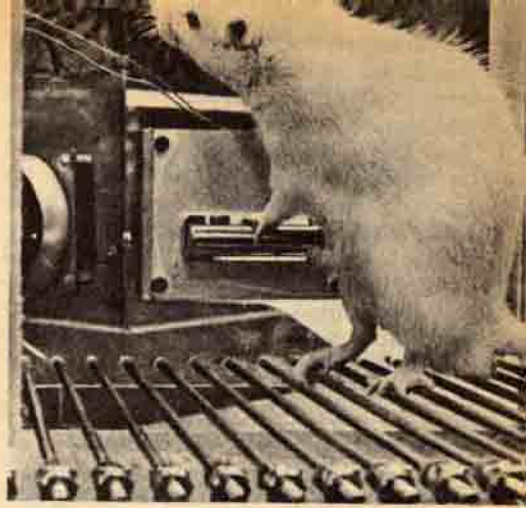


## HAYVANLARDA DENEYSEL PSIKOFARMAKOLOJİ

Doç. Dr. Kemal OZAN



Ratlarda deneysel nevroz ve sürmenaj.

**D**eneysel psikofarmakoloji, akıl hastalıklarının tedavisinde kullanılacak ilaçların etkilerini, kendine özel metot ve tarzlarıyla, deney hayvanları üzerinde inceleyen bir farmakoloji dalıdır.

İlk bakışta, bu tanım, hayvan ve akıl hastalıkları deyimlerinin bağdaşamaması sebebiyle garip gibi görünür. Zira, yaşlı ve hasta, fakat daima zeki olan bir ev köpeği apartmanın en üst katındaki dairenin penceresinden kendini atsa, köpek intihar etti diyebilecek miydik? Herhalde hayır. Çünkü, intihar kelimesi sadece insan hekimliğine özel bir kelime olarak psichiatrie'de kullanılmaktadır. Yine aynı şekilde, çok tatlı ve sevimli bir ev kedisi, mevsim ne olursa olsun, erkek kedilerin kendisine yaklaşmalarını reddederse, bu kedi «frigide» diyebilir miyiz? Frigide kelimesinin sadece insan psikanalizinde kullanılması sebebiyle şüphesiz bunun da cevabı hayır olsa gerek. Oysa asırların klâsik görüş ve düşüncülerinin yerine yenilerinin geçtiği bu atom çağında, artık ruhi bozuklukların sadece insanlara özel olmayıp, hayvanlarda da mevcut olduğu kabul edilmeye başlandı. Böylece, otuz kadar psichiatrie, veteriner hekim, zoolojist birlikte yayınladıkları «Psychiatrie Animale» isimli kitapta hayvanlarda rastlanan alkolizm (karıncalar), kâbus (maymunlar), cinsi sapıklıklar (goril, ördek, kedi), epilepsi ve melânkoli (köpek), tik ve delilik (aslan) gibi ruhi dengesizliklerden bahsetmektedirler.

Hayvanlarda akıl hastalıkları «psychiatrie animale» adı altında toplanan bu bozuklukların ilk kez hayvanlarda incelen-

mesi, psikopatolojik araştırmalar neticesi, nevroz, katotoni ve psikozların deneysel olarak laboratuvar hayvanlarında yapılması ve gözlenmesi ile başlar. Bu zamana kadar, ruhi bozuklukların deneysel olarak hayvanlarda yapılamıyacağı fikri yürürlükte olduğundan, akıl hastalıklarının tedavisinde kullanılacak ilaçlar doğrudan doğruya insanlarda deniyor ve ekseriya beklenmedik kötü neticelerle sebep olunuyordu. Kısaca, akıl hastalıklarının tedavisinde kullanılacak bir ilacın klinik öncesi etüdünün yapılmaksızın, doğrudan doğruya insanlarda kullanılmasının yerinde olmayacağı; farmakolojinin temel amacının ilaçların tedavi özelliklerini hayvanlar üzerinde yapılan ön denemelerle ortaya konulması olduğunu hatırlarsak, yukarıda zikrettiğimiz bu psikopatolojik çalışmaların önemi kendiliğinden anlaşılabilir. Zira, bir hastalık ancak hayvanda meydana getirilebildiği takdirde iyice tanımlanabilir ve tedavi çareleri aranabilir. Bunun için de, hayvanlarda akıl hastalıklarının deneysel olarak yapılması lüzumlu idi. İşte bu ancak, psikopatolojik gelişmeler neticesi sağlanmış olup, bulunan metotların farmakoloji laboratuvarlarına geçişiyle de «deneysel psikofarmakoloji» doğmuştur.

