

BAĞIMLILIKTA HAYVAN MODELLERİ

27 BÖLÜM

Elif Aktan MUTLU

GİRİŞ

Madde kullanım bozuklukları, madde alımında kontrolünü kaybetme, olumsuz sonuçların varlığında dahi madde kullanımını devam ettirme durumudur. Zorla veya gönüllü yoksunluk dönemlerinin ardından madde alımı ve tekrarlayan nöksler de dahil olmak üzere birçok klinik tablo gözlenir. Bu bağlamda madde kullanım bozuklukları hem biyolojik, hem sosyolojik hem de psikolojik sonuçları olan bozukluklardır¹. Hayvan modelleri, bu bozukluğun fonksiyonel nöroanatomi ve hücresel mekanizmalar düzeyinde anlaşılmasına ışık tutmaktadırlar. Modeller genellikle maddeyi kullanım ve kullanımı sürdürme davranışı, amaca yönelik olan davranışlar ve şartlı cevaplar üzerinde durmuşlardır. Bu modelleri belirleyen de bozukluğun maddeye fazlasıyla maruz kalma, gönüllü kullanma veya maddenin yoksunluğu gibi klinik tablolarıdır. Yeni çalışmalar ise kompulsif madde kullanımı, relaps tetikleyicilerine artmış yanıt (stres gibi çevresel uyaranlar), artan madde kullanım miktarı ve amaca yönelik davranışlar üzerinde durmaktadır². Bağımlılıkta hayvan modellerinin zorluğu, karmaşık patofizyolojik olayları görece daha basit davranışsal protokoller kurarak anlamaya çalışmaktır^{3,4}. Bir bireyin bağımlı olmasında; çevresel faktörler, davranışsal özellikler, genetik faktörler gibi birçok etken vardır. Bu et-

kenler o kişinin madde kullanımında, kullanımı sürdürmesinde ve relaps göstermesinde belirleyicidir⁵. Bizler bu bölümde;

- 1- Aşırı madde kullanım modelleri
- 2- Madde yoksunluk ve yoksunluk sırasında ortaya çıkan madde arayışı ve relaps modelleri
- 3- DSM ilişkili madde bağımlılığı modellemelerini inceleyeceğiz.

1-AŞIRI MADDE KULLANIM MODELLERİ:

DSM V madde kullanım bozukluklarını tanımlarken bozukluğun kriterleri içerisinde “madde kullanımı üzerinde kontrol kaybı” olduğunu vurgulamıştır⁶. Bu kriter çerçevesinde madde kullanımının kontrol kaybına yol açan fizyolojik mekanizmalar; maddenin ödül etkisine karşı gelişen farmakolojik tolerans, maddenin oluşturduğu motivasyonu potansiyalize eden, negatif pekiştiricileri arttıran ve kompulsif madde arama davranışını oluşturan nöroadaptasyon mekanizmalar olarak sayılabilir.

Aşırı madde kullanım modelleri arasında en önemli modellerden biri kendine madde verme modelleridir (self-administration models). Bu modellemede hayvan, maddeye kısa erişim süresinden (1-2 saat/gün) uzun erişim süresine (>6 saat/gün) geçirilerek hayvanda bu artışın yol açtığı madde alımının artışı ve bunun so-

alkol yoksunluğu modeli, alkoliklerde görülen nüks davranışı için çok iyi düzeyde bir ilk bakış geçerliliği (face validity) sağlar ²³. Bir başka deyişle hayvan modellerinde bağımlılık ilişkili davranışları modellerken DSM'deki kriterleri baz alabiliriz ²⁴. Özellikle bağımlılıkta prelinik modellemeleri daha iyi anlamak/modellemek için hayvan modellerine bazı kriterler getirilmesi ihtiyacı oluşmuştur ^{25,26}. Sıklıkla modellenen kriterler şunları içerir: madde mevcut olmadığında kompulsif *madde arama davranışı*, madde kullanmak için yüksek motivasyona sahip olmak ve olumsuz sonuçların ortaya çıkmasına rağmen *madde almaya devam etmek* ²⁷. Kemirgen modelinde, bu kriterler, uyuşturucu olmadığı bildirilen dönemlerde uyuşturucu arama davranışını ölçerek, aşamalı oran (progressive ratio) testleri kullanarak ve bir ayak şokunu ödül tüketimiyle eşleştirerek uygulanır ²⁸. Bu modeli kullanarak, sıçanlar bir madde kullanım bozukluğu teşhisi için gerekli kriter sayısına göre ayrılabilir. Buradan çıkan sonuçlara göre tüm kriterleri karşılayan sıçanların yüzdesi, DSM kriterlerini karşılayan insan uyuşturucu bağımlılarının yüzdesine çok benzer, DSM açısından bakıldığında modelin geçerliğinin yüksek olduğu söylenebilir ²⁹.

