

METAMFETAMİNİN PREFRONTAL KORTEKSTE ANTİOKSİDAN ENZİMLER ve LİPİD PEROKSİDASYONUNA ETKİSİ*

Osman AÇIKGÖZ*, Sevil GÖNENÇ*, Berkant Muammer KAYATEKİN*, Nazan UYSAL*, Çetin PEKÇETİN**, İlgi ŞEMİN*, Ataman GÜRE*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı*
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Deney hayvanlarına metamfetamin verilmesi nigrostriatal, mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik nöronlarda hasara neden olur. Metamfetaminin nörotoksik etkilerinin ortaya çıkmasında oksidan stresin önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir. Daha önce yaptığımız bir çalışmada akut tekrarlayıcı ve kronik metamfetamin enjeksiyonlarının sıçan striatumunda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin düzeyinde ve süperoksit dismutaz aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada akut tekrarlayıcı dozlarda enjekte edilen metamfetamin sıçan prefrontal korteksinde süperoksit dismutaz aktivitesinde artışa neden olurken, glutasyon peroksidaz aktivitesi ve tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin düzeylerinde değişikliğe neden olmadı. Kronik metamfetamin enjeksiyonları prefrontal kortekste tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliğe neden olmadı.

Anahtar sözcükler: Metamfetamin, dopamin, süperoksit dismutaz, lipid peroksidasyonu, prefrontal korteks, glutasyon peroksidaz

SUMMARY

The administration of methamphetamine to experimental animals results in damage to nigrostriatal, mesocortical and mesolimbic dopaminergic neurons. It has been suggested that oxidative stress may play an important role in methamphetamine-induced neurotoxicity. In a previous study, we have demonstrated that both the acute repeated and the chronic administration of methamphetamine causes an increase in thiobarbituric acid reactive substances levels, an indicator of lipid peroxidation, and superoxide dismutase activity in the rat striatum. In the present study, the acute repeated administration of methamphetamine caused an increase superoxide dismutase activity in the rat prefrontal cortex. Glutathione peroxidase enzyme activity and thiobarbituric acid reactive substances levels were not affected by the repeated administration of methamphetamine. The chronic administration of methamphetamine did not change antioxidant enzyme activities and thiobarbituric acid reactive substances levels in the rat prefrontal cortex.

Key words: Methamphetamine, dopamine, superoxide dismutase, lipid peroxidation, prefrontal cortex, glutathione peroxidase

Deney hayvanlarına metamfetamin verilmesi nigrostriatal, mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik nöronlarda hasara neden olur (1). Daha çok nigrostriatal sistem üzerinde yoğun-

laşan çalışmalarda, metamfetamin verilmesi sonrası dopaminerjik terminallerde oluşan hasar, dopamin sentezindeki hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz aktivitesindeki azalma (2),

* Bu çalışma 14-19 Eylül 1998 tarihlerinde Samsun'da yapılan Türk Fizyolojik Bilimler Derneği'nin 24.Ulusal Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

dopamin taşıyıcılarının sayısında azalma (3), striatumdaki dopamin konsantrasyonunda azalma (4) ve nöron hasarının histokimyasal olarak gösterilmesiyle (5) kanıtlanmıştır. Mezokortikal dopaminerjik sistemde ventral tegmental alanda bulunan nöronların aksonları neokortekste, yoğun olarak prefrontal kortekste sonlanır (6). Frontal korteks ve prefrontal kortekste yapılan çalışmalar metamfetaminin bu bölgelerde de hasara neden olduğunu göstermiştir (7, 8).

Metamfetamin dopaminin salınmasını artırarak, geri alınmasını ve monoamino oksidazla yıkılmasını önleyerek dopamin konsantrasyonunda artışa neden olur. Metamfetaminin neden olduğu striatal nörotoksitenin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, striatumda dopamin konsantrasyonunun artışının hasara neden olduğu sanılmaktadır. Nörotoksik dozlarda verilen metamfetaminin, nörotoksik olmayan dozlara oranla striatumda daha yüksek dopamin konsantrasyonuna neden olduğu; dopamin konsantrasyonunun yüksekliği ile nörotoksik etkinin şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (9).

Metamfetamin dopaminin oksijenle yıkılması için uygun ortam sağlar. Dopamin oksijenle reaksiyona girerek kinonlar ve semikinonları oluştururken, süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri (ROS)'de oluşur (10). Bu ürünlerin hepsi hücreler için zararlıdır. Dopamin hidroksil

radikali ile tepkimeye girdiğinde dopaminerjik bir nörotoksin olan 6- hidroksidopamin oluşur (11). 6- Hidroksidopamin seçici olarak dopaminerjik terminallere alınır ve serbest radikaller üreterek hasara neden olur (11).

