

DEKSTROMETORFAN İLE OPIAT YOKSUNLUK SENDROMUNUN TEDAVİSİ:
KLOPRMAZİN İLE KARŞILAŞTIRMALI ÇİFT-KÖR KLİNİK ÇALIŞMA
M.Bilgin Saydam - Hikmet Koyuncuoğlu

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

L-aspartik asit (L-ASP) akut ya da kronik morfin uygulamasının beyindeki L-asparajinaz aktivitesini ketleyici etkisini antagonize etmektedir, ve bu bağlamda morfine fiziksel bağımlılığın gelişimini engellemekte, morfin kesilmesinden sonra yoksunluk sendromunun ortaya çıkmasını önlemektedir (Koyuncuoğlu ve ark. 1974,1977 a ve b, 1979 a ve b, 1986). Bu deneysel bulguların sendromun oluşum düzeneğinin, beyin L-asparajinaz ve L-glutaminaz aktivitesinin opiatlarca bastırılmasına, L-asparajinaz ve L-glutaminaz ile asparajin sentetaz ve glutamin sentetaz arasında normalde bulunan denge nin bozulmasına bağlı olduğu şeklinde bir varsayım geliştirildi (Koyuncuoğlu 1983, Koyuncuoğlu ve ark. 1986, Şener ve ark. 1986).

Beyin L-asparajinaz ve L-glutaminaz aktivitesinin inhibisyonu ve bağlantılı olarak asparajin ve glutamin sentetaz hiperaktivitesi, uyarıcı nörotransmitter işlevi gören L-aspartik asit (L-ASP) ve L-glutamik asit (L-GLU) gibi aminoasitlerin (excitatory amino acids="EAA"s) yapımlarında azalmaya neden olur; organizma bu yeni işlevsel duruma kısa zamanda uyum sağlar. Bu varsayımı destekleyen diğer deneysel bulgular şunlardır: Diğer bir L-asparajinaz inhibitörü olan D-ASP (Lerman ve Verevkina 1962) etkisi açısından morfininkini andırır deney sonuçları vermiştir. (Koyuncuoğlu ve Berkman 1982, Koyuncuoğlu ve ark. 1982 a ve b, 1984); D-ASP morfine fiziksel bağımlılığı şiddetlendirmekte, naloksonla presipite edilen morfin yoksunluk sendromunu hafifletmektedir (Koyuncuoğlu ve ark., baskıda); L-ASP opiat bağımlılarında yoksunluk sendromunun sağaltımında başarılı bulunmuştur (Koyuncuoğlu 1983, Şener ve ark. 1986).

Beyin L-asparajinaz ve L-glutaminaz aktivitesinin inhibisyonu ve bağlantılı olarak asparajin ve glutamin sentetaz hiperaktivitesi, uyarıcı nörotransmitter işlevi gören L-aspartik asit (L-ASP) ve L-glutamik asit (L-GLU) gibi aminoasitlerin (excitatory amino acids="EAA"s) yapımlarında azalmaya neden olur; organizma bu yeni işlevsel duruma kısa zamanda uyum sağlar. Bu varsayımı destekleyen diğer deneysel bulgular şunlardır: Diğer bir L-asparajinaz inhibitörü olan D-ASP (Lerman ve Verevkina 1962) etkisi açısından morfininkini andırır deney sonuçları vermiştir (Koyuncuoğlu ve Berkman 1982, Koyuncuoğlu ve ark. 1982 a ve b, 1984); D-ASP morfine fiziksel bağımlılığı şiddetlendirmekte, naloksonla presipite edilen morfin yoksunluk sendromunu hafifletmektedir (Koyuncuoğlu ve ark., baskıda); L-ASP opiat bağımlılarında yoksunluk sendromunun sağaltımında başarılı bulunmuştur (Koyuncuoğlu 1983, Şener ve ark. 1986).

Yukarıda sözü geçen deneysel Bulgular, opiat bağımlılığındaki temel düzeneğin, ASP/GLU-erjik sistem kapsamında, asparajin ve glutaminde L-ASP ve L-GLU transmitterlerinin yapımı sağlayan enzimlerin opiatlarca bastırılması (Bielarczyk ve ark. 1986, Reubi ve ark. 1980), yine opiatların ASP/GLU-erjik sistem reseptörlerini sağlamaya çalışması olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca reseptörlerin opiatların etki düzeneğiyle bağlantılı olarak, sayılarının ve duyarlılıklarının artması olasılığı da (upregulation / supersensitivity) bu açıdan gözardı edilmemelidir.

