlık artışı bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.6.).

Sükroz tüketiminin yoksunluk döneminde ağırlık üzerine etkileri çözeltide sahip olduğu orana göre ve uygulandığı süreye göre farklı etkiler göstermektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda yüksek enerjili diyet uygulanan sıçanlar, enerji alımlarını hemen büyük ölçüde artırmış ve sonuç olarak vücut ağırlığında (özellikle yağ doku) artış olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte aynı diyet devam ettirildiğinde zamanla enerji alımının düştüğü ve ağırlık kazanım hızının yavaşladığı görülmüştür [205]. Bu nedenle ödül eksikliği durumu dikkate alındığında daha az ödüllendirici olan ödülün tüketiminin azalması beklenmektedir [206]. Obezite üzerine yapılan bir çalışmada %32'lik sükroz çözeltisi tüketen ratların vücut ağırlığı üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir [207]. Sükrozun ağırlık üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada 8 hafta boyunca %16'lık sükroz çözeltisi verilen farelerin vücut ağırlığı artışında azalma görülmüştür. Sekiz hafta sonunda sükroz solüsyonu tüketen farelerin, sadece içme suyu tüketen farelerden önemli ölçüde daha az ağırlık kazandığı bulunmuştur [208]. Bu çalışmada literatüre benzer olarak yoksunluk döneminde sükroz çözeltisi ile beslenen %5'lik ve %10'luk sükroz grubunun ağırlık ortalamasında artış olurken %20'lik sükroz grubunun ağırlık ortalamasında azalma olduğu olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.5.). Bunun nedeni %20'lik sükroz grubunda yüksek enerji ve tat değerine sahip bir beslenme modelinin uzun bir zaman uygulanması olabilir.

5.3. Ratların Psikoanalitik Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Madde kullanımından gönüllü veya zorunlu olarak uzun bir süre uzak durmak disfori, anksiyete, uykusuzluk, yorgunluk, mide bulantısı, kas ağrısı ve nöbetler dahil olmak üzere birçok olumsuz semptoma neden olabilmektedir [11]. Bireyi uyuşturucu bağımlılığına karşı duyarlı hale getiren birçok risk faktörü (cinsiyet, yaş, genetik vs.) bulunmakta ve bu faktörler arasında anksiyete ve depresyonun önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir [209]. Aynı zamanda opiyat bağımlılarında yaşam boyu anksiyete bozukluğu gelişimi riskinde artış olduğu görülmektedir [210].

Zorunlu yüzme testinde hayvanların hareketsiz kalma süresi davranışsal umutsuzluğa işarettir. Davranışsal umutsuzluk ise bir depresyon göstergesidir [169]. Literatürde opiyat yoksunluğu sırasında zorunlu yüzme testinde yetişkin sıçanların hareketsizliklerinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Ancak yoksunluğun değerlendirildiği gün, hayvanların yaşı ve metodolojik farklılıların sonuçları değiştirebildiği görülmektedir [201, 204, 211, 212]. Morfin uygulaması sonrası 4 haftalık yoksunluk dönemi ardından yapılan zorunlu yüzme testinde morfin uygulanan grubun salin uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha fazla hareketsiz kaldığı bildirilmektedir [201]. Opiyat yoksunluğunun davranışlar üzerine etkisini inceleyen yetişkin sıçanlarla yapılan bir çalışma disforik etkinin (zorunlu yüzme testi hareketsizliğinde artış) yoksunluğun 3. günü başladığını ve yoksunluğun 6. gününe kadar devam ettiğini göstermektedir [211]. Adölesan ve yetişkin farelerin yoksunluk dönemlerinin kıyaslandığı bir çalışmada yoksunluk döneminin 3. gününde olan adölesan ratların sağlıklı kontrol grubuna göre hareketsizlik süresinin daha düşük olduğu ancak yoksunluk döneminin 9. gününde hareketsizlik süresinde önemli bir artış olduğu bulunmuştur. Yetişkin farelerde ise kontrol grubuna göre yoksunluk döneminin 3. gününde hareketsizlik süresinde hiçbir farklılık olmadığı ancak 9. günde hareketsizlikte bir artış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada yoksunluğun psikolojik etkilerinin yaşa göre değişebileceği vurgulanmıştır [212]. Başka bir çalışmada salin uygulanan grup ile morfin uygulanan grup arasında zorunlu yüzme testi hareketsizlik süresinde anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir [203]. Bu çalışmada ise morfin uygulanan ratların kontrol grubuna göre daha fazla süre hareketsiz kaldığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bunun nedeninin morfin uygulanan grubun daha depresif olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yetişkin sıçanlarda morfin yoksunluk sendromu döneminde uygulanan yükseltilmiş artı labirent testi ile anksiyeteyle ilgili davranışların ilişkisi gösterilmiştir [55]. Yükseltilmiş artı labirent testi anksiyetenin değerlendirilmesi için kullanılan bir testtir. Deney hayvanının açık koldan kaçınıp kapalı kollarda zaman harcamasının anksiyete nedeniyle olduğu düşünülmektedir [213]. Ayrıca toplam kollara giriş sayısı genel aktiviteyi değerlendirmek için kullanılan bir parametredir [214]. Morfin uygulaması ile bağımlı hale getirilen ratların kontrol grubuna göre daha fazla açık kolda zaman harcadığı görülmektedir. Bu sonucun daha düşük anksiyete ve korku seviyesine işaret ettiği belirtilmektedir [215]. Ratlara yerleştirilen osmotik pompa ile bir hafta süreyle morfin uygulaması yapılan bir çalışmada ratların bağımlılık döneminde açık kolda geçirdiği sürede artış bulunmuş ancak yoksunluk döneminde artı labirent ölçümleri üzerinde kendiliğinden morfin yoksunluğunun anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Kendiliğinden yoksunluk geçiren hayvanların, morfin antagonisti ile oluşturulan yoksunluğun

dramatik davranışsal etkilerini göstermeyecekleri bildirilmektedir. Bununla birlikte artı labirent ve sosyal etkileşim testleri sırasında kaygıdaki artışlarla tutarlı bulguların olmamasının, yeterli düzeyde opiyat bağımlılığının olmamasına bağlanamayacağı bu durumun birçok faktörden kaynaklı olabileceği belirtilmektedir [204]. Bu çalışmada da benzer olarak kapalı kolda harcanan süre morfin uygulanan gruplarda daha düşük bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.7.). Bunun nedeninin morfin uygulanan grupların yoksunluk döneminde anksiyetelerinin fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan araştırmalar şeker tüketiminin anksiyete ve depresyon üzerine olumsuz etkileri olduğunu ancak uzun veya kısa süreli tüketimin etkilerinin farklılık oluşturduğunu göstermektedir [116, 216-218]. Sükrozla beslenmenin opiyat yoksunluğunun şiddetini azalttığı ifade edilmektedir. Yapılan bir çalışmada yoksunluk oluşturmadan 2 saat önce düşük konsantrasyonda (%10-15) verilen sükroz çözeltisinin yoksunluk şiddetini etkilemediği, ancak yüksek konsantrasyonda verilen %20-30 sükroz çözeltisinin anlamlı olarak skoru düşürdüğü belirtilmektedir. Çalışmada kısa süreli yüksek oranlı (%20-30) sükroz tüketiminin endojen opioid sistemini aktive edebileceği ve yoksunluk belirtilerini baskılayabileceği belirtilmektedir [217]. Tıkanırcasına şeker tüketme davranışı sonucu NAc kabuğunda DA salınımını uyardığı ve uzun süre şekerle beslenmenin depresyon semptomları ile ilişki olduğu bildirilmiştir [118]. Yapılan bir çalışmada morfin uygulamasının sonunda ratlara farklı oranlarda sükrozlu içecekler verilmiştir. Sonrasında morfin antagonisti uygulanarak yoksunluk oluşturulmuştur. Yoksunlukta meydana gelen davranışsal belirtilerin, daha yüksek dozlarda (%25-30) sükroz solüsyonu alan gruplarda daha çok düştüğü görülmektedir. Ancak bu araştırmada kısa süreli sükroz tüketiminin etkisi gözlemlenmiştir [218]. Bu çalışmada sükrozlu içecek tüketen grupların sükrozsuz gruba göre çok daha fazla hareketsiz kaldığı görülmektedir (Çizelge 4.7.). Yükseltilmiş artı labirent testinde ise kapalı kolda harcanan sürede %10'luk sükroz grubu diğer gruplara göre daha yüksek bir değere (273,43±31,79 s) sahip olup diğer gruplarla aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.7.). Bunun nedeni bu çalışmada en çok tercih edilen ve tüketilen sükroz içeceğinin %10'luk olması ve literatüre paralel olarak şeker tüketimi ile anksiyete artışı arasındaki ilişki olabilir.

Kısa sürede lezzetli ve karbonhidratrattan zengin beslenme anksiyeteyi azaltmakta iken kronik hale geldiğinde ekstraselüler DA seviyesini ve D2R seviyesini düşürdüğü için uzun süreli karbonhidrat tüketimi depresyon semptomları ile ilişkilendirilmiştir [217, 219]. Bu çalışmada benzer olarak sükroz alan gruplarda depresyon seviyesi yüksek bulunurken %10 luk sükroz

grubu en yüksek karbonhidrat tüketimine sahip ve en çok anksiyeteye sahip grup olarak bulunmuştur.

Tıkanırcasına yeme davranışı ödül merkezi ile ilişkisi olan bir durumdur. Tıkanırcasına şeker yemenin opiyat yoksunluğuna benzer belirtiler oluşturduğu görülmektedir [120]. Depresyon ve tıkanırcasına yeme davranışı arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır [220]. Ancak tek başına besinlerin hedonik etkileri göz önünde bulundurulduğunda tıkanırcasına yeme davranışının patolojik sınırları net değildir [117]. Bu çalışmada literatüre paralel olarak sükroz tüketen gruplarda ilk 1 saat tıkanırcasına yeme davranışı ve depresyon seviyesi sükrozsuz gruba göre daha fazla bulunmuştur (Şekil 4.1. ve Çizelge 4.7.).

