








Deneysel Morfin Bağımlılığının ve Morfin Çekilmesinin Mesane Düz Kas Kontraksiyonuna Etkisi

Rabia SOLAK¹ , Faik ÖZDENGÜL² , Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ³ ,
Oğuzhan YAYLALI¹ , Hasan BAKAY⁴ 

Makalenin

Geliş Tarihi:

14.01.2022

Kabul Tarihi:

06.04.2022

Yayın Tarihi:

16.06.2022

Atıf/Citation:

Solak, R., Özdengül, F., Solak-Görmüş, Z. I., Yaylalı, O. ve Bakay, H. (2022). Deneysel morfin bağımlılığının ve morfin çekilmesinin mesane düz kas kontraksiyonuna etkisi. *Current Research and Reviews in Psychology and Psychiatry*, 2(1), 1-10.

ÖZ

Morfinin renal fonksiyonlar ve mesane üzerine etkileri araştırılmış olmakla birlikte morfinin uzun süreli kullanımı sonucu oluşan bağımlılık ve buna bağlı yoksunluk sendromunun mesane üzerinde farklı etki oluşturup oluşturmadığı henüz çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, morfin bağımlılığının ve morfin yoksunluğunun mesane düz kası üzerine olan etkisini araştırmaktır. Çalışmaya alınan yetişkin erkek Wistar-Albino ratlar (n:30) rastgele 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 7 gün boyunca 10 mg/kg %0.9 NaCl çözeltisi cilt altı yoldan enjekte edildi. Benzer şekilde, morfin ve morfin yoksunluğu grubuna ise 10 mg/kg morfin verildi. Son enjeksiyondan 2 saat sonra morfin yoksunluğu grubuna intraperitoneal yoldan 3 mg/kg nalokson verilirken, kontrol ve morfin gruplarına %0.9 NaCl verildi ve yarım saat boyunca hayvanların davranışları gözlemlendi. Sonrasında ise izole organ banyosunda gerimlerini kaydetmek amacıyla hayvanların mesaneleri ayrıldı. Morfin çekilmesi grubundaki sıçanlarda morfin yoksunluk davranışları gözlemlenmiştir. Grupların mesane kontraksiyonları incelendiğinde ise gerim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Sonuç olarak, morfin bağımlılığı oluşturulmuş sıçanlarda yapılan çalışma sonucunda morfin bağımlılığı ya da morfin yoksunluğunun mesane kontraksiyonlarını etkilemediği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İzole Organ Banyosu, Kontraktilite, Mesane, Morfin Bağımlılığı, Nalokson

¹Yüksek Lisans Öğrencisi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye

²Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Konya, Türkiye

³Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Konya, Türkiye

⁴Uzm. Dr., Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü, Nizip Devlet Hastanesi, Psikiyatri Birimi, Gaziantep, Türkiye

Effect of Experimental Morphine Dependence and Morphine Withdrawal on Bladder Smooth Muscle Contraction

ABSTRACT

Although the effects of morphine on renal functions and bladder have been investigated, it has not been studied yet whether the long-term morphine dependence and related withdrawal syndrome have a different effect on the bladder. Aim of the study is to investigate the effects of morphine addiction and morphine withdrawal on bladder smooth muscle. Adult male Wistar-Albino rats (n:30) included in the study were randomly divided into 3 groups. 10 mg/kg 0.9% NaCl solution was injected subcutaneously once a day for 7 days. 10 mg/kg morphine was injected subcutaneously once a day for 7 days in morphine and morphine-withdrawal group. After two hours of the last injections, 3 mg/kg 0.9% NaCl solution was injected intraperitoneally in both control and morphine groups, while 3 mg/kg naloxone for morphine-withdrawal group. Then the behavior of the animals was observed for thirty hours. Afterwards, the bladders were rapidly extracted and their tension was recorded in the isolated organ bath. Morphine withdrawal behaviors were observed in rats in the morphine withdrawal group. When the bladder contractions of the groups were examined, no statistically significant difference was found between the tension values ($p>0.05$). In summary the study carried out in rats with morphine addiction, it was observed that being addicted to morphine or being on morphine withdrawal did not affect bladder contractions.