Deneysel psikofarmakoloji, hayvan psikolojisinin etüd prensiplerinden de geniş çapta faydalanır. Bu sebeple, deneysel psikofarmakolojinin gelişmesinde bu sonucunu ilim dalının önemli rolünü hatırlatmak yerinde olur.

Deneysel psikofarmakolojinin doğması, prensip ve metotlarının günden güne

geliştirilmesiyle, akıl hastalıklarının tedavisinde kullanılacak ilaçların önce hayvanlarda incelenmesi, sonra da insanlarda tehlikesizce kullanılması mümkün oldu. Yani kısaca, diğer sahalarda olduğu gibi, bu sahada da «hayvan insanı koruyan bir unsur» oldu. Aynı şekilde tesirleri bilinmeyen drogların bu metotlarla tetkiki birçok yeni psikotrop ilâcın keşfine ve akıl hastalıklarının birazcık olsun, mekanizmasının ışınlanmasına yol açtı. Böylece, onbeş sene evveline kadar, akıl hastalıklarının tedavisinde kullanılan çok sınırlı tedavi tarzları (elektroşok, sakel kürü, lobotomi v.s.) yerine, çok tesirli psikotrop grubu ilâçlar geçerek, akıl hastalıkları tedavisinde kimyasal tedavi başladı. İşte biz, bu inceleme yazımızda, asrımızın çok aktüel bir sorunu olan bu nev'i ilâçların keşfedilmesi için kullanılan ve deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen metot ve tekniklerden bahsedeceğiz.

### **Psikofarmakolojide Kullanılan Metotlar :**

Çok sayıda ve çok çeşitli metotlar denendi. Bunlardan bir kısmı subjektif, bir kısmı da objektif metotlar olup, tam bir sınıflandırma yapılması oldukça güçtür. Biz son zamanlarda yapılan neşriyatlara daha uygun olması sebebiyle yalnız psikofizyolojik metotlardan bahsetmekle yetineceğiz.

### **Psikofizyolojik Metotlar :**

Bu gruba dahil metotları belirli psikolojik kavramlar etrafında toplayarak inceleyeceğiz :

#### **a) Hayvanlarda Davranışların Gözlenmesi:**

Psikofizyolojistler insan davranışlarını hayvan davranışlarından ayıran sadece «dil» dir derler. Bu düşünüş her ne kadar yeni değilse de, mayınlar üzerinde yapılacak psikofarmakolojik denemelerde hatırlanması yerinde olur. Böylece kendisine aktif bir psikotrop drog verilmiş bir hayvanın gözlenmesi belki de en geçerli bir metot'dur. Hayvanların davranışlarına çok iyi bir şekilde âşına bir araştırmacı, bu gözlemlerden enteresan bilgiler toplayabilir. Yalnız neticelerin çok azı ölçülebilen, büyük bir kısmı ise ancak gözlemci tarafından kıymetlendirilebilecek cinstendirler.