Antioksidan sistemin üyeleri (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon, alfa tokoferol, C vitamini) reaktif oksijen türlerinin yaratabileceği hasara karşı savunma görevi görürler. Süperoksit radikali süperoksit dismutaz (SOD) tarafından hidrojen peroksite, o da glutatyon peroksidaz (GPx) ya da katalaz tarafından suya dönüştürülerek zararsız hale getirilir (12). Beyinde katalaz peroksidomlarda bulunur ve katalaz aktivitesi düşüktür (13,14). Bu nedenle sinir sisteminde oluşan hidrojen peroksitin suya dönüştürülmesinden temel olarak GPx sorumludur (15). Hidrojen peroksit GPx tarafından indirgenmezse bakır ve demir gibi metallerle reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşturur. Hidroksil radikali DNA, zardaki lipidler ve karbonhidratlarla reaksiyona girer. Bu reaksiyon lipid peroksidasyonuna neden olarak organel ve zarlara hasar verip hücre ölümüne kadar gidebilir. Lipid peroksidasyonu sonucunda malondialdehit oluşur (12). Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehit, tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler (TBARS) içinde en önde gelenidir (16). Bu nedenle TBARS düzeyinin ölçülmesi doku hasarının belirlenmesinde kullanılan uygun bir yöntemdir.

İn vitro ve in vivo çalışmalar metamfetaminin toksik etkilerinin ortaya çıkmasında oksidan stresin rolü olduğunu düşündürmektedir (17,18, 19,20,21,22). İn vitro çalışmalar metamfetaminin oksidan stresin göstergesi olan lipid peroksidasyonuna neden olduğunu göstermiştir (18,21). İn vivo çalışmalarda ise metamfetaminin nörotoksik etkilerinin oksidan strese bağlı olduğunu gösteren dolaylı kanıtlar elde edilmiştir. Örneğin Seiden ve Vosmer yüksek dozlarda metamfetamin verilmesinden sonra striatumda 6-hidroksidopamin oluştuğunu göstermişlerdir (22) Metamfetamin verilmeden önce C vitamini, E vitamini, mannitol ve etanol gibi antioksidanların verilmesinin nörotoksititeyi önlediği; SOD inhibitörlerinin nörotoksik etkiyi artırdığı bulunmuştur (19). SOD transgenik farelerde metamfetaminin nörotoksik etkilerinin önlendiği bildirilmiştir (17).

Daha önce yaptığımız bir çalışmada akut tekrarlayıcı ve kronik nörotoksik dozlarda enjekte edilen metamfetaminin striatumda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan TBARS düzeyleri ve SOD aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (23). Bu çalışmanın amacı metamfetaminin prefrontal kortekste lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerinde bir değişikliğe neden olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu amaçla sıçanlara akut tekrarlayıcı ve kronik metamfetamin enjeksiyonları yapılarak prefrontal korteksten hazırlanan homojenatlarda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan TBARS

düzeyleri ile antioksidan enzimlerden SOD ve GPx enzimlerinin aktiviteleri ölçüldü. Akut tekrarlayıcı dozlarda enjekte edilen metamfetamin prefrontal kortekste SOD aktivitesinde artışa neden olurken, GPx aktivitesi ve TBARS düzeylerinde değişikliğe neden olmadı. Kronik metamfetamin enjeksiyonları prefrontal kortekste TBARS düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliğe neden olmadı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kimyasal Maddeler

RANSOD ve RANSEL kitleri Randox; metamfetamin ve tüm diğer kimyasallar Sigma firmalarından sağlandı. Tüm çözeltiler bidistile su ile hazırlandı.

Deney Hayvanları

Deneylerde 180 - 220 g ağırlığında erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deneyler boyunca sabit ısı odada (20 ± 2 °C), 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde tutuldu; içme suları ve yemlerinde kısıtlamaya gidilmedi.

Deneyler

Deney gruplarına serum fizyolojikte çözülmüş metamfetamin, kontrol gruplarına serum fizyolojik i.p. olarak enjekte edildi. Enjeksiyon hacimleri tüm deneylerde 1 ml/kg olacak şekilde ayarlandı. Metamfetaminin akut etkilerinin araştırıldığı deneyde 15 mg/kg metamfetamin iki saat aralıklarla toplam dört kez enjekte edildi. Sıçanlar son enjeksiyondan bir saat sonra servikal dislokasyonla öldürüldü.