Opiat yoksunluk sendromunda L-asparajinaz ve L-glutaminaz üzerindeki inhibitör etki kalkmakta; L-ASP ve L-GLU yapımı ve salınımı normale dönmektedir. Opiatların blokajından kurtulmuş olan ASP/GLU-erjik reseptörlerin EAA'lerle yanıtı ise ya normal ya da aşırı olacaktır. Sonuçta norepinefrin (Jones ve ark. 1987 a, Lallies ve ark. 1988, Vezzani ve ark. 1987), dopamin (Jones ve ark. 1987 b, Ransom ve Deschenes 1989, Snell ve Johnson 1986),asetilkolin (Ransom ve Deschenes 1989, Snell ve Johnson 1985, 1986) gibi diğer bazı nörotransmitterlerin ve TSH, LH, FSH, prolaktin gibi hipofiz hormonlarının (mason ve ark. 1983, Price ve ark. 1978, 1979) salınımı artacaktır. Diğer ikincil etkililerle birlikte ASP/glu-erjik reseptörlerin aşırı uyarılması yoksunluk sendromunu ortaya çıkartacaktır.

Bağımlılık yapıcı etkisi olmadığı saptanmış olan (Isbell ve Fraser 1953, Jasinski ve ark. 1971, Manski ve Jasinski 1970) nonopioid antitussif özelliğe sahip deksstrometorfanın (DM) ASP/GLU-erjik reseptörlerin, özellikle de N-metil-D-aspartat (NMDA) alt tipinin iyonfor kısmına non-kompetitif bir bağlanma gösterdiği, NMDA-reseptörlerince iletilen sinir hücreleri üzerindeki toksik etkiyi azalttığı bildirilmiştir (aNİS VE ARK. 1983, Choi ve ark. 1987, Ferkany ve ark. 1988, George ve ark. 1988). Ayrıca, NMDA'nın intratekal uygulamasının davranışlar üzerindeki etkilerinin ve nosiseptif işlevinin opioid-mu ve sigma-reseptör agonistlerince antagonize edilebildiği saptanmıştır (Anonsen ve Wilcox 1987).

Yukarıda sözü edilen opiat bağımlılığının oluşum düzeneğiyle ilgili varsayım, DM'in morfin yoksunluk sendromunun tüm bulgularını önemli ölçülerde hafiflettiğini ya da bütünüyle ortaya çıkmasını engellediğini gösteren deney sonuçlarıyla da desteklenmektedir (koyuncuoğlu ve ark., Baskıda). Verilen kuramsal bilgilerin ışığında, DM'in bir çift-kör klinik çalışma kapsamında, İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde eroin bağımlılarının tedavisinde uygulanmasına karar verilmiştir.

Yöntem ve Gereçler:

Aralık 1988 - Nisan 1989 arasında kliniğe başvuran dördü kadın, kırkdördü erkek olmak üzere toplam 48 eroin bağımlısı bu çift-kör klinik çalışmaya dahil edildi. Yatırılmadan önce genel sağlık kontrolünden geçirilen toksikomanlarda, yoksunluk sendromunun öngörülen yöntemle sağaltımını engelleyecek bir patolojinin varolmadığı saptandı. Kişilere uygulanacak işlemler anlatıldıktan sonra çalışmaya katılma konusunda sözel onayları alındı.

Tüm hospitalizasyonlar, toksikomanlar -önceden belirtildiği üzere- o günkü ilk eroin dozlarını aldıktan sonra sabah

saatlerinde yapıldı. İki kadın ve ondokuz erkek bağımlıya çift-kör yöntemine uygun olarak tesadüfi seçmeyle klorpromazin (CPZ), iki kadın ve yirmibeş erkekten oluşan diğer gruba da DM, diazepamla kombine edilerek verildi. Gruplar hakkında gerekli bilgiler Tablo 1. de gösterilmiştir.

Tablo 1.: Çift kör klinik çalışmaya alınan eroin bağımlılarına ait veriler.