Bu nevi gözlemler bütün hayvanlar üzerinde yapılabilir. Bilindiği gibi hayvanlar âleminde anatomik gelişmeye paralel olarak fizyolojik ve psikolojik gelişme bakı-

mından da bir silsile sırası vardır. Örneğin davranışların gelişmiş bir şekli olan inisiyatif kuşlarda (güvercin) görünmeye başlar, kedide daha kuvvetli ve maymundan da çok bariz bir şekilde belirir.

Gözlem metodu ile laboratuvar hayvanlarında sükûnet, hareketsizlik, uyku, koma, zayıf veya kuvvetli felç belirtileri, endişe yürüme bozuklukları (L. S. D. verilmiş fareler gerisin geriye yürürler), ihtilâçlar, intizamsız hareketler, vejetatif bozukluklar (terleme, myosis, tüylerin ürpemesi, işeme v.s.) gibi haller tesbit edilebilir.

Davranışların gözlenmesi ile yapılacak tecrübeler için incelenecek ilâcın tesirine çok duyarlı bir hayvan nevinde belli bir test kullanılmasında fayda vardır. Örneğin : L. S. D. 25 ve antagonistlerini meydana çıkarmak için iki nev'i balık kullanılır :

#### **1. Dövüşen Siam Balıkları Testi :**

Bu balıklar litrede 1 mg L. S. D. 25 tesiri altında karakteristik bir vertikal pozisyon alırlar.

**2. Lebistes Reticulatus** nev'i balıklar testinde ise aynı ilâç, melanofor dilâtasyonu veya devamlı bir ekzitasyon neticesi pulların çok fazla koyulaşmasına sebep olur.

L. S. D. 25 antagonisti olan ilâçlar her iki halde de bu karakteristik cevabın teşekkülüne mani olurlar.

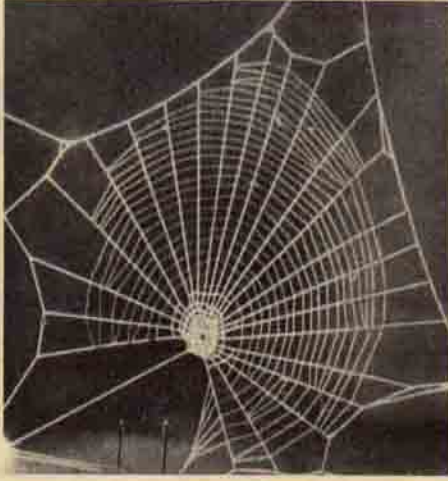
Aynı şekilde bazı yazarlar tarafından incelenen, Rauwolfia tesiri altında fare veya ratlarda göz kapaklarının tam veya yarı kapanması; mescaline tesiri altında farelerde görülen şiddetli kaşınma (dakilada 15 ilâ 100) krizleri bu nev'i testler arasında zikredilebilir.

#### **b) İç Güdü'ye Etkiminin İncelenmesi :**

Örnek olarak ratların yuva yapma, örümceklerin ağ örme içgüdüsünden bahsedeceğiz.

Kafeslerine kâğıt parçaları konulduğunda ratlar yuva yaparlar. Bu yuva bozulursa, tekrar onu yeni baştan yaparlar. Bu test cinsi içgüdü ve hormonların merkezi tesirlerinin görünüşü olup bu sahaya tesirli psikotrop ilâçlar tarafından ortadan kaldırılır.

Zygiella - X - notata geceleri daire şeklinde bir ağ örür. Araştırmacılar bu ağın statistik hesaplarla ve planimetri ile yüzey, uzunluk, genişlik, açılırları, ağırlık, do-



kuma zamanı gibi özelliklerini tesbit ettiler. Örümceğe emdirilerek veya şekerli bir eriyik halinde yedirilen psikotrop bir ilaç tesiri altında örümcek, ağı bozuyor ve bilâhare yaptığı ağlarda da değişiklikler görülmüyordu. Bercel isimli araştırmacı örümceğe şizofren'li hastaların seromunu hazmettirdi. Görülen anomalilerle, L.S.D.'den elde edilen anomaliler arasındaki ilgiyi araştırdı. Böylece çeşitli droglar incelendi. Adrenalin ve türevlerinin, klâsik ağ şeklini bozduğu görüldü. Bazı ilaçlar ise aksine ağ şeklini daha da mükemmelleştiriyordu. Belki bu olayın temelinde, serotonin antagonizmi düşünülebilir. Zira artropodaların salya bezlerinde serotonin yoğunluğu çok yüksektir.