Keywords: Isolated Organ Bath, Contractility, Bladder, Morphine Addiction, Naloxone

Sorumlu Yazar:

Hasan BAKAY

Uzm. Dr., Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü, Nizip Devlet Hastanesi, Psikiyatri Birimi, Gaziantep, Türkiye, hasanbakay@gmail.com

GİRİŞ

Madde bağımlılığı, kişiler üzerinde olumsuz etkilerine rağmen, esrar, alkol, metamfetamin, morfin, nikotin gibi maddelerin tüketim için aranıp kullanılması ile karakterize kronik bir hastalıktır. Kullanımdan sonra kişi çoğunlukla alımı durdurmada problem yaşar ve madde almadığında yoksunluk belirtilerine sıklıkla anksiyete, disfori, irritabilite eşlik eder. Bağımlılığın ortaya çıkışında nörogelişimsel, genetik ve sosyal bileşenler mevcuttur (Kaya ve ark., 2019). Bağımlılığın nörobiyolojisinde mezolimbik sistem ve endojen opioid sistemi önemli bir rol oynamaktadır. Endojen opioid sistemindeki 3 ana opioid reseptörünün (μ , ν , δ), dopaminerjik, serotonerjik ve nöradrenerjik nöronlar aracılığıyla motivasyon, duygu durum ve stres kontrolü gibi alanlarda etkileri bulunmaktadır. Madde kullanımı ile artan dopaminerjik nörotransmisyon zevk alma ve hoşnutluğu, sonrasında ise o maddeye karşı şiddetli bir arzuya sebep olur (Akan ve ark., 2020). Bağımlılık, alınan maddenin beyindeki ödül merkezini etkileyerek keyif vermesi, bu nedenle de kişinin maddeyi tekrar almak istemesi ile oluşmaktadır. Karşılaştığı olumsuzluklara rağmen bağımlı olan kişi, kendi iradesi dışında bağımlısı olduğu maddeyi almaya devam etmektedir (Keifer ve Mann, 2005).

Genel olarak madde bağımlılığı, geçmiş dönemde kendisi için önemli olan başka davranışların yerine madde alımını daha önemli hale getiren bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Madde bağımlılığında temel özellikler, maddenin kullanımı, uyumu engelleyen yıkıcı doğası, davranış değişikliklerine sebep olması ve o maddeyle etkileşim sonrasında zamanla maddeye bağımlı kalmak şeklindedir (Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ], 2009). Bağımlılık sınıflamaları içinde önemli bir yere sahip olan opioid kullanım bozukluğu ise kişilik bozuklukları ile birlikte seyreden ve erken ölüm nedenleri arasında sayılan, merkezi sinir sistemine (MSS) ait kronik tekrarlayıcı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu durum morfin ve benzeri maddelerin uzun süreli kullanımı sonucunda gelişmektedir (Listos ve ark., 2019).

Opioidler etkilerini μ (mü), δ (delta) ve κ (kappa) opioid reseptörlerini uyararak etki göstermektedirler. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla öfori, analjezi, sedasyon, diürez ve konstipasyon gibi etkiler görülebilmektedir. Araştırmalar sonucunda morfin ve diğer opioidlerin hem terapötik etkilerini hem de yan etkilerini genellikle μ opioid reseptörlerini uyararak gösterdikleri belirlenmiştir (Bender ve ark., 2014). Opioidlerin terapötik etkileri ve uzun süreli kullanımının bağımlılığa yol açması nedeniyle çeşitli doku ve organlar üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Renal fonksiyonlar ve mesane de bu araştırma alanlarından birisidir. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki, opioidler renal fonksiyonları baskılamakta ve mesanenin tonusunu azaltmaktadır. Bu etkilerini parasempatik blokaj ile musculus detrusor vesicae kasının kasılmasını engelleyerek göstermektedirler. Bunun sonucu olarak da idrar birikmesine sebep olmaktadırlar. Morfin hipofiz bezinden ADH salınımını arttırmaktadır. Morfin kullananlarda bu sebepten dolayı idrar miktarlarında azalma olabilmektedir. Morfin vücutta bulunan bütün sfinkterlerde kasılma yapmakta ve özellikle mesane sfinkterinde yaptığı bu kasılma sebebiyle idrar retansiyonuna neden olmaktadır (Kranzler ve Ciraulo, 2013).