5.4. Ratların Leptin ve İnsülin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Opiyat kullanımı ile dolaşımdaki leptin ve insülin konsantrasyonları etkilenmektedir [191]. İnsülin ve leptin reseptörleri beyinde bulunan ventral tegmental bölgedeki dopaminerjik nöronlarda bulunmaktadır [221]. Bir opiyat olan eroin kullanımı ile artmış bazal insülin seviyesi ve insülin yanıtında gecikme arasında pozitif ilişki olduğu görülmektedir [222]. Morfinin insülin aktivitesinde bir etkisinin olmadığı ancak mu-reseptörü agonistlerinin gastrik motiliteyi yavaşlatarak ve glukoz emilimini geciktirerek gecikmiş insülin yanıtına neden olabileceği düşünülmektedir [223]. Ratlara 8 gün morfin uygulaması (10 – 80 mg/kg) sonrasında 8 gün süreyle yoksunluk dönemi oluşturularak bulguları incelenmiştir. Plazma leptin ve insülin konsantrasyonları, morfin ile tedavi edilen sıçanlarda, son morfin enjeksiyonundan 12 saat sonra azaldığı, ancak 8 gün sonra yapılan ölçümde anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür [191]. Başka bir çalışmada da 8 günlük yoksunluğun sonunda leptin ve insülin seviyesinde kontrol grubuna göre fark olmadığı görülmektedir [224]. Bu çalışmada leptin ve insülin seviyesinde morfin uygulanan sükrozsuz grup ile salin uygulanan kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çizelge 4.13). Bunun nedeni literatüre paralel olarak yoksunluk döneminin 8. gününde numunelerin alınması ve morfinin leptin ve insülin üzerindeki etkisinin ilk günlerden sonra kaybolmasından kaynaklı olabilir.

Leptin ve insülin seviyesi sükroz tüketimi dahil olmak üzere birçok faktörden (besin alımı, cinsiyet, yaş vs.) etkilenebilmektedir [149, 225]. Tatlı veya lezzetli tat tercihinin indüklenmesi ile opiyat reseptörü aktivasyonu ilişkilidir. Tatlı yiyeceklerin tercih edilmesi aynı zamanda insülin direncine bağlı olarak hiperglisemi, ağırlık kazanımı, diş çürükleri gibi sonuçlara neden

olmaktadır [226]. Yapılan bir çalışmada sükrozlu içecek tüketimi olan ratlarda 1 hafta sonra bakılan plazma insülin konsantrasyonlarında gruplar arasında hiçbir fark görülmemiştir. Ancak 5 hafta sonra, %30 sükrozlu içecek alan ratlarda plazma insülin konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte ratların %30'luk sükroz çözeltisini tükettikleri ilk hafta sonunda plazma leptin seviyesi değişmemiştir [225]. Bu çalışmada da benzer olarak 1 haftalık sükroz tüketimi sonucu insülin seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak %20'lik sükroz grubunda leptin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.13). Bunun nedeni yoksunluk döneminin etkisiyle daha fazla miktarda %20'lik sükroz çözeltisi tüketilmesi ve ratlarda leptin direncinin gelişmesi olabilir.

Leptin seviyesinin düşük olması ile depresyon semptomları arasında pozitif ilişki olduğu görülmektedir [153, 155]. Ancak litertürde bu sonuçlarla çelişen farklı çalışmalar da bulunmaktadır. Cao ve arkadaşlarının [157] yaptığı geniş çaplı bir metaanaliz çalışmasında depresyonu olan gruplarla kontrol grupları arasında leptin seviyelerinde hiçbir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Klinik bir çalışmada leptin ile hem depresyon hem de anksiyete semptomlarının şiddeti arasında negatif ilişkiler bulunmuştur [227]. Bu çalışmada en yüksek leptin seviyesi %20'lik sükroz grubunda tespit edilse de zorunlu yüzme testi hareketsiz kalma süresinde ve kapalı kolda harcanan sürede önemli bir azalma bulunmamıştır (Çizelge 4.7. ve Çizelge 4.13.). Bu nedeninin metadolojik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Leptin besin alımını etkileyebilmektedir ve mezolimbik dopaminerjik sistem aracılığıyla besin ödüllendirmesi süreciyle ilgili bir hormondur [146-148]. Ratlarda yapılan bir çalışmada leptinin intracerebroventrikular enjeksiyonu ile sükroz tüketiminin azaldığı görülmektedir [228]. Bu çalışmada benzer olarak %20'lik sükroz grubunun en yüksek leptin seviyesine ve en düşük sükroz tüketim miktarına sahip olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.2. ve Çizelge 4.13).

Beyindeki insülin direnci, mitokondriyal ve dopaminerjik işlev bozukluğunu indükleyerek anksiyete ve depresif davranışlara yol açar, bu da merkezi insülin direnci ile davranış bozuklukları arasında potansiyel bir moleküler bağlantı olduğunu göstermektedir [229]. Bu çalışmada insülin düzeyi en düşük kontrol grubunda olup diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.13). Literatürden farklı olarak %20'lik sükroz grubunda insülin düzeyi ile yoksunluk dönemi sıvı tüketim miktarı arasında zıt ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r= -0,846$, $p<0,05$) (Çizelge 4.15). Bunun nedeninin ratların

sakrifikasyondan önce yem ve su tüketimlerinin sınırlandırılmaması ve çalışmada tokluk insülin değerinin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Leptin sekresyonu vücut ağırlığının ötesinde vücut yağ kütlesi ve adiposit boyutuna göre değişmektedir [230]. Bu çalışmada grupların ağırlıkları ile leptin seviyeleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (Çizelge 4.18). Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü ortalama 30 dakikadır ve öğünlerden 2-3 saat sonra salınmaktadır [231]. Bu çalışmada ratların sakrifikasyondan önce yem ve su tüketimlerinin sınırlandırılmaması, çalışmada tokluk leptin değerinin kullanılmasından ve ratların tokluk düzeyinin değişebilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.5. Dopamin 2 Reseptör Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dopamin 2 reseptörü beyin ödül sisteminde önemli görevlere sahip ve ödül eksikliği durumundan sorumlu olan bir reseptördür [91]. Bu nedenle hem bağımlılık yapıcı maddelerden hem de besin tüketiminden etkilenebilmektedir. Bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı veya lezzetli besinlerin tüketimi kronik hale geldiğinde ekstraselüler DA seviyesi ve D2R seviyesi düşmektedir. Bunun sonucunda daha fazla madde kullanımı veya lezzetli besin tüketimi gerçekleşmektedir [219]. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada kronik madde kullanımı sonucu oluşan D2R aşağı regülasyonu durumunun detoksifikasyon (Tedavi) sonrası tekrar eski haline gelmesinin uzaması durumu ile yüksek nüks riski arasında pozitif ilişki bulunmaktadır [232]. Başka bir çalışmada azalmış DA-D2R bağlanması, kokainin kötüye kullanımına karşı hassasiyeti artırmakta ve bunun aynı zamanda kokaine maruz kalmanın bir etkisi olduğu ve bu durumun uyuşturucu kullanımının sürdürülmesine katkıda bulunduğu bildirilmektedir [233]. Bu çalışmada da literatüre benzer olarak kontrol grubuna göre morfin uygulanan sükrozsuz grubun beyin D2R seviyesi düşük çıkmıştır. Bununla birlikte beyin ve NAc D2R seviyesi en düşük %10'luk sükroz grubunda bulunmuştur (Çizelge 4.7. ve Şekil 4.2.).

Uyuşturucu maddeler DA salınımını arttırmaktadır ve NAc'da DA salınımının artması uyuşturucu maddelerin kullanımı için pozitif pekiştireç işlevi görmektedir [72]. NAc'da bulunan D2R yüksekliğinin opiyat yoksunluğunun somatik belirtilerini önlediği görülmektedir. Diğer taraftan D2R bloke edilmesinin somatik yoksunluk semptomlarına yol açtığı bildirilmektedir [86]. Madde bağımlıları yoksunluk sonucu oluşan olumsuz semptomlardan kaçınmak için madde kullanımını sürdürmektedir [234].Yoksunluk semptomlarından biri olan

depresyonun incelendiği bir hayvan çalışmasında zorunlu yüzme testinde hareketsizlik süresinin dopaminerjik agonistler tarafından azaldığı ve DA antagonist tedavisi ile arttırıldığı görülmektedir [235]. Başka bir çalışmada opiyat uygulmasının bitirilmesini takiben DA salınımındaki azalmalar DA agonisti olan selegilin ile tedavi edilmiştir. Dopamin agonistinin opiyat yoksunluğu çeken ratlarda, stres kaynaklı görülen hareketsizlikte değişiklikleri ve ortaya çıkan presinaptik dopaminerjik fonksiyon eksikliklerini önleyebildiği bildirilmektedir [204]. Bu çalışmada dopaminerjik agonist etkiye sahip sükroz çözeltileri tüketen gruplarda hareketsizlik süresi (depresyon göstergesi) sükroz tüketmeyen gruba göre yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.7). Bu durumun nedeni sükroz tüketiminin anlık ve uzun süreli etkilerinin farklı olmasından kaynaklı olabilir [217, 219].

Lezzetli besin tüketimi ile D2R arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmaktadır [219]. Kafetarya diyeti (sosis, çikolata vs. besinlerden oluşan) uygulanan ratlarda D2R seviyesinde azalma ve kompulsif besin yeme ve arama davranışının geliştiği görülmektedir [92]. Colantuoni ve arkadaşlarının [121] yaptığı çalışmada %25 glikoz çözeltisi tüketen ratların D2R seviyesinin NAc çekirdek ve kabuk kısmında azaldığı görülmektedir. Yalnızca besin sınırlaması ile beslenen sıçanlara kıyasla sükroz ve yemine aralıklı erişimi olan sıçanların NAc'ında D2R bağlanmasında bir azalma bildirmişlerdir [131]. Aralıklı şeker ve yiyecek erişimi olan sıçanlarda NAc'da azalmış D2R mRNA'sına sahiptir [130]. Bu çalışmada hem en düşük beyin D2R ifadesi hem de en yüksek tıkanırcasına yeme davranışı %10'luk sükroz grubunda bulunmuştur (Şekil 4.1., Şekil 4.2. ve Çizelge 4.13.). Ayrıca bu çalışmada %10'luk sükroz çözeltisinin hem beyin dokusunda hem NAc'da D2R seviyesini azalttığı görülmektedir (Şekil 4.2. ve Çizelge 4.13.). Bunun nedeni uzun süre lezzetli besin tüketiminin DA ve D2R seviyesini azaltmasından kaynaklanmaktadır.