#### c) Hareketlilik Kabiliyeti Üzerine Etkiminin İncelenmesi :

Bu maksatla en fazla fare, nadiren köpek ve maymunlar denendi. En basit bir

Genellikle, örümcekler L.S.D. etkisi altında, hayalperest bir tarzda, daha zarif bir ağ dokurlar. İşte Zygella tarafından dokunmuş iki ağ. Üstteki normal, alttaki ise L.S.D. etkisi altında iken örülmüştür.

şekilde, küçük boy bir hayvan (fare) veya böcek kısa bir müddet için, isli bir kâğıt üzerine yerleştirilir. Hayvanın ilacı almazdan ve aldıktan sonra yaptığı izlere bakılarak ilacın yatıştırıcı veya uyarıcı tesiri hakkında bir hükme varılır. Bugün için, aynı maksatla, hareketliliği grafik tarzında yazdıran ve actographe adı verilen âletler kullanılmaktadır. İlaçların motor merkezler üzerine olan tesirlerini incelemeye yarayan bu actographique metotlar, psikofarmakolojide nöroleptik ilaçların incelenmesinde kullanılmaktadır.

Fazla hareketlilik (hypermotivité) kuşku, merak hallerine tekâbüle etmekte olup, amfetamin, kokain, morfin, metilfenidil asetat gibi bazı ilaçlarla farelerde sun'i olarak yaratılabilmektedir.

#### d) Tabli veya Deneysel Olarak Yaratılan Heyecan Reaksiyonlarına Etkiminin İncelenmesi :

Hayvanlar memnuniyet, kayıtsızlık, merak, korku, saldırma gibi emotiv reaksiyonlar gösterirler. Emotiv reaksiyonlardan, psikofarmakolojik test olarak en çok kullanılanlar «korku» ve «saldırıcılık» vasıflarıdır.

#### Korku :

Bu hissin belirmesi ve bazı ilaçlarla önlenmesi esasına dayanan bu testlerin en basitleri şunlardır : Şiddetli bir gürültü neticesi aktivite kafeslerine yerleştirilmiş farelerde kaçışma; bir av köpeğinin avlaması neticesi yabancı tavşanda beliren korku hali; bir farenin kedi önündeki korkulu hali; kedinin yılan önündeki tavrı v.s.

#### Saldırganlık :

Hayvanların tecrit edilerek bir yere kapatılmaları, ekseriya onları saldırgan kılar. Fakat içgüdüsel olarak saldırgan olan hayvanlar da vardır. Örneğin : Siam kavgacı balığı (Betta splendens). Bu balıkların erkeklerinden birer tane, bir cam perde ile ayrılmış akvaryum bölmelerine ayrı ayrı konduğunda, birbirleri üzerine atılmağa hazırlanarak saldırma pozisyonuna

Bu kedinin, beyindeki yüzeysel ve derin tabakalara, çok ince bir elektrot ağı yerleştirilmiş olup, telekomünikasyon ile hayvanın kuyruğunu oynatması, kulaklarını kıpırdatması, başını sallaması, kızmaması veya uyuması temin edilebilmektedir. Böylece, bu deney sinir sistemi ve beynimizin fonksiyonlarında elektrik akımının ne denli rol oynadığını ortaya koymaktadır.



geçerler. Akvaryum suyuna bazı ilaçların ilavesi bu belirtileri ortadan kaldırır. Reserpin kaçma reaksiyonuna, uyku ilaçları ise yüzmeye aksaklıklara sebep olur.