Bağımlılıkla ilgili özellikle böbreklerle metabolize edilen farmakolojik ajanlarla yapılacak tedavilerde renal fonksiyonlar son derece önemlidir. Morfinin renal fonksiyonlar ve mesane üzerine etkileri araştırılmış olmakla birlikte morfinin uzun süreli kullanımı sonucu oluşan bağımlılık ve buna bağlı yoksunluk sendromunun mesane üzerinde farklı etki oluşturup

oluşturmadığı henüz çalışılmamıştır. Bu çalışmada, morfin bağımlılığının ve morfin yoksunluğunun mesane düz kası üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Araştırmanın deneysel morfin bağımlılığı oluşturulması kısmı Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (KONÜDAM), mesane düz kas kasılma parametreleri deneyleri ise Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı İzole Organ Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Bütün deney gruplarında 250-350 gr ağırlığında yetişkin erkek Wistar-Albino ırkı sıçanlardan, rastgele 3 grup oluşturularak toplam 30 hayvan kullanılmıştır.

Veri Toplama Araçları

Modifiye Gellert ve Holtzman Skalası

Bu ölçek, morfin yoksunluğunun genel olarak derecelendirmesini sağlar: Yoksunluk sırasında bir dizi otonomik ve davranışsal değişiklikler derecelendirilir. Bu skalada, yoksunluk belirtisi olarak kilo kaybı (her %1 kayıp 1 puan), sıçrama sayısı (1-4 sıçrama 1 puan, 5-9 sıçrama 2 puan, 10 ve üzeri sıçrama 3 puan) ve vücut titreme sayısı (ıslak köpeğin silkinmesi hareketi) (1-2 titreme 2 puan, 3 ve üzeri titreme 4 puan) değerlendirilir. Ayrıca, ishal (2 puan), pitoz (2 puan), anormal duruş (3 puan) ve ereksiyon veya boşalma (ya da genital uyarılma) (3 puan) gözlenmesi halinde kaydedilir (Broseta ve ark., 2002; Gellert ve Holtzman, 1978).

İşlem

Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2021-051 sayılı kararı uyarınca gerçekleştirilmiştir. 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' prensipleri doğrultusunda çalışmada hayvan hakları korunmuştur.

Araştırmada opioid bağımlılığı modeli olarak morfin bağımlılığı oluşturulmuştur. Hayvanlar 7 gün boyunca 22±1 oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık/karanlık olacak şekilde ve sınırsız yem (ad-libitum) ile bir kafeste 3 ila 4 sıçan olacak şekilde barındırılmıştır.

Kontrol grubuna, 10 mg/kg serum fizyolojik (SF) (%0.9'luk NaCl çözeltisi) subkutan yol ile günde bir defa olarak 7 gün süresince enjekte edilmiştir. 7. günde saat 08.00'de son doz serum fizyolojik uygulamasından 2 saat sonrasında tek doz olarak 3 mg/kg serum fizyolojik intraperitoneal yol ile uygulanmıştır. Daha sonra hayvanların davranışları gözlenmiştir. Morfin grubuna, 10 mg/kg morfin subkutan yol ile günde bir defa olarak 7 gün süresince enjekte edilmiştir. 7. günde saat 08:00'de son doz morfin uygulamasından 2 saat sonrasında tek doz olarak 3 mg/kg SF periton içi yol ile enjekte edilerek hayvanların davranışları gözlenmiştir. Morfin yoksunluğu grubuna ise, 10 mg/kg morfin subkutan yol ile günde bir kez 7 gün enjekte edilmiştir. 7. günde saat 08:00'de son doz morfin uygulamasından 2 saat sonrasında tek doz olarak 3 mg/kg μ -opioid antagonisti olan nalokson periton içi yolla enjekte edilmiştir ve hayvanların davranışları gözlenmiştir.