Ratlarda besin kısıtlamasının ve ağırlık kaybının NAc DA seviyesini azalttığı görülmüştür. Düşük kilolu ratlarda NAc'daki hücre dışı DA seviyesi kontrol grubunun önemli ölçüde altında olduğu bildirilmiştir [140]. Yapılan bir çalışmada obez ratlar ile zayıf ratların D2R karşılaştırılması yapılmıştır. Ratların ağırlıkları ile D2R seviyeleri arasında zıt bir ilişki bulunmuştur [236]. Obez bireylerde D2R seviyesinin daha düşük olduğu belirtilmektedir [237]. Bu çalışmada ratların ağırlıkları ile D2R seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Çizelge 4.18.). Bunun nedeninin bu çalışmada ratlara DA seviyesini etkileyen morfin ve sükroz çözeltisi verilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tat duyusu inaktif hale getirilen farelerde yapılan bir çalışmada besinin lezzeti dışında kendisinin de DA seviyelerini arttırdığını göstermiştir. Çalışmaya göre NAc DA düzeylerinin sükroz tüketimi ile arttığı ancak sükraloz tüketimi ile artmadığı görülmektedir. Besinlerin lezzetliliği ve hedonik değeri besin alımında merkezi rol oynamaktadır. Bununla birlikte, sindirim sonrası etkiler ve bu tür mekanizmaların nörobiyolojik temelleri tam olarak anlaşılmamış olsa da, lezzetten bağımsız olarak gıda tercihlerini etkileyebildiği ifade edilmektedir [238]. Bu çalışmada yoksunluk döneminin ilk 1 saatlik erişimde %5'lik sükroz içeceğine göre yüksek tüketimi olan %20'lik sükroz içeceğinin yoksunluk döneminde en az tüketilen içecek olması durumu, lezzeten bağımsız olarak yüksek tatlılık derecesine uzun süreli maruziyetin hedonik değeri zayıflattığını düşündürmektedir.

5.6. Karaciğer Histolojisinin Değerlendirmesi

Morfinin yüksek dozlarda kronik kullanımı karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer gibi hayati organlarda hasarlara neden olabilmektedir [239]. Morfin (6 gün boyunca 10-50 mg/kg) uygulanan grubun kontrol grubuna göre hepatositlerinde hafif dejenerasyon gözlemlenmiştir [240]. Bu çalışmada kontrol grubu ile sükrozsuz grubun hepatositlerinin karşılaştırılmasında ise sükrozsuz grupta bazı hepatositlerde vakuol oluşumları izlenmiştir (Resim 4.2.). Hasarın şiddeti kullanılan morfin dozuna bağlı olarak artabilmektedir.

Karaciğerde metabolize olan bir besin olarak şekerin sindirimi hepatosit sayısında azalma, hepatosit boyutunda artış, hepatosit balonlaşması gibi karaciğer dokusu hasarının göstergesi olan belirtilere yol açabilmektedir [241]. Ratlarda yapılan bir çalışmada 6 ay boyunca %40'lık sükroz çözeltisi tüketiminin karaciğer üzerindeki etkileri incelenmiş ve histoloji değerlendirmesinde vakuolar izler ile artmış fibrotik doku bulunmuştur. Bununla birlikte sükroz grubunda kontrol grubuna göre hepatosit boyutu artarken hepatosit sayısının daha düşük olduğu görülmektedir. Sükroz grubu hepatositleri daha yüksek hepatosit şişmesi ve vakuolizasyonu göstermiştir [242]. Bu çalışmada literatüre benzer şekilde morfin uygulamasına ek sükrozlu içecek tüketen %5'lik sükroz, %10'luk sükroz ve %20'lik sükroz gruplarında hepatoselüler şişme sükrozsuz gruba kıyasla belirgin olarak izlenmiştir. %20'lik sükroz grubunda, %5'lik sükroz ve %10'luk sükroz grubuna kıyasla hepatoselüler şişme daha şiddetli olarak izlenmiştir (Resim 4.2.). Bunun nedeni literatüre benzer olarak yüksek sükroz oranı tüketiminin karaciğer yağlanması ve hepatoselüler vakuolizasyonu arttırması olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Morfin bağımlılığı oluşturulan sıçanlarda, yoksunluk döneminde sükroz tüketimi ile serum insülin ve leptin seviyesi, beyin D2 reseptörü ifadesi, yem tüketimi ve anksiyete-depresyon bulguları arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen veriler aşağıda özetlenmiştir:

- Yoksunluk döneminde yem tüketim miktarının sükrozsuz grupta arttığı, sükroz alan gruplarda azaldığı bulunmuştur ($p<0,05$).
- Yoksunluk döneminde sıvı tüketim miktarının kontrol grubunda diğer gruplara göre düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).
- %5'lik sükroz grubu ve %10'luk sükroz grubunun yoksunluk döneminde tükettiği sıvı miktarının ise sükrozsuz ve %20'lik sükroz grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).
- Yoksunluk döneminde ratların vücut ağırlığının %20'lik sükroz grubunda azalırken ($p<0,05$) diğer gruplarda arttığı bulunmuştur.
- Yoksunluk döneminde ratların ilk sükroza erişiminde kontrol grubuna göre daha fazla %10'luk sükroz grubunun sıvı tükettiği görülmüştür ($p<0,05$).
- Davranış testlerinde sükroz tüketen grupların anksiyete ve depresyon seviyesinin sükrozsuz gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür ($p>0,05$).
- Gruplar arasında %10'luk sükroz grubunun anksiyete seviyesinin en fazla olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$).
- Gruplar arasında insülin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Gruplar arasında beyin D2R düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Leptin düzeyinin %20'lik sükroz grubunda %10'luk sükroz ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).
- NAc D2R immünoreaktivitesi kontrol grubuna göre en düşük %10'luk grupta bulunmuştur ($p<0,05$).
- Karaciğer histopatolojik incelemesinde %20'lik sükroz grubunda hepatoselüler şişme daha belirgin biçimde izlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları kapsamında öneriler şunlardır;

- Daha sonra yapılacak çalışmalar için leptin, insülin parametrelerine yoksunluk döneminin hem başlangıcında hem sonunda bakılması morfinin etkilerini görmek ve kıyaslamak için daha faydalı olacaktır.
- Gelecekte bu konuda çalışma yapacak olan araştırmacılara hem morfin dozunu hem de infüzyon sıklığını farklılaştırarak deneysel çalışmalarını yürütmeleri önerilebilir.
- Madde bağımlıları yoksunluk dönemlerinde özellikle şekerli içeceklerin ve besinlerin tüketimini önemli oranda arttırmaktadır. Bu çalışmada madde yoksunluk döneminde şeker tüketiminin anksiyete ve depresyon seviyesini olumsuz etkilediği görülmektedir. Özellikle tüketilmesi yüksek haz veren hazır şekerli içeceklerin (%10 sükrozlu içecek) uzun süreli tüketiminin anksiyete, depresyon seviyesinde artışa ve beyin ödül merkezi ile ilişkili olan beyin D2R seviyesinde azalmaya neden olduğu görülmektedir. Bu durum yoksunluk döneminde yeniden madde kullanım riskini arttıran bir faktördür. Bu nedenle yoksunluk döneminde şekerli içeceklerin tüketimine dikkat edilmesi önemlidir.
- Madde yoksunluğu döneminde tüketilen şekerli içeceklerin ve besinlerin beyin ödül sistemi, anksiyete ve depresyon seviyesi ile olan ilişkisi hakkında daha aydınlatıcı yorumlar yapılabilmesi için hayvan deneyleri çalışmalarının klinik çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. National Institute on Drug Abuse (2018). *How to find what you need to know about drug abuse and addiction*, USA: The National Institute on Drug Abuse, 1-5.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2012). *Madde bağımlılığı tanı ve tedavi el klavuzu,* Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 62-64.
3. UNODC. (2021). *World Drug Report*. United Nations: Office on Drugs and Crime, 40-100.
4. Watts, M. (2011). *Nutrition and Addiction*. Brighton: Pavilion Publishing, 1-208.
5. Schulte, E. M., Avena, N. M. and Gearhardt, A. N. (2015). Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. *PloS One*, 10(2), 2-18.
6. Cooper, J. M. (2006). In optimising sweet taste in foods. In W. J. Spillane (Ed.), *In optimising sweet taste in foods*. USA. Woodhead Publishing, pp. 135-152.
7. USDA. (2018). *Sugar: World markets and trade.* United States: Department of Agriculture, 1-9.
8. DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H. and Wilson, W. L. (2018). Sugar addiction: is it real? A narrative review. *British Journal of Sports Medicine*, 52(14), 910-913.
9. Dileone, R. J., Taylor, J. R. and Picciotto, M. R. (2012). The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. *Nature Neuroscience*, 15(10), 1330.
10. Ayano, G. (2016). Dopamine: receptors, functions, synthesis, pathways, locations and mental disorders: review of literatures. *Journal of Mental Disorders and Treatment*, 2(120), 2.
11. Köroğlu, E. (2013). *DSM-5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı*. (Beşinci Baskı), Ankara: HYB, 22-130.
12. Kayaalp, S. O. ve Uzbay, T. (2005). *Tıbbi farmakoloji*. Ankara: Hacettepe Taş Yayınları. 819-822.
13. Uzbay, T. (2017). *Görünmeyen Beyin*. (Birinci Baskı). İstanbul: Destek Yayınları, 47-319.
14. Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A. and Petry, N. M. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834-851.
15. Avrupa Uyşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi. (2019). *Avrupa Uyuşturucu Raporu Eğilimler ve Gelişmeler*. Lüksemburg: Avrupa Toplulukları Resmi Yayınlar Bürosu, 11-90.
16. EMCDDA. (2019). *The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. "Turkey, Country Drug Report 2019".* Turkey: Turkish Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 1-22.

17. TUBİM. (2019). *Türkiye Uyuşturucu Raporu*. Ankara: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi, 77-98.

18. Atar, A. Ö., Yalçın, Ö., Uygun, E., Demirci, A. Ç. ve Erdoğan, A. (2016). Madde Kullanım Bozukluğu Olan Ergenlerde Aile İşlevlerinin, Çift Uyumunun ve Anne Baba Tutumunun Değerlendirilmesi. *Noro-Psikiyatri Arşivi*, 53(1), 38.

19. Yalçın, M., Eşsizoğlu, A., Akkoç, H., Yaşan, A. ve Gürgen, F. (2009). Dicle Üniversitesi öğrencilerinde madde kullanımını belirleyen risk faktörleri. *Klinik Psikiyatri*, 12, 125-133.

20. Taşçı, E., Atan, Ş. Ü., Durmaz, N., Erkuş, H. ve Sevil, Ü. (2005). Kız meslek lisesi öğrencilerinin madde kullanma durumları. *Bağımlılık Dergisi*, 6(3), 122-128.

21. Harrison, P. A. and Asche, S. E. (2001). Adolescent treatment for substance use disorders: Outcomes and outcome predictors. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse*, 11(2), 1-17.