Bu model bize bağımlı fenotipine katkıda bulunabilecek davranışsal özelliklerde ve nörobiyolojik faktörlerde bireysel farklılıkları değerlendirme fırsatı da sunmaktadır ³⁰.

Ancak DSM sınıflama sistemi ile ilgili olumsuz görüş bildiren yazarlar da mevcuttur. Bu yazarlara göre bir bağımlılık modelinin DSM kriterlerini açıklayabilme yeteneği o modeli çok faydalı veya etkili kılmaz. Bu da DSM tanı sınıflamasının psikiyatrik hastalıkları açıklamadaki yetersizliğine bağlanabilir ³¹. Olumsuz görüş bildiren yazarlar bağımlılığın sadece davranış, kötü alışkanlık veya fiziksel bir bağımlılık demek olmadığını, böyle olsaydı hem insanlarda hem de hayvanlarda çok kolay incelenebilir olabileceğini söylemektedirler. Nitekim bağımlılık esasen alkol veya maddenin yol açtığı nöroadaptif

değişiklikler neticesinde, zihinsel ve emosyonel fonksiyonların bozulduğu bir psikiyatrik bozukluktur. Ne kemirgen modelleri ne de davranış ekonomisi modelleri disfonksiyon veya bozukluk kavramları üzerine inşa edilmemişlerdir. Ancak madde kullanım bozuklukları hakkında fikir edinmemize yardımcı olmuşlardır. Fakat hiçbirinin gerçek dünyadaki bağımlılık ve madde kullanım bozukluklarının prodramal dönemleri, nüks veya tanısal yapısı hakkında çok etkili oldukları söylenemez ³².

Sonuç: Alkol madde kullanımına bağlı bağımlılık sendromları tüm dünyada giderek artan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tedavide özellikle relapsın önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak halen tedavide başarı oranları istenilen düzeylerde değildir. Hayvan çalışmaları bu anlamda ufuk açıcı olabilir. Bilim insanlarının modellerini planlarken bağımlılığın çok boyutlu bir bozukluk olduğunu, geçerliği ve güvenilirliği yüksek modellerin çalışmaların temelini oluşturması gerektiğini bilerek planlama yapmaları gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Bağımlılık, hayvan modeli.

KAYNAKLAR:

1. Cadet JL. Discussion, Animal models of addiction: Compulsive drug taking and cognition, Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2019, 106, 5-6.
2. Fuchs, RA, Higginbotham, JA, Hansen, E. J. (2019). Animal Models of Addiction. In Neural Mechanisms of Addiction, Mary Torregrossa, (pp. 3-7). Academic Press.
3. Spanagel R. Animal models of addiction. Dialogues Clin. Neurosci. 2017. 19, 247-258.
4. Müller CP. Animal models of psychoactive drug use and addiction present problems and future needs for translational approaches. Behav. Brain Res. 2018. 352, 109-115. doi: 10.1016/j.bbr.2017.06.028
5. Everitt BJ, Robbins TW. Drug addiction: updating actions to habits to compulsions ten years on. Annu. Rev. Psychol. 2016. 67, 23-50. doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033457
6. American Psychiatric Association. DSM 5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2013.
7. Uzbay İT. Madde bağımlılığı çalışmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri, Meslek içi sürekli eğitim dergisi, 2015, s:49-63.
8. Peck JA, Ranaldi R. Drug abstinence: exploring animal