Tüm gruplardaki hayvanlar nalokson ve SF enjeksiyonundan 1.5 saat önce ve enjeksiyonlardan 0.5 saat sonra tartılmıştır ve vücut ağırlık değişimleri belirlenmiştir. Bütün hayvanlar nalokson

ve SF enjeksiyonlarından hemen sonrasında 25 cm çapında ve 65 cm yüksekliğindeki pleksiglas şeffaf silindir gözlem kafeslerine alınmış ve hayvanların davranışları gözlenmiştir. Enjeksiyondan sonraki yarım saat (30 dk) boyunca gözlemlenip aşağıdaki tabloda verilen morfin yoksunluk davranış ve belirtileri manuel olarak skorlanmıştır. Projede morfin çekilmesi bulguları olarak Modifiye Gellert ve Holtzman skalası kullanılmıştır. Yoksunluk davranış skorları gruplar aralarında karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler tek yönlü varyans analiziyle değerlendirilmiştir.

Deney gruplarındaki tüm hayvanların mesaneleri sabah 09:00-10:30 arasında alınmıştır. Hayvanlara ketamin-ksilazin sedasyonundan sonra servikal dislokasyon uygulanıp mesaneler hızlı bir şekilde ayrılıp krebs solüsyonu içerisine alınmıştır. Mesanedeki doku artıklarının temizlenmesinden sonra, mesaneden 1,2 cm uzunluğunda, 2 mm genişliğinde ve 1 mm kalınlığında alınan şeritler her iki ucundan ipek ipliklerle bağlanarak bir ucu, içinde %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılan Krebs çözeltilisi bulunan haznenin tabanına, diğer ucu ise izometrik güç çevirgecine sabitlenip organ banyosuna vertikal olarak asılmış ve gerim 1000 mg olarak ayarlanmıştır.

Mesane şeritlerinin uygulamalarla elde edilen kasılmaları frekans ve gerim olacak şekilde izole organ banyosu sisteminde kaydedilmiştir. Mesane şeritlerinin izometrik gerim değişiklikleri üç kanaldaki güç değiştirici transdüser ile kaydedilmiştir. Dokular izole organ banyosuna asıldıktan sonra 15 dakikalık periyodlarla 45 dakika boyunca yıkama işlemi yapılarak anestezik ajanların etkisinin gitmesi beklenmiştir. Daha sonrasında spontan kasılmalar kaydedilmiştir. Mesane şeridinin asılmasından 1 saat sonra 0.001M adrenalin çözeltilisi hazneye eklenip kasılmalar indüklenmiştir. Adrenalin uygulamasından 15 dakika önce ve adrenalin uygulamasından sonra 15, 30 ve 45 dakika sonraki gerimleri manuel olarak kaydedilmiştir.

Verilerin Analizi

Sayısal değişkenler tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma verilmiştir. Sayısal değişkenlerin analizinde genelleştirilmiş karma etki modelleri (generalized linear mixed effects models) kullanılmıştır. Post hoc karşılaştırmalar en küçük kareler ortalamaları karşılaştırılarak yapılmıştır ve bu karşılaştırmalarda Holm düzeltmesi kullanılmıştır. Analizler Jamovi 2.0 programı ile yapılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Davranış Testleri Bulguları