GRUP	BUNLUK EROİN DOZU (mg)	KULLANIM SÜRESİ (yıl)	ERDİNİ ALIŞ YOLU	KULLANILAN DİĞER PSİKOAKTİF MADDELER	Yaş ORT.	İNCELEME HOSPİTALİZASYON SAYISI
CPZ+DIA (n=21)	24.2	7.4	17 damar, 4 burun	8 esrar 2 alkol 4 esrar+alkol	29.5	2.6
DM+DIA (n=27)	23.9	8.8	18 damar, 9 burun	10 esrar 8 flunit-razepam 7 esrar+flunit-razepam	30.8	2.0

CPZ VE DM eriyikleri distile su içindeki % 50'lik alkol solüsyonunda, bir standart damlası bir miligram CPZ ya da DM verecek şekilde hazırlandı. Diazepam (DIA) beş miligramlık kapsüllerde verildi.

Hastaneye yatışın başlangıcından itibaren her saat başı 4 mg CPZ veya 15 mg DM ağızdan verildi. Ek olarak hastalar 6 saatte bir ağızdan 10 mg DIA aldılar. Hospitalizasyon süresince yiyecek, içecek ve sigara açısından hiçbir kısıtlama uygulanmadı; odaları diğer hastalarınkinden ayrı tutuldu. Yoksunluk sendromu belirtilerinin derecesi günde iki kez yapılan kontrollerde kaydedildi. Klinikte geçirilen ilk 24 saat "yoksunluk öncesi günü", ikinci gün ise "ilk yoksunluk günü" olarak alındı , zira beklenildiği gibi-hospitalizasyon gününde yoksunluk belirtileri ortaya çıkmadı.

Yoksunluk sendromunun şiddet ve süresini saptamak amacıyla esneme, gözyaşı ve burun akıntısı, terleme, piloereksiyon, tremor, huzursuzluk, uykusuzluk, bulantı/kusma, sürgün eroin kullanma isteği (craving) ve sigara kullanımı ayrı ayrı sorularak gözlemlendi. Belirtiler hafif (1 puan), orta (2 puan) ve ağır (3 puan) olmak üzere sıralandı.

CPZ'in DIA ile birlikte verildiği grup CPZ+DIA grubu olarak adlandırıldı; DM ve DIA'nın beraber kullanıldığı gruba ise DM+DIA grubu ismi verildi. CPZ+DIA grubundan 15 hasta kliniği ilk gün içinde, diğer iki hasta ise dördüncü ve beşinci günlerde kendi istekleriyle terkettiler. Altıncı ve yedinci günlerde bu gruptan toplam dört hasta klinikten kaçtı. DM+DIA grubundan ise bir hasta ilk gün, üçü dördüncü ve beşinci günlerde ve iki hasta da altıncı gün kliniği kendi istekleriyle terkettiler. Diğer onyedeki toksikoman sekizinci günde taburcu edildiler.

Belirtilerin dağılımındaki dengesizlik nedeniyle istatistiksel değerlendirme için parametrik olmayan bir test (Mann-Whitney U-Test) kullanılmıştır. Sonuçlar önce Kruskal-Wallis varyans analizine tabi tutulmuş, ardından Mann-Whitney U-Test ile iki grup birbiryle karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar:

Yoksunluk sendromu belirtilerinin ağırlığına göre yapılan puanlamaya ait ortalama değerler ve ilk yoksunluk gününde başlayarak CPZ+DIA ve DM+DIA grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırmanın özetini tablo 2. de gösterilmiştir. Sorularak ya da gözlenerek kaydedilen belirtilerden yalnızca terleme ve kusma ANOVA testiyle yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemişlerdir ($p > 0.05$). DM'in ilk yoksunluk gününde piloereksiyon, tremor, huzursuzluk ve uykusuzluk üzerindeki hafifletici etkisi istatistiksel anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. İkinci yoksunluk gününde DM+DIA grubunda gözyaşı ve burun akıntısı, piloereksiyon, tremor, iştahsızlık, kas/eklem ağrıları, huzursuzluk, uykusuzluk, eroin kullanma isteği ile sigara içmede isteksizlikle ilgili puanlar CPZ+DIA grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Üçüncü gün iki grup arasında istatistiksel anlamlı derecede farklı belirtilerin sayısı artmıştır; esneme ve sürgün de DM+DIA grubunda daha düşük puanlar vermiştir. Yoksunluk sendromunu oluşturan tüm belirtiler dördüncü günde DM+DIA grubunda, CPZ+DIA grubuna göre anlamlı derecede daha hafif bulunmuş; terleme, tremor, kusma ve eroin isteği DM+DIA grubunda tamamiyle kaybolmuştur. Bu grupta beşinci gün yalnızca piloereksiyon, kas/eklem ağrıları, midriazis, huzursuzluk ve uykusuzluğun devam ettiği belirlenmiştir. DM+DIA grubunda esneme, gözyaşı salgılanmasında artma, iştahsızlık, eroin isteği ve sigaraya karşı isteksizlik tamamiyle kaybolmuşken CPZ+DIA grubunda bu belirtilerin süğeldiği dikkati çekmiştir. Altıncı ve yedinci günlerde DM+DIA grubunda huzursuzluk ve uykusuzluk devam etmekte, ancak çok daha hafif seyretmektedir.