Metamfetaminin kronik etkilerinin araştırıldığı deneyde 5 mg/kg metamfetamin günde bir kez olmak üzere 15 gün süreyle enjekte edildi. Sıçanlar son enjeksiyondan bir saat sonra servikal dislokasyonla öldürüldü.

Doku Örneklerinin Hazırlanması

Metamfetamin ya da serum fizyolojik verilmesinden bir saat sonra sıçanlar hafif eter anestezisi altında servikal dislokasyonla öldürüldü. Sıçanların beyinleri hızla çıkarıldı, kan bulaşmasını en aza indirmek için soğuk homojenat sıvısı ile yıkandı. Buzla soğutulmuş yüzeyde prefrontal korteks dokuları çıkarıldı. Prefrontal korteks homojenatları Carrillo ve ark.'nın yöntemine göre hazırlandı (24). Homojenatlar ve süpernatantlar TBARS düzeyleri, SOD ve GPx aktivitesi ölçülene dek -70 °C'de saklandı Tüm ölçümler 15 gün içinde yapıldı.

Enzim Aktiviteleri ve TBARS Düzeylerinin Ölçülmesi

SOD aktivitesi RANSOD kiti kullanılarak, GPx aktivitesi Paglia ve ark.'nın yöntemine göre hazırlanan RANSEL kiti kullanılarak ölçüldü (25). Enzim aktiviteleri süpernatandan saptandı; Ü/mg protein olarak gösterildi. TBARS düzeyleri

homojenatlardan alınan örneklerde Rehncrona ve ark.'nın yöntemine göre belirlendi (26). TBARS düzeyleri nmol/mg protein olarak gösterildi. Homojenat ve süpernatantların protein konsantrasyonları Markwell ve ark.'nın yöntemine göre saptandı (27). Tüm ölçümler Shimadzu UV-1201V spektrofotometre kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Ölçüm sonuçları ortalama \pm standart hata olarak gösterildi. Deney ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar Student's *t* testi kullanılarak araştırıldı.

BULGULAR

Metamfetaminin akut etkilerinin araştırıldığı deneyde, iki saat aralıklarla toplam dört kez enjekte edilen 15 mg/kg metamfetamin, prefrontal kortekste SOD aktivitesinde anlamlı olarak artışa neden oldu ($p < 0.05$). Bu deneyde GPx aktivitesi ve TBARS düzeylerinde değişiklik saptanmadı. (Tablo I).

Metamfetaminin kronik etkilerinin araştırıldığı deneyde, her gün olmak üzere 15 gün süreyle enjekte edilen 5 mg/kg metamfetamin, prefrontal kortekste TBARS düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliğe neden olmadı (Tablo II)

Tablo I: Akut tekrarlayıcı dozlarda yapılan metamfetamin enjeksiyonunun prefrontal kortekste SOD ve GPx aktiviteleri ile TBARS düzeylerine etkisi

	SOD (Ü/mg protein)	GPx (Ü/mg protein)	TBARS (nmol/ mg protein)
Serum fizyolojik (n=8)	1.46 \pm 0.1	0.025 \pm 0.01	0.090 \pm 0.01
Metamfetamin (n=8)	1.69 \pm 0.1*	0.027 \pm 0.01	0.084 \pm 0.01

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak gösterilmiştir.

Metamfetamin (15 mg/kg, i.p.) iki saat aralıklarla toplam dört doz yapılmıştır.

Metamfetamin SOD aktivitesinde anlamlı olarak artışa neden olmuştur. * $p < 0.05$

Tablo II: Kronik metamfetamin enjeksiyonlarının prefrontal kortekste SOD ve GPx aktiviteleri ile TBARS düzeylerine etkisi

	SOD (Ü/mg protein)	GPx (Ü/mg protein)	TBARS (nmol/ mg protein)
Serum fizyolojik (n=8)	1.88 ± 0.1	0.022 ± 0.01	0.115 ± 0.01
Metamfetamin (n=8)	2.16 ± 0.3	0.026 ± 0.01	0.116 ± 0.01

Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak gösterilmiştir.

Metamfetamin (5 mg/kg, i.p.) her gün tek doz olmak üzere 15 gün yapılmıştır.