- models and behavioral treatment strategies. *Psychopharmacology*, 2014, 231, 2045-2058. DOI 10.1007/s00213-014-3517-2
9. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2005, 8(3), 123-134.
 10. Epstein DH, Preston KL, Stewart J, et al. Toward a model of drug relapse: an assessment of the validity of the reinstatement procedure. *Psychopharmacology*, 2006, 189:1-16.
 11. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2006, 3(8), 760-773.
 12. Çetin Z. İmidazolin -2 reseptörlerinin morfin bağımlılığındaki rolünün araştırılması. Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2009, s.38.
 13. Weiss F, Maldonado-Vlaar CS, Parsons LH, et al. Control of cocaine-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats: effects on recovery of extinguished operant-responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, 97(8), 4321-4326.
 14. Koob GF, Buck CL, Cohen A, et al. Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology*, 2014, 76, 370-382.
 15. Rodríguez-Arias M, García-Pardo MP, Montagud-Romero S, et al. The role of stress in psychostimulant addiction: treatment approaches based on animal models. *Drug use and abuse*, 2013, 153-220.
 16. Uhl, GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2019, 1451(1), 5.
 17. Welsch L, Bailly J, Darcq E, et al. The negative affect of protracted opioid abstinence: Progress and perspectives from rodent models. *Biological psychiatry*, 2020, 87(1) 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.027>.
 18. Heilig M, Egli M, Crabbe JC, et al. Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked?. *Addiction biology*, 2010, 15(2), 169-184.
 19. Becker JA, Kieffer BL, Le Merrer J. Differential behavioral and molecular alterations upon protracted abstinence from cocaine versus morphine, nicotine, THC and alcohol. *Addiction biology*, 2017, 22(5), 1205-1217.
 20. Bossert JM, Marchant NJ, Calu DJ, et al. The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research Behavioral Neuroscience Branch, Intramural Research Program, National Institute Psychopharmacology (Berl), 2013, 229(3): 453-476.
 21. Sorias S. Psikiyatrik Tanıda Betimsel ve Kategorik Yaklaşımların Kısıtlılıklarını Aşmak: Bayes Ağlarına Dayalı Bir Öneri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2015, 26(1), 1-12.
 22. Öyekçin DG, Deveci A. Yeme Bağımlılığının Etyolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2012, 4(2), 138-153.
 23. Olmstead MC. Animal models of drug addiction: where do we go from here?. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 2006, 59(4), 625-653.
 24. Kuhn BN, Peter W. Kalivas PW, Bobadilla A-C. Understanding Addiction Using Animal Models. *Front. Behav. Neurosci.*, 2019, 13:262. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00262>
 25. Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science*, 2004, 305(5686), 1014-1017.
 26. Belin-Rauscent A, Fouyssac M, Bonci A, et al. How preclinical models evolved to resemble the diagnostic criteria of drug addiction. *Biological psychiatry*, 2016, 79(1), 39-46.
 27. García-Pardo MP, Roger-Sánchez C, de la Rubia Ortí JE, et al. Animal models of drug addiction. *Adicciones*, 2017, 29(4).
 28. Vanderschuren LJ, Minnaard AM, Smeets JA, et al. Punishment models of addictive behavior. *Current opinion in behavioral sciences*, 2017, 13, 77-84.
 29. Vanderschuren LJ, Ahmed SH. Animal studies of addictive behavior. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2013, 3(4), a011932.
 30. Belin D, Belin-Rauscent A, Everitt BJ, et al. In search of predictive endophenotypes in addiction: insights from preclinical research. *Genes, Brain and Behavior*, 2011, 15(1), 74-88.
 31. Poland J, Von Eckardt B, Spaulding W. Problems with the DSM approach to classifying psychopathology. *Philosophical psychopathology*, 1994, 235-260.
 32. Glantz MD. Addiction Models and the Challenge of Having Impact. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2019, 43(9), 1823-1828.