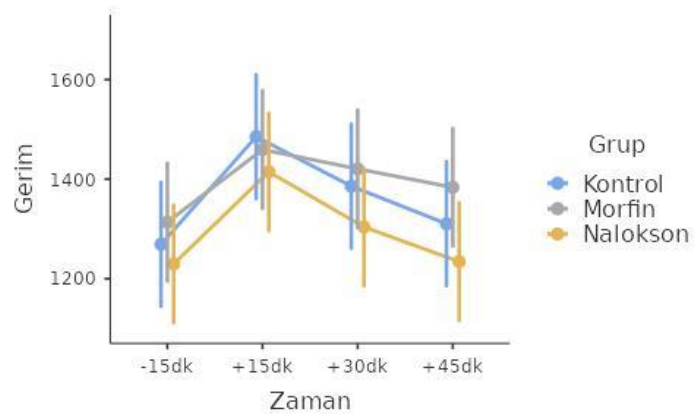
Grupların yoksunluk davranış skorlarına ait istatistikler Tablo 1.'de verilmiştir. Buna göre kontrol grubunun yoksunluk skoru 12.11 ± 2.47 iken, morfin grubunda bu değer 8.90 ± 2.77 olduğu görülmektedir. Morfin-nalokson grubunda ise bu skor 30.80 ± 5.27 'dir. Grupların yoksunluk skorları ANOVA testine göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Bunun üzerine yapılan post hoc analizine göre bu anlamlı farkın kontrol-morfin nalokson grubu ($p < 0.001$) ve morfin-morfin nalokson grupları ($p = 0.004$) arasındaki kıyaslamalardan geldiği saptanmıştır. Kontrol-morfin grubunda ise anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir ($p = 0.171$).

Tablo 1. Deneyler Sonucunda Görülen Morfin Yoksunluk Bulguları (Ortalama ± Standart Hata Değerleri)

	Kontrol Grubu N=10	Morfin Grubu N=10	Morfin-Nalokson Grubu N=10	p
Ağırlık Kaybı (g)	10.11±2.80	5.20±3.16	10.70±3.68	0.06
Kaçma Girişimi	7.11±3.48	5.20±2.15	6.70±1.95	0.214
Silkelenme	0.00±0.00	0.00±0.00	1.90±1.20	1.0
Defekasyon	1.56±1.51	0.90±0.99	5.80±1.81	<0.001
Diş Çıtırdatma	0.67±1.00	0.30±0.48	4.90±2.02	<0.001
Yuvarlanma	0.00±0.00	0.10±0.32	0.30±0.48	0.636
Salya	0.00±0.00	0.00±0.00	0.90±1.10	1.0
Şahlanma	2.56±1.24	2.50±1.84	0.20±0.63	0.002
Süslenme	4.78±1.24	2.00±1.33	3.80±2.39	0.005
Göz Kısma	2.11±1.54	0.80±1.14	5.70±2.00	<0.001
Tıksırma	0.78±1.00	0.00±0.00	0.60±1.07	0.967
Anormal Postür	0.33±0.71	0.90±0.88	2.90±1.20	<0.001
Yoksunluk Skoru	12.11±2.47	8.90±2.77	30.80±5.27	<0.001

İzole Organ Banyosu Bulguları

Kayıt altına alınan gerim değerleri için karma etki modelinde grup – grup*zaman etkileri anlamlı bulunmamıştır ($p=0.824$). Gerim değerleri gruplar arasında anlamlı düzeyde değişmemektedir. Zaman ise anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Mesanelere adrenalin uygulamasından 15 dakika sonrasındaki gerim değerlerinin adrenalin uygulamasından 15 dakika önceki gerim değerlerinin karşılaştırılması kontrol, morfin-nalokson ve morfin gruplarında farklı çıkmıştır (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.007$). Adrenalin uygulamasından 30 dakika sonraki ve 15 dakika önceki mesane kontraksiyonları karşılaştırıldığında kontrol grubunda ($p=0.04$) ve morfin grubunda ($p=0.047$) anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Morfin-nalokson grubunda ise bu fark görülmemektedir ($p=0.167$). Tüm gruplarda adrenalin uygulamasından 45 dakika sonraki ölçülen mesane kontraksiyonları ile adrenalin öncesi 15. dakikada ölçülen mesane kontraksiyonları arasında anlamlı bir fark oluşmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Mesanelerin adrenalin ile indüklenmeden önce ve sonraki gerim değerleri Şekil 1.'de gösterilmektedir. Adrenalinle birlikte her grupta mesane kontraksiyonları 15 dakika boyunca artmış daha sonrasında azalmıştır.