Kronik metamfetamin enjeksiyonları TBARS düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

TARTIŞMA

Metamfetaminin nörotoksik etkilerinin ortaya çıkmasında oksidan stresin rolünü araştıran in vivo ve in vitro çalışmalar bulunmaktadır (17, 18, 19, 20, 21, 22). Yaptığımız kaynak taramasının sonuçlarına göre, metamfetaminin prefrontal kortekste oksidan strese neden olup olmadığını araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmayla akut tekrarlayıcı dozlarda enjekte edilen metamfetaminin prefrontal kortekste SOD aktivitesinde artışa neden olduğu ilk kez gösterilmiştir. SOD aktivitesindeki artış süperoksit radikallerinin konsantrasyonundaki artışı savunmaya yönelik olarak ortaya çıkabilir. SOD transgenik farelerin metamfetaminin nörotoksik etkilerine dirençli olması (17) süperoksit radikallerinin nörotoksik etkilerin oluşumunda rolü olduğunu göstermektedir.

Striatumda yapılan bir çalışmada, toksik dozlarda metamfetaminin, nörotoksik etkilerin oluşumunda kritik rol oynayan hücre dışı sıvıdaki dopamin konsantrasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (9). Dopamin

oksijenle reaksiyona girerek ROS ve 6-hidroksidopamin gibi zararlı maddeleri oluşturabildiğinden, sitoplazmik ya da hücre dışı dopamin konsantrasyonunun artışı dopaminerjik nöronlar için toksik olabilir. Örneğin, Seiden ve Vosmer yüksek dozda metamfetaminin striatumda 6-hidroksidopamin oluşumuna neden olduğunu göstermiştir (22). Ayrıca, süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalının metamfetaminin neden olduğu nörotoksisiteye katıldığını gösteren kanıtlar da vardır. SOD transgenik farelerin metamfetaminin nörotoksik etkilerine dirençli olması süperoksit radikallerinin nörotoksisiteye katıldığını göstermektedir (17). PC12 hücrelerinde hidrojen peroksiti suya dönüştüren GPx enziminin aktivitesindeki artış metamfetaminin nörotoksik etkilerini önler (21). Dopaminerjik nöron kültüründe yapılan bir çalışmada, metamfetaminin dopaminin oksidasyonu aracılığıyla ROS oluşumuna neden olarak nörotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (18). Nörotoksik dozlardaki metamfetaminin striatumda hidroksil radikali konsantrasyonunu

artırdığı da gösterilmiştir (20).

Daha önce yapılan çalışmalar akut tekrarlayıcı (28) ve kronik (17) dozlarda yapılan metamfetaminin nigrostriatal dopaminerjik nöronlarda hasara neden olduğunu göstermiştir. Daha önce yaptığımız bir çalışmada benzer dozlarda yapılan metamfetamin enjeksiyonlarının striatumda lipid peroksidasyonuna ve SOD aktivitesinde artışa neden olduğu bulunmuştur (23). Bu çalışmada akut tekrarlayıcı dozlarda yapılan metamfetamin enjeksiyonları prefrontal kortekste SOD aktivitesinde artışa neden oldu. SOD aktivitesindeki artış süperoksit radikallerinin konsantrasyonundaki artışı savunmaya yönelik olarak ortaya çıkabilir. SOD süperoksit radikallerini hidrojen peroksit indirger. Hidrojen peroksit GPx tarafından indirgenmezse bakır ve demir gibi metallerle reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşturur. SOD aktivitesi ile GPx aktivitesi arasında bir denge vardır. SOD aktivitesindeki artışın adaptif olarak GPx aktivitesinde de artışa neden olduğu bilinmektedir (29, 30). Bununla birlikte insan beyni (31) ve fare beyninde (32) yapılan çalışmalarda SOD aktivitesindeki artışın GPx aktivitesinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir. SOD ve GPx aktiviteleri arasındaki bu dengenin bozulmasının lipid peroksidasyonuna neden olduğu aynı çalışmalarda gösterilmiştir (31, 32). Daha önce striatumda yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz

sonuçlar; SOD aktivitesinde artış, GPx aktivitesinde değişiklik olmaması ve TBARS düzeylerinde artış (23), bu mekanizma ile uyum göstermektedir. Ancak prefrontal kortekste yaptığımız bu çalışmada akut tekrarlayıcı dozlarda enjekte edilen metamfetamin SOD aktivitesinde artışa neden olurken, GPx aktivitesi ve TBARS düzeylerinde değişikliğe neden olmadı. Bu sonuçlar şu olası mekanizmalarla açıklanabilir: Beyindeki dopaminerjik nöronların büyük bir bölümü striatumda sonlanırken, prefrontal kortekste sonlanan dopaminerjik nöronlar çok daha az sayıdadır. Beyindeki dopaminin % 75 kadarı striatumda bulunur (33). Aynı dozda metamfetamin verilerek yapılan iki ayrı çalışmada, metamfetaminin frontal kortekste dopamin konsantrasyonunda % 300'lük (34), striatumda ise % 1077'lik bir artışa neden olduğu (35) gösterilmiştir. Prefrontal kortekste daha düşük dopamin konsantrasyonu bulunduğundan ROS striatuma göre daha az oluşabilir. Bu çalışmada prefrontal kortekste akut tekrarlayıcı dozlarda enjekte edilen metamfetamin SOD aktivitesinde yaklaşık % 15'lik bir artışa neden olurken, aynı dozlarda enjekte edilen metamfetaminin striatumda SOD aktivitesinde yaklaşık % 35'lik bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (23). Bu çalışmada SOD aktivitesindeki artış düşük oranda olduğundan, prefrontal kortekste SOD aktivitesi ile GPx aktivitesi arasında denge bozulmamış; bu da TBARS düzeylerinde artışa yol açmamış