22. Burak, M., Söyiler, V. ve Pehlivan, E. (2020). Adölesanlarda sigara içme ve madde kullanma prevalansı. *Bağımlılık Dergisi*, 21(1), 64-71.

23. İlhan, M. N., Arıkan, Z., Kotan, Z., Tunçoğlu, T., Pınarcı, M., Taşdemir, A. ve Koçak, N. (2016). Prevalence and socio-demographic determinants of tobacco, alcohol, substance use and drug misuse in general population in Turkey. *Archives of Neuropsychiatry*, 53(3), 205.

24. Yaşan, A. ve Gürgen, F. (2004). Güneydoğu Anadolu Bölgesinde ergenlerde uçucu madde kullanım özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, 5(2), 28-34.

25. Gümüş, İ., Kurt, M., Ermurat, D. G. ve Feyatörbay, E. (2011). Lise öğrencilerinin madde bağımlılığı konusunda bilgi, tutum ve davranış düzeylerinin belirlenmesi: Erzurum ili örneği. *Ekev Akademi Dergisi*, 15(48), 321-334.

26. Yüncü, Z., Başay, B. K., Özbaran, B., Aydın, C. ve Tamar, M. (2008). Madde kullanım bozukluğu olan ergenlerde HBV: Yaygınlık, riskler, aşılama. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 9(4), 208-216.

27. Vaughan, E. L., Gassman, R. A., Jun, M. C. and S.D. Martinez, B. J. (2015). Gender differences in risk and protective factors for alcohol use and substance use problems among Hispanic adolescents. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse*, 24(5), 243-254.

28. Işıklı, S. ve Irak, M. (2002). Türkiye'de madde kullanımı ve bağımlılığı profili araştırması: 2002 yılı madde kullanımı geniş alan araştırması. *Nihai rapor*. Türk Psikologlar Derneği, 55-65.

29. Ögel, K., Taner, S. ve Eke, C. Y. (2006). Onuncu sınıf öğrencileri arasında tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığı: İstanbul örneklemi. *Bağımlılık Dergisi*, 7(1), 18-23.

30. Karaağaç, H., Usta, Z.E, Usta, A., Yarmalı, M. G. ve Gödekmerdan, A. (2017). Retrospective analysis of sociodemographic characteristics of inpatients at Kayseri Research and Training Hospital AMATEM Clinic. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 30(3), 251.

31. Kurupınar, A. ve Erdamar, G. (2014). Ortaöğretim öğrencilerinde görülen madde bağımlılığı alışkanlığı ve yaygınlığı: Bartın ili örneği. *Sosyal Bilimler Dergisi*, 16(1), 65-84.

32. Ulukoca, N., Gökgöz, Ş. ve Karakoç, A. (2013). Kırklareli üniversitesi öğrencileri arasında sigara, alkol ve madde kullanım sıklığı. *Fırat Tıp Dergisi*, 18(4), 230-234.

33. Nebioğlu, M., Yalnız, H. ve Geçici, Ö. (2013). Opiyat bağımlılarında diğer maddelerin kullanımı ve sosyodemografik özellikler ile ilişkisi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12(1), 35-42.

34. Altıntoprak, A., Akgür, A., Kitapçıoğlu, G., Yüncü, Z. ve Coşkunol, H. (2014). Denetimli serbestlik olgularının retrospektif analizi: Sosyodemografik özellikler, bireysel ve ailesel bağımlılık ve suç öyküleri ile tedavi yanıtları. *Bağımlılık Dergisi*, 15(1), 1-9.

35. Öztürk, Y. E., Kırlıoğlu, M. ve Kıraç, R. (2016). Alkol ve madde bağımlılığında risk faktörleri. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 18(2), 97-118.

36. Resmi Gazete. (1996). *Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun.* 7/11/1996, Tarih ve 4207 Sayılı, Sağlık Bakanlığı, Ankara.

37. Tyler, K. A., Handema, R., Schmitz, R. M., Phiri, F., Kuyper, K. S. and Wood, C. (2016). Multi-Level risk and protective factors for substance use among Zambian street youth. *Substance Use and Misuse*, 51(7), 922-931.

38. Hayatbakhsh, M. R., Mcgee, T. R., Bor, W., Najman, J. M., Jamrozik, K., and Mamun, A. A. (2008). Child and adolescent externalizing behavior and cannabis use disorders in early adulthood: an Australian prospective birth cohort study. *Addictive Behaviors*, 33(3), 422-438.

39. Eker, F., Akkuş, D. ve Kapısız, Ö. (2013). Ergenler İçin Madde Bağımlılığından Korunma Öz-Yeterlik Ölçeği'nin Geliştirilmesi ve Psikometrik Değerlendirilmesi. *Journal of Psychiatric Nursing* 4(1). 7-12

40. Uzun, S. ve Kelleci, M. (2018). Substance abuse in high school students: their self-efficacy to avoid substance abuse and related factors. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 31(4), 356.

41. Özbay, Y., Aydoğan, D. ve Eşici, H. (2016). Risk altındaki suça bulaşmış çocuk ve ergenler: Suça ilişkin nedenler ve politika önerileri. *Gençlik Araştırmaları Dergisi*, 4(9), 65-98.

42. Koca, B., ve Oğuzöncül, A. F. (2015). İnönü Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu öğrencilerinin sigara, alkol, madde kullanımı, madde kullanımına etki eden etmenler ve aileden aldıkları sosyal desteğin etkisi. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 4(2), 4-13.

43. Uzbay, İ. T. (2015). *Madde bağımlılığı: Tüm boyutlarıyla bağımlılık ve bağımlılık yapan maddeler* (Birinci Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 125-374.

44. Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M. and Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 11(2), pp.133.

45. Hussain, M. S., Fareed, S., Saba Ansari, M., Rahman, A., Ahmad, I. Z., and Saeed, M. (2012). Current approaches toward production of secondary plant metabolites. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(1), 10.

46. Rook, E. J., Huitema, A. D., Brink, W., Ree, J. M. and Beijnen, J. H. (2006). Population pharmacokinetics of heroin and its major metabolites. *Clinical Pharmacokinetics*, 45(4), 401-417.

47. De Vries, T. J. and Shippenberg, T. S. (2002). Neural systems underlying opiate addiction. *Journal of Neuroscience*, 22(9), 3321-3325.

48. Koob, G. F. and Moal, M. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278(5335), 52-58.

49. Schulteis, G., Yackey, M., Risbrough, V. And Koob, G. F. (1998). Anxiogenic-like effects of spontaneous and naloxone-precipitated opiate withdrawal in the elevated plus-maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 60(3), 727-731.

50. Solak, I., Yıldırım, D. İ., Gümüş, F., Eren, İ. ve Eryılmaz, M. A. (2018). Effects of depression and anxiety scores on smoking cessation treatment. *Konuralp Tıp Dergisi*, 10(2), 128-133.

51. Wittchen, H. U., Kessler, R., Pfister, H., Höfler, M. and Lieb, R. (2000). Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102, 14-23.

52. WHO. (2010). *International Classification of Diseases 10*, USA: WHO. 10-198

53. Martins, S. S., Fenton, M. C., Keyes, K. M., Blanco, C., Zhu, H. and Storr, C. L. (2012). Mood and anxiety disorders and their association with non-medical prescription opioid use and prescription opioid-use disorder: longitudinal evidence from the National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*, 42(6), 1261-1272.

54. Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L. and Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study*. Jama, 264(19), 2511-2518.

55. Zhang, Z. and Schulteis, G. (2008). Withdrawal from acute morphine dependence is accompanied by increased anxiety-like behavior in the elevated plus maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 89(3), 392-403.

56. Paterson, N. E. and Markou, A. (2007). Animal models and treatments for addiction and depression co-morbidity. *Neurotoxicity Research*, 11(1), 1-32.

57. Goeldner, C., Lutz, P.E., Darcq, E., Halter, T., Clesse, D., Ouagazzal, A.M. and Kieffer, B. L. (2011). Impaired emotional-like behavior and serotonergic function during protracted abstinence from chronic morphine. *Biological psychiatry*, 69(3), 236-244.

58. Özden, S. (2019). *Uyuşturucu Madde Bağımlılığı* (Üçüncü Baskı). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık. 412.

59. Book, S. W., Thomas, S. E., Dempsey, J. P., Randall, P. K. and Randall, C. L. (2009). Social anxiety impacts willingness to participate in addiction treatment. *Addictive Behaviors*, 34(5), 474-476.

60. Kelsey, J. E., Verhaak, A. M. and Schierberl, K. C. (2015). The kappa-opioid receptor antagonist, nor-binaltorphimine (nor-BNI), decreases morphine withdrawal and the consequent conditioned place aversion in rats. *Behavioural Brain Research*, 283, 16-21.

61. Koob, G. (1996). Hedonic valence, dopamine and motivation. *Molecular Psychiatry*, 1(3), 186.

62. Shultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanism. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 191-197.

63. Wand, G. (2008). The influence of stress on the transition from drug use to addiction. *Alcohol Research and Health.* 31(2), 119-139.

64. Lingford, A.H., Watson, B., Kalk, N. and Reid, A. (2010). Neuropharmacology of addiction and how it informs treatment. *British Medical Bulletin*, 96(1), 93-110.

65. Kelley, A. E., Baldo, B. A., Pratt, W. E. and Will, M. J. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiology and Behavior*, 86(5), 773-795.

66. Cameron, J. D., Chaput, J. P., Sjödin, A. M. and Goldfield, G. S. (2017). Brain on fire: Incentive salience, hedonic hot spots, dopamine, obesity, and other hunger games. *Annual Review of Nutrition*, 37, 183-205.

67. Matthes, H. W., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slowe, S., Kitchen, I. and Dollé, P. (1996). Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioid-receptor gene. *Nature*, 383(6603), 819-823.

68. Bailey, C. P. and Connor, M. (2005). Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Current Opinion in Pharmacology*, 5(1), 60-68.

69. Koch, T. and Höllt, V. (2008). Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence. *Pharmacology and Therapeutics*, 117(2), 199-206.

70. Ueda, H. and Ueda, M. (2009). Mechanisms underlying morphine analgesic tolerance and dependence. *Front Biosci*, 14, 5260-5272.

71. Dupen, A., Shen, D. and Ersek, M. (2007). Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Management Nursing*, 8(3), 113-121.

72. Koob, G. F. and Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24(2), 97-129.

73. Zheng, H. and Berthoud, H.R. (2008). Neural systems controlling the drive to eat: mind versus metabolism. *Physiology*, 23(2), 75-83.

74. Wise, R. A., Spindler, J., Dewit, H. and Gerberg, G. (1978). Neuroleptic-induced" anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201(4352), 262-264.