Şekil 1. Mesanelerin Adrenalin ile İndüklenmeden Önce ve Sonraki Gerim Değerleri

TARTIŞMA

Opioidler analjezi tedavisinde kullanılmakta olan en etkili ajanlardır. Ancak sürekli olarak kullanılmaları halinde bağımlılık ve tolerans, bırakıldıklarında ise yoksunluk sendromu gelişmesine neden olabilmektedirler. Opioid bağımlılığının ve yoksunluğunun etkilediği mekanizmalar arasında düz kasların bulunduğu farklı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, gruplar üzerinde iki aşamalı uygulama gerçekleştirilmiştir. İlk olarak deney hayvanlarında morfin bağımlılık modeli uygulanıp hayvanlar bağımlı hale getirilmiştir. İkinci aşamada ise mesane kontraksiyonları in vitro ortamda incelenmiştir. Morfin bağımlılığının oluşup oluşmadığının belirlenmesi için Gellert ve Holtzman Davranış Skorlaması uygulanmıştır.

İzole sıçan mesanesinde morfinin etkilerini saptamak için yapılmış bir çalışmada akut morfin uygulamasının izole sıçan mesanesinin asetilkoline (Ach) tepkisini artırdığı belirlenmiştir. Akut morfinin etkileri tedavi edilmemiş ve kronik olarak morfin ile tedavi edilmiş sıçanlardan alınan mesane dokularında test edilmiş ve morfin her iki deney grubunda da Ach'a karşı geliştirilmiş tepkiyi indüklemiştir fakat artan bu tepkiler iki deney grubu karşılaştırıldığında farklılık göstermemiştir. Kronik morfin tedavisi uygulanmış sıçanlar üzerinde mesanenin nörolojik tepkileri incelendiğinde test edilen her frekansta (0.1-50 Hz.) kasın elektriksel stimülasyona verdiği yanıtı değiştirmediği görülmüştür. Organ banyosu haznesine eklenen naloksonun varlığı da bu etkiyi değiştirmemiştir. Tüm bunlar izole sıçan mesanesinde opioid reseptörlerinin bulunmadığını ve morfinin nöroefektör kavşağı üzerinde doğrudan etkisinin olmadığını göstermektedir (Acevedo ve ark, 1986).

Carpenter'ın (1986) yapmış olduğu çalışmada morfin sülfat içeren paletler sıçanlara subkutan yerleştirilip yedinci günde çıkartılmıştır ve miksiyonları incelenmiştir. Morfin sülfat (5 mg/kg) uygulamasının miksiyon işlemini başlatmak için hacim eşliğini artırdığı gözlemlenmiştir. Morfinin terapötik dozunun sıçan mesanesi üzerinde spazmojenik etkisinin olmadığı gözlenmiş olup morfinin idrar retansiyonuna neden olduğu gözlemlenen deneylerde bu etkide aşırı aktif bir üretral sfinkterin etkili olduğu bulunmuştur.