Tartışma:

Bu çalışmaya alınan hastalarda eroin bağımlılığı tamsı, anamnestik verilere ve hasta yakınlarından alınan bilgilere dayanılarak DSM-II-R ölçütlerine göre yapıldı. Hastalar diğer bazı psikotropik maddeleri kullanıyor olsalar da (Bkz. Tablo 1.) eroin kullanımı esası. Hospitalizasyon süresince her iki grupta da antikolinergik ajanların, antiemetik ya da antidiyareik olarak kullanımı gerekmedi; i.v. infüzyon için tıbbi endikasın yon doğmadı. Ajitasyon nedeniyle CPZ+DIA grubundan iki hastaya ikiye kez 25 mg i.m. CPZ enjeksiyonu yapılmak zorunda kaldı. DM+DIA grubundan iki toksikomanda, kısa süreli olarak hoşnutsuzluk verici görsel ve işitsel halüsinasyonlar ortaya çıktı; bunlar DM uygulamasının iki saat için kaldırılmasıyla hemen kayboldular.

Toplam kırksekiz hastadan onaltısı hospitalizasyonun ilk akşamı ya da ikinci günün sabahı kliniği terkettiler. Çalışmanın sonunda bunlardan onbeşinin CPZ+DIA grubunda oldukları ortaya çıktı. Tedaviyi kesmenin en önemli nedenleri, eroin kullanmak için aşırı istek (craving) ve huzursuzluktu. Tedaviyi sonuna kadar sürdüren DM+DIA grubundan onyedii toksikomanda, 7. ve 8. günlerde yalnızca orta derecede midriyazis ve uykusuzluk kalmıştı. Bu hastalar 8. günün akşamı idame tedavisi olarak mianserin reçetesiyle taburcu edildiler.

Bu çift-kör klinik çalışma başlangıçta, plasebo verilecek bir kontrol grubunu da içeriyordu. Ancak aşağıda yazılı nedenlerden ötürü plasebo grubu sürdürülemedi:

1- Plasebo verilen toksikomanlar yoksunluk sendromu belirtileri açısından kolayca belirlenebiliyordu.

2- Bu hastalar şiddetli yakınmaları nedeniyle yardımcı personeli ve diğer hastaları sürekli rahatsız ediyorlar, klinik-içti düzeni bozuyorlardı.

Bu çalışmada takip edilen semptom ve yakınmalar, opiat yoksunluk sendromu için karakteristiktir. Eroin kullanımı-na aşırı isteklilik ve sigara içimine duyulan isteksizlik de ek olarak kaydedilmiştir. Opiat kullanımına gereksinim duyulma-ması, aslında ancak yeterli miktarda bir opioid türevinin devreye sokulmasıyla mümkündür. Non-opioid bir antitussif olan DM'in eroine duyulan aşırı isteği azaltması bu açıdan dikkat çekicidir.