75. Wise, R. A. (2008). Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research*, 14(2-3), 169-183.

76. Di Chiara, G. (1998). A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology*, 12(1), 54-67.

77. Schultz, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Review of Neurosicience*, 30, 259-288.

78. Koob, G. F. and Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.

79. Di Chiara, G. and Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(14), 5274-5278.

80. Wise, R. A. and Rompre, P.P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40(1), 191-225.

81. Spielewoy, C., Gonon, F., Roubert, C., Fauchey, V., Jaber, M., Caron, M. G. and Maldonado, R. (2000). Increased rewarding properties of morphine in dopamine-transporter knockout mice. *European Journal of Neuroscience*, 12(5), 1827-1837.

82. Di Chiara, G., Tanda, G., Cadoni, C., Acquas, E., Bassareo, V. and Caronboni, E. (1997). Homologies and differences in the action of drugs of abuse and a conventional reinforcer (food) on dopamine transmission: an interpretative framework of the mechanism of drug dependence. *In Advances in Pharmacology*, Elsevier, 42, pp. 983-987.

83. Sibley, D. R., Monsma, F. J. and Shen, Y. (1993). Molecular neurobiology of dopaminergic receptors. *In International Review of Neurobiology*, Elsevier, 35, pp. 391-415.

84. Chartoff, E. H., Mague, S. D., Barhight, M. F., Smith, A. M. and Carlezon, W. A. (2006). Behavioral and molecular effects of dopamine D1 receptor stimulation during naloxone-precipitated morphine withdrawal. *Journal of Neuroscience*, 26(24), 6450-6457.

85. Muller, D. L. and Unterwald, E. M. (2005). D1 dopamine receptors modulate FosB induction in rat striatum after intermittent morphine administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 314(1), 148-154.

86. Harris, G. C. and Aston-Jones, G. (1994). Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature*, 371(6493), 155-157.

87. Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., Samad, T. A., Roques, B. P. and Borrelli, E. (1997). Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*, 388(6642), 586-589.

88. Blum, K., Chen, A. L., Giordano, J., Borsten, J., Chen, T. J., Hauser, M. and Barh, D. (2012). The addictive brain: all roads lead to dopamine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 44(2), 134-143.

89. Goforth, H. W., Murtaugh, R. and Fernandez, F. (2010). Neurologic aspects of drug abuse. *Neurologic Clinics*. *28*(1), 199-215.

90. Evren, C. (2004). Alkol/madde kullanım bozukluğunda kişilik bozukluğu ek tanısı: Bir gözden geçirme. *Klinik Psikiyatri*, 7, 111-119.

91. Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., Lubar, J. F., Monastra, V. J., Miller, D. and Comings, D. E. (2000). The reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(1), 1-112.

92. Johnson, P. M. and Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, 13(5), 635.

93. Stice, E., Yokum, S., Blum, K. and Bohon, C. (2010). Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *Journal of Neuroscience*, 30(39), 13105-13109.

94. Stice, E. and Yokum, S. (2016). Gain in body fat is associated with increased striatal response to palatable food cues, whereas body fat stability is associated with decreased striatal response. *Journal of Neuroscience*, 36(26), 6949-6956.

95. Randolph, T. G. (1956). The descriptive features of food addiction. Addictive eating and drinking. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 17(2), 198-224.

96. Meule, A. (2015). Focus: Addiction: Back by popular demand: A narrative review on the history of food addiction research. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 88(3), 295.

97. Salamone, J. D., Cousins, M. S., Mccullough, L. D., Carriero, D. L. and Berkowitz, R. J. (1994). Nucleus accumbens dopamine release increases during instrumental lever pressing for food but not free food consumption. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49(1), 25-31.

98. Bassareo, V. and Di Chiara, G. (1999). Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *European Journal of Neuroscience*, 11(12), 4389-4397.

99. Tanda, G. and Di Chiara, G. (1998). A dopamine-μ1 opioid link in the rat ventral tegmentum shared by palatable food (Fonzies) and non-psychostimulant drugs of abuse. *European Journal of Neuroscience*, 10(3), 1179-1187.

100. Kelley, A., Bakshi, V., Fleming, S. and Holahan, M. (2000). A pharmacological analysis of the substrates underlying conditioned feeding induced by repeated opioid stimulation of the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 455-467.

101. Ragnauth, A., Moroz, M. and Bodnar, R. J. (2000). Multiple opioid receptors mediate feeding elicited by mu and delta opioid receptor subtype agonists in the nucleus accumbens shell in rats. *Brain Research*, 876(1-2), 76-87.

102. DiChiara, G., Tanda, G., Bassareo, V., Pontieri, F., Acquas, E., Fenu, S. and Carboni, E. (1999). Drug addiction as a disorder of associative learning: role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877(1), 461-485.

103. Mercer, M. E. and Holder, M. D. (1997). Food cravings, endogenous opioid peptides, and food intake: a review. *Appetite*, 29(3), 325-352.

104. Zhang, M. and Kelley, A. E. (1997). Opiate agonists microinjected into the nucleus accumbens enhance sucrose drinking in rats. *Psychopharmacology*, 132(4), 350-360.

105. Zhang, M., Gosnell, B. A. and Kelley, A. E. (1998). Intake of high-fat food is selectively enhanced by muopioid receptor stimulation within the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285(2), 908-914.

106. Glass, M., Billington, C. J. and Levine, A. S. (1999). Opioids and food intake: distributed functional neural pathways? *Neuropeptides*, 33(5), 360-368.

107. Carr, K. D. (2007). Chronic food restriction: enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling. *Physiology and Behavior*, 91(5), 459-472.

108. Carroll, M. E. (1985). The role of food deprivation in the maintenance and reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 16(2), 95-109.

109. Pan, Y., Berman, Y., Haberny, S., Meller, E. and Carr, K. D. (2006). Synthesis, protein levels, activity, and phosphorylation state of tyrosine hydroxylase in mesoaccumbens and nigrostriatal dopamine pathways of chronically food-restricted rats. *Brain Research*, 1122(1), 135-142.

110. Stice, E., Yokum, S., Zald, D. and Dagher, A. (2010). Dopamine-based reward circuitry responsivity, genetics and overeating. *In Behavioral Neurobiology of Eating Disorders*, Springer: pp. 81-93.

111. Salamone, J. D. and Correa, M. (2013). Dopamine and food addiction: lexicon badly needed. *Biological Psychiatry*, 73(9), e15-e24.

112. Small, D. M., Jones-Gotman, M. and Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, 19(4), 1709-1715.

113. Davis, J., Tracy, A. and Schurdak, J. (2008). MH, Lipton JW, Clegg DJ, Benoit SC. Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 122, 1257-1263.

114. Drewnowski, A., Krahn, D. D., Demitrack, M. A., Nairn, K. and Gosnell, B. A. (1995). Naloxone, an opiate blocker, reduces the consumption of sweet high-fat foods in obese and lean female binge eaters. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6), 1206-1212.

115. Hajnal, A. and Norgren, R. (2001). Accumbens dopamine mechanisms in sucrose intake. *Brain Research*, 904(1), 76-84.

116. Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N. M., Chadeayne, A. and Hoebel, B. G. (2002). Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, 10(6), 478-488.

117. Avena, N. M., Rada, P. and Hoebel, B. G. (2009). Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior. *The Journal of Nutrition*, 139(3), 623-628.

118. Rada, P., Avena, N. M. and Hoebel, B. G. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*, 134(3), 737-744.

119. Roitman, M. F., Stuber, G. D., Phillips, P. E., Wightman, R. M. and Carelli, R. M. (2004). Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *Journal of Neuroscience*, 24(6), 1265-1271.

120. Avena, N. M., Rada, P. and Hoebel, B. G. (2008b). Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(1), 20-39.

121. Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J.L. and Hoebel, B. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*, 12(16), 3549-3552.

122. Castro, D. C. and Berridge, K. C. (2014). Opioid hedonic hotspot in nucleus accumbens shell: mu, delta and kappa maps for enhancement of sweetness “liking” and “wanting”. *Journal of Neuroscience*, 34(12), 4239-4250.

123. Buck, C. L., Vendruscolo, L. F., Koob, G. F. and George, O. (2014). Dopamine D 1 and μ-opioid receptor antagonism blocks anticipatory 50 kHz ultrasonic vocalizations induced by palatable food cues in Wistar rats. *Psychopharmacology*, 231(5), 929-937.

124. Cousins, M., Atherton, A., Turner, L., and Salamone, J. (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behavioural Brain Research*, 74(1-2), 189-197.

125. Salamone, J., Arizzi, M., Sandoval, M., Cervone, K. and Aberman, J. (2002). Dopamine antagonists alter response allocation but do not suppress appetite for food in rats: contrast between the effects of SKF 83566, raclopride, and fenfluramine on a concurrent choice task. *Psychopharmacology*, 160(4), 371-380.

126. Salamone, J. D., Cousins, M. S., and Bucher, S. (1994). Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behavioural Brain Research*, 65(2), 221-229.

127. Mitra, A., Gosnell, B. A., Schiöth, H. B., Grace, M. K., Klockars, A., Olszewski, P. K. and Levine, A. S. (2010). Chronic sugar intake dampens feeding-related activity of neurons synthesizing a satiety mediator, oxytocin. *Peptides*, 31(7), 1346-1352.

128. Cohen, E., Lieblich, I. and Bergmann, F. (1984). Effects of chronically elevated intake of different concentrations of saccharin on morphine tolerance in genetically selected rats. *Physiology and Behavior*, 32(6), 1041-1043.

129. Hoebel, B. G., Avena, N. M., Bocarsly, M. E. and Rada, P. (2009). A behavioral and circuit model based on sugar addiction in rats. *Journal of Addiction Medicine*, 3(1), 33.

130. Spangler, R., Wittkowski, K. M., Goddard, N. L., Avena, N. M., Hoebel, B. G. and Leibowitz, S. F. (2004). Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Molecular Brain Research*, 124(2), 134-142.

131. Bello, N. T., Lucas, L. R. and Hajnal, A. (2002). Repeated sucrose access influences dopamine D2 receptor density in the striatum. *Neuroreport*, 13(12), 1575.

132. Murray, S., Tulloch, A., Gold, M. S. and Avena, N. M. (2014). Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(9), 540-552.

133. Ifland, J. R., Preuss, H., Marcus, M., Rourke, K., Taylor, W., Burau, K. and Manso, G. (2009). Refined food addiction: a classic substance use disorder. *Medical Hypotheses*, 72(5), 518-526.