Başka bir çalışmada yapılan gözlemler, spinal opioid mekanizmalarının mesane fonksiyonunun nörojenik kontrolünde rol oynadığı ve intratekal uygulanan opioid ilaçların μ ve δ opioid reseptörlerini içeren spinal mekanizmalar tarafından mesane motilitesinin inhibisyonuna aracılık ettiği hipotezini desteklemiştir. Morfinin intratekal uygulamasının mesane aktivitesini inhibe ettiği, ancak bunun başlangıçta daha yavaş ve omuriliğin servikal ve torasik bölgelerine lumbo-sakral bölgelere göre uygulama yapıldığında daha yüksek dozlar gerektirdiği gözlemlenmiştir. Bu, morfinin başlıca etkilerinin distal omurga bölgelerine lokalize olabileceğini düşündürmüştür. İntravenöz morfin için spinal lokus, intravenöz morfin tarafından üretilen mesane motilitesinin inhibisyonunu tersine çeviren dozlarda intravenöz nalokson uygulamasının etkisinin olmaması ile daha da desteklenmiştir (Dray ve Metsch, 1984). Başka bir çalışmada ise izole mesanenin morfin stimülasyonuna verilen depresif tepkilerinin ileumda olduğundan daha az aktif olduğu ve ilaca toleransın ve bağımlılığının ortaya çıkmadığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada morfinin, elektrik stimülasyonu ile uyarılan kobay ve sıçan mesanelerinin kasılmalarının boyutunu azalttığı gözlemlenmiştir ancak mesane preparatlarında morfine bağımlılık gösterilememiştir (Fennessy ve ark., 1969).

Postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmakta olan morfinin sıçanlarda mesane kasılmalarını inhibe ettiği gösterilmiştir (Kontani ve ark., 1989). Yapılan bir başka çalışmada spinal opioid mekanizmaların mesane fonksiyonunun nörolojik kontrolünde yer alıp almadığı incelenmiş ve basınç dönüştürücü kullanarak mesane basınçları kaydedilmiştir. İntratekal morfin uygulamasının sıçanlarda izometrik olarak kaydedilen spontan mesane kasılmalarını inhibe ettiği gözlemlenmiş olup bu etkinin morfinin dozuna bağlı olduğu belirtilmiştir. İntratekal nalokson uygulanması ile morfinin bu etkisi tersine çevrilmiştir. Bu gözlemler sonucunda spinal opioid mekanizmaların mesane fonksiyonunun nörolojik kontrolünde yer aldığı bulunmuştur (Dray ve Metsch, 1984).

Zhou ve arkadaşlarının (2016) yapmış olduğu bir çalışmada ise izole Guinea domuzu mesanesine kümülatif olarak tienorfin, buprenorfin, morfin ve nalokson eklenmiştir ve kasılmalar izole organ banyosunda kaydedilmiştir. Sonuçlara göre tienorfin ve buprenorfinin, 1.0 ila 32.0 μM konsantrasyonda Ach (1 μM) tarafından indüklenen izole mesane kasılmaları üzerinde hiçbir etkisi olmazken, 100 μM konsantrasyonda inhibitör etki göstermişlerdir ve bu konsantrasyonda tienorfin buprenorfinden daha zayıf inhibitör etki göstermiştir. Morfin ve nalokson kümülatif olarak uygulandığında morfin 3.2 mM'da nalokson ise 320 μM 'da mesane kontraksiyonlarını artırmıştır. Yine aynı çalışmada Guinea domuzlarının mesanesindeki μ opioid reseptörünün mRNA seviyelerini belirlemek için ve frontal kortekse kıyasla opioid reseptörlerini analiz etmek için RTqPCR yapılmıştır ve mesanedeki μ reseptörünün mRNA seviyeleri frontal korteksteki ile aynı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Morfinin (2 mg/kg, intravenöz) sıçan mesanesinin eşik basıncını artırabileceği ve idrara çıkma aralıklarını uzatabileceği gösterilmiştir (Shimizu ve ark., 2000).