Saldırganlık bazı sun'î vasıtalarla da yaratılabilir: Lysergamide kedide saldırma sendromunun belirmesine sebep olur. Kuvvetli dozlarda follikülün fareleri kavgacı kılar. Çok fazla aydınlatılmış ve döşemesine aralıklı elektrikli stimülasyon yapılan aynı kafese yerleştirilmiş iki erkek rat birbirlerine karşı dikilerek «bok-sör ratlar» pozisyonu alırlar. Bu şekilde kaldıkları müddet reaksiyonun şiddetini gösterir ve bu müddet bazı ilaçlar tarafından tam olarak durdurulur veya küçültülür.

#### e) Refleksler Üzerine Etkiminin İncelenmesi :

Bu maksatla uygulanan en önemli iki test olarak traksiyon testi ve dönen silindir testi söylenebilir.

#### Traksiyon Testi :

Fare ön ayakları ile yatay olarak gerili bir tele asılır. Fare tele ön ayakları ile tutunmasından az sonra arka ayaklarını da getirerek tele dört ayakla sarılır. Bazı ilaçların tesiri altında arka ayakları ile tutunmaya muktedir olamaz. Oysa bu pozisyon değiştirmeyi normal bir fare beş saniyeden daha az bir zamanda yapar. Test muvazene, kas tonus ve kuvvetini ortaya kor.

#### Dönen Silindir Testi :

Fare yatay olarak yerleştirilmiş ve ağır ağır dönen bir silindir üzerine konur. Nöroleptik ilaçlar denge ile ilgili merkezlere tesir neticesi muvazene müddetini azaltırlar ve ilaç almış hayvan ilaç almamış olandan daha evvel düşer.

#### f) Şartlı Refleksler Üzerine Etkiminin İncelenmesi :

Bir rat birbiriyle geçici olan, birinin döşemesi elektrikli diğeri elektriksiz iki bölmeli bir kafese konur. Elektrik şok'u bir zile bağlıdır. Birkaç denemeden sonra hayvanın elektriksiz kısımda da sıçradığı görülür. Bu testte, spesifik bir blokaj yapan ilaçlar yalnız şartlı cevap (zil sesi) üzerine tesirlidirler. Spesifik tesirli olmiyan ilaçlar ise şartlı olmiyan (elektrik şok'u) cevabı bile ortadan kaldırırlar.

#### g) Hayvanlarda Deneysel Nevrozlar :

Bu metot esaslı üzerine kurulmuş psikofarmakolojik tekniklerin en enteresantlarından biri, deney hayvanlarında kimyasal maddelerle sun'î olarak meydana getirilmiş ruhsal bozukluklardır. Örneğin : deneysel katalapsi ve katatoni. Katatoni ilk kez, 1928 de Jong ve Baruk tarafından ratlara bulbocapnine verilmesiyle deneysel olarak yapıldı ve diğer birçok hayvanlarda da aynı şekilde incelendi. Bulbocapnine verilmiş güvercin, kobay, fare, keüi, köpek, maymun kendilerine verilen en

anormal pozisyonları ısrarla muharaza ederler. Hareketsiz kalırlar. İradî hareketler kaybolarak yalnız otomatik hareketler devam eder. Böylece bulbocapnine'in irade ile hareket etmeyi yoketmek gibi bir tesire sahip olduğu görülmektedir. Bulbocapnine veya katatonijen maddelerle yapılan katatoninin beyin zarı altındaki tabakalarda yerleştiği sanılmaktadır. Deneysel katatoni üzerinde kolinerjik ilaçlar sinerjik, amfetamin ise antagonist olarak etkir. Farelere morfin verilmesi neticesi görülen ve Straub testi denilen sert doğru pozisyon veya kuyruğun S harfi şeklinde bükülmesi de katatonik tezahürlere benzetilebilir.