134. Kenny, P. J. (2013). The food addiction. *Scientific American*, 309(3), 44-49.

135. A Berner, L., E Bocarsly, M., G Hoebel, B. and M Avena, N. (2011). Pharmacological interventions for binge eating: lessons from animal models, current treatments and future directions. *Current Pharmaceutical Design*, 17(12), 1180-1187.

136. Bassareo, V. and DiChiara, G. (1997). Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal

dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *Journal of Neuroscience*, 17(2), 851-861.

137. Di Chiara, G. and Pietro, C. (2015). The role of the opioid system in binge eating disorder. *CNS Spectrums*, 20(6), 537.

138. Peciña, S., and Berridge, K. C. (2013). Dopamine or opioid stimulation of nucleus accumbens similarly amplify cue-triggered 'wanting'for reward: entire core and medial shell mapped as substrates for PIT enhancement. *European Journal of Neuroscience*, 37(9), 1529-1540.

139. Cottone, P., Sabino, V., Steardo, L. and Zorrilla, E. P. (2008). Opioid-dependent anticipatory negative contrast and binge-like eating in rats with limited access to highly preferred food. *Neuropsychopharmacology*, 33(3), 524-535.

140. Pothos, E. N., Creese, I. and Hoebel, B. G. (1995). Restricted eating with weight loss selectively decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and alters dopamine response to amphetamine, morphine, and food intake. *Journal of Neuroscience*, 15(10), 6640-6650.

141. Wise, R. A., Leeb, K., Pocock, D., Newton, P., Burnette, B. and Justice, J. (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 120(1), 10-20.

142. Avena, N. M., Rada, P. and Hoebel, B. (2008a). Underweight rats have enhanced dopamine release and blunted acetylcholine response in the nucleus accumbens while bingeing on sucrose. *Neuroscience*, 156(4), 865-871.

143. Volkow, N., Wang, G., GJ and Baler, RD (2011). Reward, dopamine and control of food intake: implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(1), 37-46.

144. Palmiter, R. D. (2007). Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends in Neurosciences*, 30(8), 375-381.

145. Kenny, P. J. (2011). Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 638-651.

146. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425-432.

147. Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S. and Mantzoros, C. S. (2010). Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Annals of İnternal Medicine*, 152(2), 93-100.

148. Domingos, A. I., Vaynshteyn, J., Voss, H. U., Ren, X., Gradinaru, V., Zang, F. and Friedman, J. (2011). Leptin regulates the reward value of nutrient. *Nature Neuroscience*, 14(12), 1562-1568.

149. Gruzdeva, O., Borodkina, D., Uchasova, E., Dyleva, Y. and Barbarash, O. (2019). Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. Diabetes, metabolic syndrome and obesity. *Targets and Therapy*, 12, 191.

150. Banks, W. A. (2001). Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Current Pharmaceutical Design*, 7(2), 125-133.

151. Kiefer, F. and Wiedemann, K. (2004). Neuroendocrine pathways of addictive behaviour. *Addiction Biology*, 9(3-4), 205-212.

152. Shalev, U., Yap, J. and Shaham, Y. (2001). Leptin attenuates acute food deprivation-induced relapse to heroin seeking. *Journal of Neuroscience*, 21(4), RC129-RC129.

153. Zarouna, S., Wozniak, G. and Papachristou, A. I. (2015). Mood disorders: A potential link between ghrelin and leptin on human body?. *World Journal of Experimental Medicine*, 5(2), 103.

154. Cordeiro, R. C., Chaves Filho, A. J. M., Gomes, N. S., Tomaz, V. D. S., Medeiros, C. D., Queiroz, A. I. D. G. and Carvalho, A. F. (2019). Leptin prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors in mice: involvement of dopamine receptors. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 125.

155. Wędrychowicz, A., Zając, A., Pilecki, M., Kościelniak, B. and Tomasik, P. J. (2014). Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World Journal of Psychiatry*, 4(4), 103.

156. Syk, M., Ellström, S., Mwinyi, J., Schiöth, H. B., Ekselius, L., Ramklint, M. and Cunningham, J. L. (2019). Plasma levels of leptin and adiponectin and depressive symptoms in young adults. *Psychiatry Research*, 272, 1-7.

157. Cao, B., Chen, Y., Brietzke, E., Cha, D., Shaukat, A., Pan, Z. and Grant, K. (2018). Leptin and adiponectin levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 238, 101-110.

158. Figlewicz, D. P., Bennett, J. L., Aliakbari, S., Zavosh, A. and Sipols, A. J. (2008). Insulin acts at different CNS sites to decrease acute sucrose intake and sucrose self-administration in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(2), R388-R394.

159. Bruijnzeel, A. W., Corrie, L. W., Rogers, J. A. and Yamada, H. (2011). Effects of insulin and leptin in the ventral tegmental area and arcuate hypothalamic nucleus on food intake and brain reward function in female rats. *Behavioural Brain Research*, 219(2), 254-264.

160. Misiak, B., Bartoli, F., Stramecki, F., Samochowiec, J., Lis, M., Kasznia, J. And Stańczykiewicz, B. (2019). Appetite regulating hormones in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102, 362-370.

161. Stouffer, M. A., Woods, C. A., Patel, J. C., Lee, C. R., Witkovsky, P., Bao, L. and Reith, M. E. (2015). Insulin enhances striatal dopamine release by activating cholinergic interneurons and thereby signals reward. *Nature communications*, 6(1), 1-12.

162. Shankar, E., Santhosh, K. and Paulose, C. (2006). Dopaminergic regulation of glucose-induced insulin secretion through dopamine D2 receptors in the pancreatic islets in vitro. *IUBMB Life*, 58(3), 157-163.

163. Rubí, B., Ljubicic, S., Pournourmohammadi, S., Carobbio, S., Armanet, M., Bartley, C. and Maechler, P. (2005). Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. *Journal of Biological Chemistry*, 280(44), 36824-36832.

164. Tomaschitz, A., Ritz, E., Kienreich, K., Pieske, B., März, W., Boehm, B. O. and Pilz, S. (2012). Circulating dopamine and C-peptide levels in fasting nondiabetic hypertensive

patients: the Graz Endocrine Causes of Hypertension study. *Diabetes Care*, 35(8), 1771-1773.

165. Resmi Gazete. (2006). *Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik*. 06/07/2006 Tarih ve 26220 Sayılı, Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Ankara.

166. National Research Council. (2011). *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington: National Academies Press, 1-246.

167. Famitafreshi, H. and Karimian, M. (2018). Morphine Addiction is Tolerated Better in Socialized Male Rats. *Sleep and Hypnosis (Online)*, 20(1), 40-53.

168. Arıcıoğlu-Kartal, F., Kayır, H. ve Uzbay, I. T. (2003). Effects of harman and harmine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent rats. *Life Sciences*, 73(18), 2363-2371.

169. Porsolt, R. D., Le Pichon, M. and Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730-732.

170. Cryan, J. F., Markou, A. and Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(5), 238-245.

171. Friard, O. and Gamba, M. (2016). BORIS: a free, versatile open-source event-logging software for video/audio coding and live observations. *Methods in Ecology and Evolution*, 7(11), 1325-1330.

172. Pellow, S., Chopin, P., File, S. E. and Briley, M. (1985). Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14(3), 149-167.

173. Binder, E., Droste, S. K., Ohl, F. and Reul, J. M. (2004). Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice. *Behavioural Brain Research*, 155(2), 197-206.

174. Park, J. H., Kho, M. C., Kim, H. Y., Ahn, Y. M., Lee, Y. J., Kang, D. G. and Lee, H. S. (2015). Blackcurrant suppresses metabolic syndrome induced by high-fructose diet in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.

175. Lee, S. S., Seo, H., Ryu, S. and Kwon, T.D. (2015). The effect of swimming exercise and powdered-Salicornia herbacea L. ingestion on glucose metabolism in STZ-induced diabetic rats. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry*, 19(3), 235.

176. Stojanovic, T., Orlova, M., Sialana, F. J., Höger, H., Stuchlik, S., Milenkovic, I. and Lubec, G. (2017). Validation of dopamine receptor DRD1 and DRD2 antibodies using receptor deficient mice. *Amino Acids*, 49(6), 1101-1109.

177. Tasset, I., Medina, F., Jimena, I., Agüera, E., Gascon, F., Feijóo, M. and Drucker-Colin, R. (2012). Neuroprotective effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on a Huntington's disease rat model: effects on neurotrophic factors and neuronal density. *Neuroscience*, 209, 54-63.

178. Can G, Ayvaz S, Can H, Karaboğa İ, Demirtaş S, Akşit H, Yılmaz B, Korkmaz U, Kurt M. and Karaca T. (2016). The efficacy of tyrosine kinase inhibitor dasatinib on colonic

mucosal damage in murine model of colitis. Clinics and Research in *Hepatology and Gastroenterology*, 40(4), 504-516.

179. Carter, J. H., Douglass, L. E., Deddens, J. A., Colligan, B. M., Bhatt, T. R., Pemberton, J. O. and Graff, J. R. (2004). Pak-1 expression increases with progression of colorectal carcinomas to metastasis. *Clinical Cancer Research*, 10(10), 3448-3456.

180. Küçükerdönmez, Ö., Urhan, M. ve Köksal, E. (2018). Alkol ve madde bağımlılığı olan bireylerde iştah, beslenme durumu ve yaşam kalitesi ilişkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(2), 147-156.

181. Urhan, M., Ergün, C., ve Karadağ, M. G. (2018). An analysis of food consumption status, body weight change and body composition in individuals with substance use disorders: a systematic. *Progress In Nutrition*, 20, 5-28.

182. Hatcher, A. (2004). Weight matters during recovery: unhealthy eating behaviors can impede client progress. *Addiction Professional*, 2(6), 23-24.

183. Cowan, J. and Devine, C. (2008). Food, eating, and weight concerns of men in recovery from substance addiction. *Appetite*, 50(1), 33-42.

184. Hosseini, M., Alaei, H. A., Eslamizadeh, M. and Safarzadeh, F. (2007). Effect of morphine self-administration on water and food intake in rat.10(3), 169-175.

185. Hodge, C. W., Niehus, J. S. and Samson, H. H. (1995). Morphine induced changes in ethanol-and water-intake are attenuated by the 5-HT 3/4 antagonist tropisetron (ICS 205-930). *Psychopharmacology*, 119(2), 186-192.

186. Vacca, G., Serra, S., Brunetti, G., Carai, M. A., Gessa, G. L. and Colombo, G. (2002). Boosting effect of morphine on alcohol drinking is suppressed not only by naloxone but also by the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716. *European Journal of Pharmacology*, 445(1-2), 55-59.