Yukarıda belirtilen çalışmalar ve bulgular söz konusu olmakla birlikte morfin bağımlılık modeli oluşturulmuş sıçanlarda mesane kontraksiyonlarının incelenmesi üzerine daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuç olarak mevcut çalışmada nalokson uygulanan grupta morfin yoksunluğu olduğu gözlemlenmiş ancak morfin bağımlılığının ya da nalokson ile morfin çekilmesi uygulamasının mesane kontraksiyonlarını etkilemediği görülmüştür. Bu bağlamda morfin bağımlılığı ve yoksunluğunun mesane ve diğer düz kaslar üzerine olan etkileriyle ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Sınırlılıklar: Araştırmamızın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. Çalışmamızda morfin ve nalokson uygulamaları subkutan yolla yapılmıştır. Deneysel bağımlılık ve yoksunluğun oluşmasında intratekal yoldan yapılan uygulamalar daha etkili olabilir. Bir diğer kısıtlılık, araştırmamızda histopatolojik inceleme yapılmamıştır. Bundan sonraki çalışmalarda, çeşitli genetik inceleme yöntemleriyle MSS'ye kıyasla mesanedeki μ opioid reseptörünün mRNA düzeylerini tespit etmek suretiyle mesanedeki μ opioid reseptör aktivitesi hakkında daha net bilgiler edinmek mümkün olabilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma NEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 211318006 no'lu proje kapsamında Rabia Solak'ın tez çalışması olarak desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Acevedo, C. G., Tamayo, L. ve Contreras, E. (1986). Effects of morphine in the isolated mouse urinary bladder. *Gen Pharmacol*, 17(4), 449-452.
- Akan, M., Toplu, S. A. ve Cumurcu, H. B. (2020). Naltrekson implanta bağlı gelişmiş lokal komplikasyonlara multidisipliner yaklaşım: Olgu sunumu. *Current Addiction Research*, 4(1), 28-34.
- Bender, A. M., Clark, M. J., Agius, M. P., Traynor, J. R. ve Mosberg, H. I. (2014) Synthesis and evaluation of 4-substituted piperidines and piperazines as balanced affinity μ opioid receptor (MOR) agonist/ δ opioid receptor (DOR) antagonist ligands. *Bioorg Med Chem Lett*, 24(2), 548-551.
- Broseta I., Rodríguez-Arias. M., Stinus, L., ve Miñarro, J. (2002) Ethological analysis of morphine withdrawal with different dependence programs in male mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26(2), 335-347.
- Carpenter, F. G. (1986). Micturition in naive and morphine-dependent rats. *Br J Pharmacol*, 87(4), 725-731.
- Dray, A. ve Metsch R. (1984). Inhibition of urinary bladder contractions by a spinal action of morphine and other opioids. *J Pharmacol Exp Ther*, 231(2), 254-260.
- Fennessy, M. R., Heimans, R. L. ve Rand, M. J. (1969). Comparison of effect of morphine-like analgesics on transmurally stimulated guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol*, 37(2), 436-449.
- Gellert, V. F. ve Holtzman, S. G. (1978). Development and maintenance of morphine tolerance and dependence in the rat by scheduled access to morphine drinking solutions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 205, 536-546.
- Kaya, E., Akpınar, D. ve Akpınar, H. (2019). Bağımlılığın patofizyolojisi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 6(3), 166-170.
- Kiefer, F. ve Mann, K. (2005). New achievements and pharmacotherapeutic approaches in the treatment of alcohol dependence. *Eur J Pharmacol*, 526(1-3), 163-171.
- Kontani, H., Nakagawa, M. ve Sakai, T. (1989). Effects of central nervous system-acting drugs on urinary bladder contraction in unanesthetized rats. *Jpn J Pharmacol*, 50(3), 327-332.
- Kranzler, H. R. ve Ciraulo, D. A. (2013). *Clinical manual of addiction psychopharmacology*. American Psychiatric Press.
- Listos, J., Łupina, M., Talarek, S., Mazur, A., Orzelska-Górka, J. ve Kotlińska, J. (2019). The mechanisms involved in morphine addiction: an overview. *Int J Mol Sci*, 20(17), 4302.
- Shimizu, I., Kawashima, K., Ishii, D. ve Oka, M. (2000). Effects of (+)-pentazocine and 1,3-di-o-tolylguanidine (DTG), sigma (sigma) ligands, on micturition in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol*, 131(3), 610-616.

World Health Organization. (2009) Department of Mental Health, Substance abuse. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Available from https://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf

Zhou, P., Li, Y., Yong, Z., Yan, H., Su, R. ve Gong, Z. (2016). Effects of thienorphine on the contraction of isolated ureter and bladder of guinea pigs. *Eur J Pharmacol*, 789, 144-151.