Hastalara kliniğe yatışlarına dek normal eroin kullanımlarını kesme çabasına girmemelerini önermek yararlı ve bir açıdan zorunlu bulunmuştur. DM uygulaması hospitalizasyonla birlikte hemen başlatıldığından, eroin blokajından kurtu-lacak olan ASP/GLU-erjik reseptörlerin ionofor kısıllarının vakit geçirmeden DM tarafından tutulması mümkün olaca-kıdır. Sonuçta bu reseptörler, ASP ve GLU nörotransmitterleri tarafından aşırı düzeyde uyanılmaktan ve dolayısıyla reseptör-leri taşıyan sinir hücreleri nörotoksik etkiden önemli ölçüde korunmuş olacaklardır; ayrıca yoksunluk sendromunun bütün belirtileriyle ortaya çıkması önlenmiş olacaktır (Anis ve ark. 1983, Choi ve ark. 1987, George ve ark. 1988).

Tablo 2. de görüldüğü gibi, bu çift-kör klinik çalışmanın sonuçları yoksunluk sendromu belirtilerinin klasik psikiyat-rik yaklaşımda olduğu gibi nöroleptiklerle (örn. CPZ) bastırılması yerine, DM uygulamasının, yoksunluk sendromunun ge-rek daha hafif şiddette geçmesini, gerekse çoğu belirtinin süresini kısalttığına açıkça göstermektedir. Ayrıca bu sağaltım biçiminin eroin kullanma isteğinde azalmaya neden olması dikkate değer bir olgudur. Bu özelliğinden yararlanma amacıyla taburcu edilen hastalarda düşünülen DM ile idame tedavisi, DM'in Türkiye'de bağımlılık yapıcı bir madde olarak kabul edilmiş olması, ayrıca piyasada bulunma gücüğü nedeniyle uygulanamamıştır.

	GRUP	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Hasta Sayısı	A	21	6	6	6	6	5	4	2	-
	B	27	26	23	23	22	21	19	17	17
Eğneme	A	0.61	1.16	1.30	1.42	0.52	0.52	0.52	0.2	-
	B	0.24	0.68	0.45	0.16*	0.14*	0*	0*	0	0
Göz ZALIMMASI	A	0.81	0.79	0.66	0.66	0.30	0.31	0.25	0.12	-
	B	0.25*	0.19	0.15*	0.06*	0.03*	0*	0	0	0
Eroin Abirtisi	A	0.98	0.66	1.03	0.46	0.22	0	0	0	0
	B	0.11*	0.32	0.16*	0.10	0.21*	0	0	0	0
Terleme	A	0	0.10	0.34	0.29	0	0	0	0	-
	B	0	0.38	0.22	0.5	0	0	0	0	0
Etiler ereksiyon	A	0.11	0.75	1.21	1.02	0.63	0.37	0	0	-
	B	0.04	0.31*	0.15*	0.03*	0.2*	0.1*	0	0	0
Tremor	A	0	0.67	0.75	0.67	0.50	0.25	0	0	-
	B	0	0.52*	0.21*	0.10*	0*	0	0	0	0
Midriyazis	A	0.23	1.83	2.08	2.20	2.55	2.50	2.23	2.02	-
	B	0.04	1.70	1.38	1.41*	1.50*	1.25	1.10*	1.17*	1.17
İstahsızlık	A	0.72	1.73	1.15	0.80	0.61	1.02	0	0	-
	B	0.38*	0.93	0.46*	0.33*	0.07*	0*	0	0	0
Kaszeklem ağrıları	A	0.63	1.33	2.50	1.86	1.20	0.62	0	0	-
	B	0.04*	1.61	1.13*	0.82*	0.49*	0.29*	0	0	0
Huzursuzluk	A	0.84	1.42	1.67	0.81	1.00	1.56	0.87	0.67	-
	B	0.04*	0.49*	0.61*	0.21*	0.24*	2.10*	0.13*	0*	0
Uykusuzluk	A	0	2.00	2.85	3.02	2.75	2.25	1.50	1.52	-
	B	0	1.01*	0.97*	1.09	0.74*	0.83*	0.46*	2.44*	2.46
Kusma	A	0.21	1.16	1.83	1.16	0.50	0	0	0	-
	B	0.07	0.73	0.90	0.08	0	0	0	0	0
Sindirim	A	0	0.53	1.33	2.30	1.40	1.50	1.02	0	-
	B	0	0.29	0.71	1.01*	0.12*	0*	0*	0	0
Eroin İsteği	A	1.48	2.66	2.55	1.24	1.33	1.33	1.52	1.52	-
	B	0.61	1.76	0.53*	2.48*	0*	0*	0*	0*	2
Sigara İsteksizliği	A	0.38	2.21	2.38	1.72	1.29	0.63	0.27	0	-
	B	0.9	1.69	0.91	0.21*	0.24*	0*	0	0	0