187. Verty, A. N., Singh, M. E., McGregor, I. S. and Mallet, P. E. (2003). The cannabinoid receptor antagonist SR 141716 attenuates overfeeding induced by systemic or intracranial morphine. *Psychopharmacology*, 168(3), 314-323.

188. Schoenbaum, G. M., Martin, R. and Roane, D. S. (1989). Relationships between sustained sucrose-feeding and opioid tolerance and withdrawal. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 34(4), 911-914.

189. Soto, M., Chaumontet, C., Even, P. C., Nadkarni, N., Piedcoq, J., Darcel, N. and Fromentin, G. (2015). Intermittent access to liquid sucrose differentially modulates energy intake and related central pathways in control or high-fat fed mice. *Physiology and Behavior*, 140, 44-53.

190. Langerman, L., Piscoun, B., Bansinath, M., Shemesh, Y., Turndorf, H. and Grant, G. (2001). Quantifiable dose-dependent withdrawal after morphine discontinuation in a rat model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68(1), 1-6.

191. Houshyar, H., Manalo, S. and Dallman, M. F. (2004). Time-dependent alterations in mRNA expression of brain neuropeptides regulating energy balance and hypothalamo-pituitary-adrenal activity after withdrawal from intermittent morphine treatment. *Journal of Neuroscience*, 24(42), 9414-9424.

192. Saeland, M., Haugen, M., Eriksen, F.L., Wandel, M., Smehaugen, A., Böhmer, T. and Oshaug, A. (2011). High sugar consumption and poor nutrient intake among drug addicts in Oslo, Norway. *British Journal of Nutrition*, 105(4), 618-624.

193. Nicolas, C., Lafay-Chebassier, C. and Solinas, M. (2016). Exposure to sucrose during periods of withdrawal does not reduce cocaine-seeking behavior in rats. *Scientific Reports*, 6(1), 1-10.

194. Cooper, Z. D., Shi, Y.G. and Woods, J. H. (2010). Reinforcer-dependent enhancement of operant responding in opioid-withdrawn rats. *Psychopharmacology*, 212(3), 369-378.

195. Lieblich, I., Yirmiya, R. and Liebeskind, J. C. (1991). Intake of and preference for sweet solutions are attenuated in morphine-withdrawn rats. *Behavioral Neuroscience*, 105(6), 965.

196. Erlanson-Albertsson, C. (2005). How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic And Clinical Pharmacology And Toxicology*, 97(2), 61-73.

197. Davis, C. A., Levitan, R. D., Reid, C., Carter, J. C., Kaplan, A. S., Patte, K. A. and Kennedy, J. L. (2009). Dopamine for "wanting" and opioids for "liking": a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity*, 17(6), 1220-1225.

198. Grimm, J., Shaham, Y. and Hope, B. (2002). Effect of cocaine and sucrose withdrawal period on extinction behavior, cue-induced reinstatement, and protein levels of the dopamine transporter and tyrosine hydroxylase in limbic and cortical areas in rats. *Behavioural Pharmacology*, 13(5-6), 379.

199. Rogers, P.J. (2017). Food and drug addictions: Similarities and differences. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 153, 182-190.

200. Aslan, S. (2017). *Madde Bağımlılarında Beslenme, İştah Durumu ve Bağımlılık Şiddeti İlişkisi,* Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 29-50.

201. Lutz, P., Reiss, D., Ouagazzal, A. and Kieffer, B. (2013). A history of chronic morphine exposure during adolescence increases despair-like behaviour and strain-dependently promotes sociability in abstinent adult mice. *Behavioural Brain Research,* 243, 44-52.

202. Bobzean, S. A., Kokane, S. S., Butler, B. D. and Perrotti, L. I. (2019). Sex differences in the expression of morphine withdrawal symptoms and associated activity in the tail of the ventral tegmental area. *Neuroscience Letters*, 705, 124-130.

203. Jiménez-Romero, F., Bis-Humbert, C., and García-Fuster, M. J. (2020). Adolescent morphine induces emotional signs of withdrawal paired with neurotoxicity selectively in male rats: female resilience. *Neuroscience Letters*, 715

204. Grasing, K., and Ghosh, S. (1998). Selegiline prevents long-term changes in dopamine efflux and stress immobility during the second and third weeks of abstinence following opiate withdrawal. *Neuropharmacology*, 37(8), 1007-1017.

205. Rogers, P. J. and Brunstrom, J. M. (2016). Appetite and energy balancing. *Physiology and Behavior,* 164, 465-471.

206. Rogers, P. J. and Hardman, C. A. (2015). Food reward. What it is and how to measure it. *Appetite*, 90, 1-15.

207. Sclafani, A. and Xenakis, S. (1984). Sucrose and polysaccharide induced obesity in the rat. *Physiology and Behavior,* 32(2), 169-174.

208. Bell, G. A., Ellis, H., Tordoff, M. (2020). Test of the hypothesis that eating high-salt food leads to obesity by stimulating sugar-solution consumption *Nutrixiv* 1-19

209. Geniş, B., Coşar, B. ve Arıkan, Z. (2021). Yataklı serviste tedavi edilen opiyat bağımlılarında psikiyatrik eştanı, hastanede kalış süreleri ve geri kabul oranları. *Journal of Academic Research in Medicine*, 11(1).

210. Grella, C. E., Karno, M. P., Warda, U. S., Niv, N. and Moore, A. A. (2009). Gender and comorbidity among individuals with opioid use disorders in the NESARC study. *Addictive Behaviors*, 34(6-7), 498-504.

211. Anraku, T., Ikegaya, Y., Matsuki, N. and Nishiyama, N. (2001). Withdrawal from chronic morphine administration causes prolonged enhancement of immobility in rat forced swimming test. *Psychopharmacology*, 157(2), 217-220.

212. Hodgson, S. R., Hofford, R. S., Wellman, P. J. and Eitan, S. (2009). Different affective response to opioid withdrawal in adolescent and adult mice. *Life Sciences*, 84(1-2), 52-60.

213. Komada, M., Takao, K. and Miyakawa, T. (2008). Elevated plus maze for mice. *Journal of Visualized Experiments*, 22, e1088.

214. Korte, S. M. and De Boer, S. F. (2003). A robust animal model of state anxiety: fear-potentiated behaviour in the elevated plus-maze. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3), 163-175.

215. Famitafreshi, H., Karimian, M., Marefati, N. (2015). Long-term morphine addiction reduces neurogenesis and memory performance and alters emotional reactivity and anxiety levels in male rats. *Open Access Animal Physiology*, 7, 129-136.

216. Westover, A. N., Marangell, L. B. (2002). A cross-national relationship between sugar consumption and major depression?. *Depression and Anxiety*, 16(3), 118-120.

217. Delanty, S., Markskaufman, R. and Kanarek, R. (1988). Role of sweet-tasting solutions in morphine addiction and withdrawal. *Federation of American Societies for Experimental Biolog* 5(2), A1385-A1385

218. Jain, R., Mukherjee, K. and Singh, R. (2004). Influence of sweet tasting solutions on opioid withdrawal. *Brain Research Bulletin*, 64(4), 319-322.

219. Pandit, R., Mercer, J. G., Overduin, J., La Fleur, S. E. and Adan, R. A. (2012). Dietary factors affect food reward and motivation to eat. *Obesity Facts*, *5*(2), 221-242.

220. Araujo, D. M. R., Santos, G. F. D. S. and Nardi, A. E. (2010). Binge eating disorder and depression: a systematic review. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *11*(2-2), 199-207.

221. Figlewicz, D., Evans, S., Murphy, J., Hoen, M. and Baskin, D. (2003). Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Research*, 964(1), 107-115.

222. Reed, J. and Ghodse, A. (1973). Oral glucose tolerance and hormonal response in heroin-dependent males. *British Medical Journal*, 2(5866), 582-585.

223. Sullivan, S. N., Lee, M. G., Bloom, S., Lamki, L. and Dupre, J. (1986). Reduction by morphine of human postprandial insulin release is secondary to inhibition of gastrointestinal motility. *Diabetes*, 35(3), 324-328.

224. Houshyar, H., Gomez, F., Manalo, S., Bhargava, A. and Dallman, M. F. (2003). Intermittent morphine administration induces dependence and is a chronic stressor in rats. *Neuropsychopharmacology*, 28(11), 1960-1972.

225. La Fleur, S., Van Rozen, A., Luijendijk, M., Groeneweg, F. and Adan, R. (2010). A free-choice high-fat high-sugar diet induces changes in arcuate neuropeptide expression that support hyperphagia. *International Journal of Obesity*, 34(3), 537-546.

226. Mysels, D. J. and Sullivan, M. A. (2010). The relationship between opioid and sugar intake: review of evidence and clinical applications. *Journal of Opioid Management*, 6(6), 445.

227. Lawson, E. A., Miller, K. K., Blum, J. I., Meenaghan, E., Misra, M., Eddy, K. T. and Klibanski, A. (2012). Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clinical Endocrinology*, 76(4), 520-525.

228. Figlewicz, D. P., Bennett, J. L., Naleid, A. M., Davis, C. and Grimm, J. W. (2006). Intraventricular insulin and leptin decrease sucrose self-administration in rats. *Physiology and Behavior*, 89(4), 611-616.

229. Kleinridders, A., Cai, W., Cappellucci, L., Ghazarian, A., Collins, W. R., Vienberg, S. G. and Kahn, C. R. (2015). Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(11), 3463-3468.

230. Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R. and Bauer, T. L. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334(5), 292-295.

231. Boden, G., Chen, X., Mozzoli, M. and Ryan, I. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *81*(9), 3419-3423.

232. Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Hermann, D., Klein, S., Grüsser-Sinopoli, S. M. and Gründer, G. (2004). Correlation between dopamine D2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1783-1789.

233. Nader, M. A. and Czoty, P. W. (2005). PET imaging of dopamine D2 receptors in monkey models of cocaine abuse: genetic predisposition versus environmental modulation. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1473-1482.

234. Koob, G. F. and Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773.

235. Porsolt, R. D., Bertin, A., Blavet, N., Deniel, M. and Jalfre, M. (1979). Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *European Journal of Pharmacology*, 57(2-3), 201-210.

236. Hamdi, A., Porter, J. and Chandan, P. (1992). Decreased striatal D2 dopamine receptors in obese Zucker rats: changes during aging. *Brain Research*, *589*(2), 338-340.

237. Wang, G.J., Volkow, N. D. and Fowler, J. S. (2002). The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 6(5), 601-609.

238. De Araujo, I. E., Oliveira-Maia, A. J., Sotnikova, T. D., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., Nicolelis, M. A. and Simon, S. A. (2008). Food reward in the absence of taste receptor signaling. *Neuron*, 57(6), 930-941.