#### h) Kimyevi ve Fiziki Tarzlarda Davranışların Bozulması :

##### 1. Tabii Davranış Bozuklukları :

Genetik spontan modifikasyonlar neticesi meydana çıkmış «dönen» veya «vals yapan» bir beyaz fare nev'i mevcuttur. Bu farelerin dönme özelliği yatıştırıcı bir etkinin meydana çıkarılması için test olarak kullanılır. Zira vals yapan farelerin dönmesi psikotrop ilaçlar tarafından önlenmektedir.

##### 2. Fiziki Tarzlarda Yapılan Davranış Bozuklukları :

Gürültü bazı beyaz ratlarda audiogène kriz denilen psikomotor bir sendromun meydana çıkmasına sebep olur. Bu send-

rom : latens devre, koşma, katalepsi olmak üzere üç değişik safha gösterir. Bu test, psikofarmakolojide, özellikle anti epileptik ve trankilizan ilaçların etüdü için kullanıldı. Eğer incelenen ilaç audiogène kriz üzerinde etkili ise bu iki yönde olabilir : ya ölüme sebep olabilecek derecede krizi şiddetlendirir. Ya da az ve ya tam bir şekilde krizi önler.

##### 3. Kimyevi Maddelerle Yapılan Davranış Bozuklukları :

Hayvanlarda konvülziyonlara sebep olan birçok drog vardır. Bunların en önemlileri meskalin, lysergamide, iproniaside, amfetamin gibi psikomimetik ajanlardır. Meskalin enjeksiyonundan sonra deney hayvanlarında vejetatif bozukluklarla (salivasyon, midriaz, pisleme ve işeme) seyreden bir safhayı müteakip şaşkınlık görülür. Lysergamid ise önce bir hiperaktivite sonra da tavrı ve yürüme değişikliklerine sebep olur.

##### 4. Elektrik Akımı :

Rat, tavşan, kedi, maymun gibi hayvanların ensefalinden elektrik ceryanı geçirilmesi elektroşoka sebep olur. Elektroşok'un konvülziv fazı koşma, sıçrama, bağırma gibi klasik konvülziyon semptomları ile karakterizedir. İlaçların verilmesinden sonra elektrik eşliğinin yükselmesine dikkat edilir. Bu test özellikle anti epileptik ilaçların araştırılması maksadı ile kullanıldı.

# NASREDDİN HOCA <sup>ve</sup> SİBERNETİ

## RAMAZANIN 40 INCI GÜNÜ

Dr. Herman AMATO  
Çizgiler : Ferruh DOĞAN

**K**ristof Kolomb Hindistana gitmek isterken Amerika'ya gitti. Gayesine vardığına inanmak istediğinden, Amerika'ya Hindistan ismini verdi. Zavallı Kızilderililer o gün bugündür Hintli olarak çağrılmaktan kurtulamadılar. İnsanoğlu yanlışlıklarını muhafaza etmekten son derece zevk duyan bir mahlûktur. Miguel D'UNAMUNO'nun belirttiği gibi «Yanıldım düzeltelim, demez.»

Nasrettin Hoca'nın da benzer fıkraları var : Ev fiyatlarının son derece düşük olduğu bir sırada evinin yarısını satmaya

kalkar. «Ne yapıyorsun ? Fiyatlar son derece düşük» derler. «Evi satmaya mecburum» der. Nasrettin Hoca, «Bu evin yarısı bana ait değil. Bütün eve o kadar sahip olmak arzusundayım ki, evin yarısını satıp o parayla diğer yarısını satın alacağım».

FREUD'ü hatırlamamak mümkün değil : Gerek Kristof Kolomb gerek Nasrettin Hoca arzularının şiddetinden o kadar körleşmişlerdi ki işlerine gelmiyen noktaları unutmışlardı. «Bizi üzen hususları, baskı altında tutar, unutmaya çalışırız» diyor FREUD.