Tablo 2.: Yoksunluk sendromu belirtilerine şiddeti dikkate alınarak verilen puanların günlere göre dağılımı ve her iki tedavi grubunun istatistiksel karşılaştırılması (A = CPZ+DIA grubu / B= DM+DIA grubu: * = 0 < 0.05)

KAYNAKLAR:

1. Aanonsen LM, Wilcox 1987 Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 243:9-19
2. Anis NA, Berry SC, burton NR, Lodge D 1983 The dissociative anesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl- aspartate. *Br J Pharmacol* 71:565-575
3. Bielarczyk H, Lysiak W, Szutowicz A 1986 Synthesis of glutamate and aspartate in rat brain synaptosomes. *Acta Biochim Pol* 33:239-251
4. Choi DW, Peter S, Viseskul V 1987 Dextrorphan and Ievarphanol selectively block N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity on cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 242:713-720
5. Ferkany JW, Borosky SH, Clissold DB, Pontecorvo MJ 1988 Dextromethorphan inhibits NMDA-induced convulsions. *Eur J Pharmacol* 151:151-154
6. George CP, Goldberg MP, Choi DW, Steinberg GK 1988 Dextromethorphan reduces meocortical ischemic damage in vivo. *Brain Res* 440:375-379
7. Isbell H, Fraser HF 1953 Action an addiction liabilities of dromoran derivative in man. *J Pharmacol Exp Ther* 107:524-530
8. Jasinski DR, Martin WR, Mansky PA 1971 Progress report on the assessment of the antagonists nalbuphine an GPA-2087 ffor abuse potential an studies of the effects of dextromethorphan in man. Presented at 33rd meeting of Committee on Problems of Drug Dependence, National Research Council, Toronto, Ontario, Canada
9. Jones SM, Snell LD, Johnson KM 1987 (a) Phencyclidine selectively inhibits N-methyl-D-aspartate-induced hippocampal [³H] norepinephrine release. *J Pharmacol Exp Ther* 240:492-497
10. Jones SM, Snell LD, Johnson KM 1987 (b) Inhibition by phencyclidine of excitatory amino acid-stimulated release of neurotransmitter in the nucleus accumbens. *Neuropharmacol* 26:173-179
11. Klein M, Paturzo JJ, musacchio JM 1989 The effects of prototypic ligands on the binding of [³H]dextromethorphan to guinea pig brain. *Neurosci Letts* 97:175-180
12. Koyuncuoğlu H 1983 The tretment with L-aspartic of persons addicted to opiates. *Bull Narcotics* 35:11-15
13. Koyuncuoğlu H, Güngör M, Sağduyu H, Eroğlu L 1974 The antagonistic effects of aspartic acid on some effects of morphine on rats. *Eur J Pharmacol* 27:184-150
14. Koyuncuoğlu H, Genç E, Güngör M, Eroğlu L, Sağduyu H 1977 (a) The antagonizing effect of aspartic acid on the brain levels of monoamines and free amino acids during the development of tolerance and physical dependence on morphine. *Psychopharmacology (Berlin)* 54:187-191
15. Koyuncuoğlu H, Sağduyu H, Güngör M, Eroğlu L, Genç E 1977 (b) Antagonizing effect of aspartic acid on the development of physical dependence on and tolerance to morphine in the rat. *Drug Res* 27:1676-1679
16. Koyuncuoğlu H, Güngör M, Eroğlu L, Sağduyu H 1979 (a) The antagonizing effect of aspartic acid on morphine withdrawal and levallorphan-precipitated abstinence syndrome signs and on associated changes levels of free amino acids in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)* 62:89-95
17. Koyuncuoğlu H, Keyer-Uysal M, Berkman K, Güngör M, Genç E 1979 (b) The relationship between morphine, aspartic acid and L-asparaginase in rats. *Eur J Pharmacol* 60:369-372
18. Koyuncuoğlu H, Berkman K 1982 Effect of D-and/or L-aspartic acids on feeding, drinking, urine outflow and core temperature. *Pharmacol Biochem Behav* 17:1265-1269
19. Koyuncuoğlu H, Berkman K, Wildmann J, Matthaei H 1982 (a) Antagonistic effect of L-aspartic acid on decrease in body weight, food and fluid intake, and naloxone reversible rectal temperature caused by D-aspartic acid. *Pol J Pharmacol Pharm* 34:333-337
20. Koyuncuoğlu H, Wildmann J, Berkman K, Matthaei H 1982 (b) THE effects of D-and/or L-aspartic acid on the total weight of body and the weights of certain organs, and their protein, triglyceride and glycogen contents. *Drug Res* 32:738-741
21. Koyuncuoğlu H, Berkman K, Sabuncu H 1984 Feding, drinking, urine osmolality in Brattleboro rats: Changes by morphine, naloxone. D-amino acids. *PLG. Pharmacol Biochem Behav* 20:29-34
22. Koyuncuoğlu H, Güngör M, Enginar N, Hatipoğlu I, Hızal A 1986 Brain asparaginase, ACE activity and plasma cortisol level in morphine dependent rats: Effect of aspartic acid and naloxone. *Pharmacol Biochem Behav* 25:953-957
23. Koyuncuoğlu H, Güngör M, Saduy H, Arıoğlu F 1990 Intensification and attenuation of morphine dependence by D-aspartic acid and PLG. *Pharmacol Biochem Behav* 35: (in press)
24. Koyuncuoğlu H, Güngör M, Sağduyu H, Arıoğlu F 1990 Suppression by ketamine and dextromethorphan of precipitated abstinence syndrome in rats. *Pharmacol Biochem Behav* (in press)
25. Lalties M, Middlemiss DN, Ransom R 1988 Stereoselective antagonism of NMDA-stimulated noradrenaline release form rathippocampal slices by MK-801. *Neurosci Letts* 91:339-342
26. Lehmann J, Scatton B 1982 Characterization of the excitatory amino acid receptor-mediated release of [³H] acetylcholine from rat striatal slices. *Brain Res* 252:77-89
27. Lerman MI, Verevkina IV 1962 The inhibition of asparaginase from the blood serum of guinea pigs. *Biokhimiya* 27:256-261
28. Mason GA, Bisette G, Nemeroff CB 1983 Effects of excitotoxic amino acids on pituitary hormone secretion in