239. Atıcı, S., Cinel, I., Cinel, L., Doruk, N., Eskandari, G., and Oral, U. (2005). Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *Journal of Biosciences*, 30(2), 245-252.

240. Hassan, R., Pike See, C., Sreenivasan, S., Mansor, S. M., Müller, C. P. and Hassan, Z. (2020). Mitragynine attenuates morphine withdrawal effects in rats-a comparison with methadone and buprenorphine. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 411.

241. Corona Pérez, A., Díaz Muñoz, M., Cuevas Romero, E., Luna Moreno, D., Valente Godínez, H., Vázquez Martínez, O. and Nicolás Toledo, L. (2017). Interactive effects of chronic stress and a high-sucrose diet on nonalcoholic fatty liver in young adult male rats. *Stress*, 20(6), 608-617.

242. Souza Cruz, E. M., Bitencourt Morais, J. M., Dalto Rosa, C. V., Silva Simões, M., Comar, J. F., Almeida Chuffa, L. G., and Seiva, F. R. F. (2020). Long-term sucrose solution consumption causes metabolic alterations and affects hepatic oxidative stress in Wistar rats. *Biology Open*, 9(3), 1-8.

EKLER

EK-1. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Katılım Sertifikası



XIX. DENEY HAYVANLARI UYGULAMA VE ETİK KURSU
23-31 Mayıs 2016
KATILIM SERTİFİKASI

Sayın, Jerkan ASLAN

Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı ile Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi tarafından, 23-31 Mayıs 2016 tarihleri arasında düzenlenen *"Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kurs XIX"* a katılarak, Teorik ve Pratik Eğitimleri başarı ile tamamlamış ve bu sertifikayı almaya hak kazanmıştır.

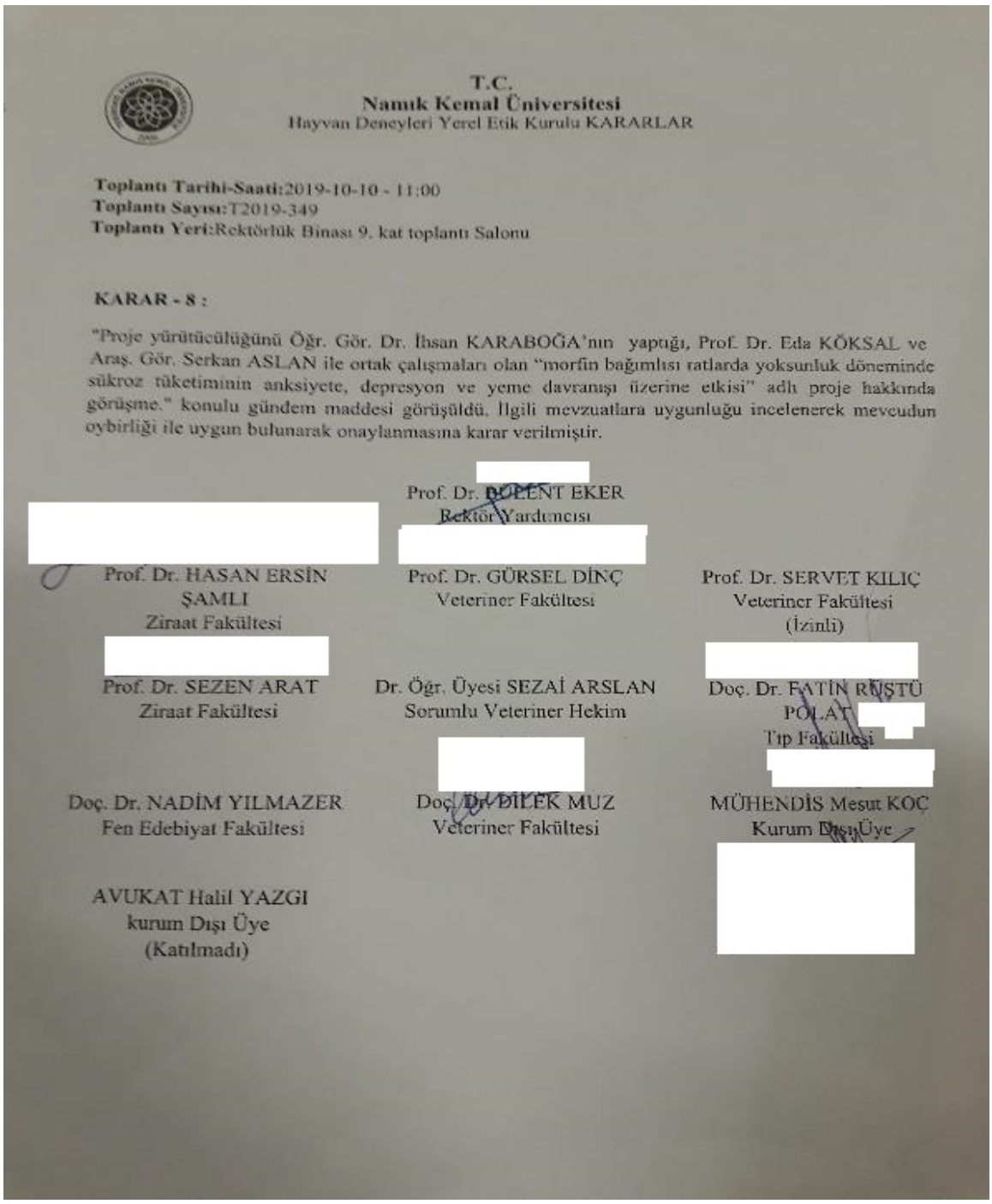
Prof. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER
REKTÖR

Prof. Dr. Leyla AÇIK
ETİK KURUL BAŞKANI

Doç. Dr. Turgay TEKİNAY
MERKEZ MÜDÜRÜ

Sertifika no: 2016/19-36

EK-2. Etik Kurul Onayı



T.C.
Namık Kemal Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu KARARLAR

Toplantı Tarihi-Saati:2019-10-10 - 11:00
Toplantı Sayısı:T2019-349
Toplantı Yeri: Rektörlük Binası 9. kat toplantı Salonu

KARAR - 8 :

"Proje yürütücülüğünü Öğr. Gör. Dr. İhsan KARABOĞA'nın yaptığı, Prof. Dr. Eda KÖKSAL ve Araş. Gör. Serkan ASLAN ile ortak çalışmaları olan "morfin bağımlısı ratlarda yoksunluk döneminde sükroz tüketiminin anksiyete, depresyon ve yeme davranışı üzerine etkisi" adlı proje hakkında görüşme." konulu gündem maddesi görüşüldü. İlgili mevzuatlara uygunluğu incelenerek mevcudun oybirliği ile uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

Prof. Dr. BÜLENT EKER
Rektör Yardımcısı

Prof. Dr. HASAN ERSİN ŞAMLI
Ziraat Fakültesi

Prof. Dr. GÜRSEL DİNÇ
Veteriner Fakültesi

Prof. Dr. SERVET KILIÇ
Veteriner Fakültesi
(İzinli)

Prof. Dr. SEZEN ARAT
Ziraat Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi SEZAİ ARSLAN
Sorumlu Veteriner Hekim

Doç. Dr. FATİN RÜŞTÜ POLAT
Tıp Fakültesi

Doç. Dr. NADİM YILMAZER
Fen Edebiyat Fakültesi

Doç. Dr. DİLEK MUZ
Veteriner Fakültesi

MÜHENDİS Mesut KOÇ
Kurum Dışı Üye

AVUKAT Halil YAZGI
kurum Dışı Üye
(Katılmadı)

EK-3. Biyokimyasal Parametreler Analiz Referans Değerleri

Biyokimyasal Parametreler	**Değer**
Leptin	0.1 ng/ml - 20 ng/ml
İnsülin	0.1 mIU/L - 40 mIU/L
Dopamin	20 ng/L - 4500 ng/L

EK-4. Rat Yemi İçeriği

İçindekiler	
Ham protein (%)	20.0
Ham yağ (%)	3,98
Kül (%)	7
Rutubet (%)	12,74
Ham selüloz (%)	3,61

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Aslan, Serkan

Uyruğu : T.C.

Eğitim	**Eğitim Birimi**	**Mezuniyet tarihi**
Derece		
Doktora	Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	2017
Lisans	Afyon Kocatepe Üniversitesi /Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2013
Lise	Kütahya Anadolu Öğretmen Lisesi	2009

İş Deneyimi	**Yer**	**Görev**
Yıl		
2014-devam ediyor	Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2014-2019	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Aslan, S., Ülker, İ. (2021) *Cranberry (Vaccınıum macrocarpon) and urınary tract infectıon* (Tam Metin/Sözlü Sunum) 12th. International Conference on Mathematics, Engineering, Natural and Medical Sciences (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:7266301)
2. Aslan, S., Ülker, İ. (2021) *Microalgae for nutrition and health* (Tam Metin/Sözlü Sunum) 12th. Internatıonal Conference on Mathematics, Engineering, Natural and Medical Sciences (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:7266302)
3. Aslan, S., Ülker, İ. (2021) *Fodmap: What is its place in the treatment of SIBO* 14th International Congress on Nutrition (Yayın No:7387715)
4. Aslan, S., Ülker, İ. (2021) *The potential health effects of Withania somnifera* 14th International Congress On Nutrition (Yayın No:7387748)
5. Mengi, Ö., Aslan, S., Köksal, E. (2017). *Correlation of dietary macronutrient ıntake with morbidity risk.* Trakya Üniversiteler Birliği 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3809523)
6. Aslan, S., Mengi, Ö., Köksal, E. (2017). *Compliance with mediterranean diet and cardiovascular disease risk association in adults.* Trakya Üniversiteler Birliği 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3809582)
7. Aslan, S., Köksal, E. (2017). *Sage and hypoglycemic effect*. 1. International Congress on Medicinal and Aromatic Plants Natural and Healthy Life (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3648916)
8. Aslan, S., Şanlıer, N. (2016). *Drug addiction and nutritional status.* 5th European Nutrition and Dietetics Conference, 6(03), Doi: 10.4172/2155-9600.C1.021 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4328411)

Makaleler

1. Aslan, S., Köksal, E. (2021) The relationship of substance addiction and sugar addiction. *International Journal on Mathematic, Engineering and Natural Sciences*, 19(5) 596-604 (Yayın No: 7370479)
2. Aslan, S., ve Şanlıer, N. (2018). Hurmanın (Phoenix dactylifera) bileşimi ve antioksidan özellikleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, *46*(2), 176-182.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...