the rat. *Brain Res* 289:366-369

29. Mansky PA, Jasinski DR 1970 Effects of dextromethorphan (D) in man. *Pharmacologist* 12:231
30. musacchio JM, Klein M, Santiago LJ 1988 High affinity dextromethorphan binding sites in guinea pig brain: Further characterization and allosteric interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 247:424-431
31. Price MT, Olney JW, Mitchell MV, Fuller T, Cicero TJ 1978 Luteinizing releasing action of N-methyl aspartate is blocked by GABA or taurine but not by dopamine antagonists. *Brain Res* 158:461-465
32. Price MT, Olney JW, Anglim M, Buchsbaum S 1979 Reversible action of N-methyl aspartate on gonadotropin neuroregulation. *Brain Res* 176:165-168
33. Reubi JC, Toggenburger G, Cuenod M 1980 Asparagine as precursor for transmitter aspartate in corticostriatal fibres. *J Neurochem* 34:1015-1017
34. Ranson RW, Deschenes NL 1989 Glycine modulation of NMDA-evoked release of [³H]-acetylcholine and [³H]-dopamine from rat striatal slices. *Neurosci Lett* 96:323-327
35. Snell LD, Johnson KM 1985 antagonism of NMDA-induced transmitter release in the rat striatum by phencyclidine-like drugs and its relationship to turning behavior. *J Pharmacol Exp Ther* 235:50-57
36. Snell LD, Johnson KM 1986 Characterization of the inhibition of excitatory amino acid-induced neurotransmitter release in the rat striatum by phenciclidine-like drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 238:938-946
37. Şener AI, Ceylan ME, Koyuncuoğlu H 1986 Comparison of the suppressive effects of L-aspartic acid and chlorpromazine + diazepam treatments on opiate abstinence syndrome signs in men. *Drug Res* 36:1684-1686
38. Vezzani A, Wu H-Q, Samanin R 1987 [³H] Norepinephrine release from hippocampal slices is an in vitro biochemical tool for investigating the pharmacological properties of excitatory amino acids. *J Neurochem* 49:1438-1442