olabilir. TBARS düzeylerinde artışın görülmemesi tam tersi bir mekanizmayla da açıklanabilir: Bu çalışmada ikişer saat arayla dört kez 15 mg/kg metamfetamin enjeksiyonu yapılmış, son enjeksiyondan bir saat sonra hayvanlar disloke edilerek prefrontal korteks homojenatları hazırlanmıştır. Yani enzim aktiviteleri ve TBARS düzeylerinin ölçümleri ilk enjeksiyondan yedi saat sonra yapılmıştır. İlk bir kaç dozda metamfetamin prefrontal kortekste dopamin konsantrasyonunu azaltarak sonraki dozlarda salınan dopamin miktarında azalmaya neden olabilir. Örneğin 15 mg/kg dozlarda metamfetamin verilerek yapılan bir çalışmada ilk dozdan sonra striatumda dopamin konsantrasyonu en yüksek düzeye ulaşmış; ikinci, üçüncü ve dördüncü dozlarda dopamin konsantrasyonundaki yükselme ilk dozdaki kadar olmamıştır (28). Ancak prefrontal korteste tekrarlayıcı dozlarda yapılan metamfetaminin, dopamin konsantrasyonlarında nasıl bir değişikliğe neden olduğunu inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılacak yeni çalışmalarla tek doz metamfetamin enjeksiyonundan sonra TBARS düzeyleri ile SOD ve GPx enzimlerinin aktivitelerinin zamana bağlı değişiminin incelenmesi; bir, iki, üç ve dört doz metamfetamin enjeksiyonundan sonra gruplar arasındaki sonuçların karşılaştırılması bu konuda daha ayrıntılı bilgiler verebilir.

Bu çalışmada kronik metamfetamin enjeksiyonları prefrontal kortekste TBARS düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliğe neden olmadı. Cadet ve ark. benzer dozlarda yaptığı bir çalışmada metamfetaminin kortekste nörotoksik etkilere neden olmadığını göstermişlerdir (17). Bu çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, Cadet ve ark.'nın çalışmasıyla uyumludur. Aynı dozlarda yapılan kronik mAMPH enjeksiyonlarının striatumda lipid peroksidasyonuna neden olmasına karşın (23), prefrontal kortekste antioksidan enzim aktiviteleri ve TBARS düzeylerinde değişiklik olmaması metamfetaminin bu bölgede yeterince ROS oluşturmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada akut tekrarlayıcı dozlarda (15 mg/kg, dört doz) enjekte edilen metamfetaminin prefrontal kortekste süperoksit radikalleri oluşturarak SOD aktivitesinde artışa neden olduğu; GPx aktivitesi ve TBARS düzeylerinde ise bir artışın saptanmadığı gösterilmiştir. TBARS düzeylerinde artış bulunmamasının nedenini; SOD aktivitesi ile GPx aktivitesi arasındaki dengenin bozulmamış olması ya da yukarıda tartışıldığı gibi ölçümleri yaptığımız zamandan daha önce TBARS düzeylerinde artış olup, daha sonra normale dönmesiyle açıklayabiliriz. Bu sorunun kesin yanıtı yeni araştırmalar yapılarak açıklığa kavuşturulabilir. Kronik metamfetamin enjeksiyonlarının (5 mg/kg, 15 gün) prefrontal

kortekste TBARS düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliğe neden olmaması, bu doz ve süreyle uygulanan metamfetaminin bu bölgede yeterli miktarda ROS oluşturmadığını düşündürmektedir.

Teşekkür: Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından (proje no: 0909.94.01.11) desteklenmiştir. Lab. Tek. Ferma Kandemir'e teknik yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Seiden LS, Commins D, Vosmer G, Axt K, Marek G. Neurotoxicity in dopamine and 5-hydroxytryptamine terminal fields: A regional analysis in nigrostriatal and mesolimbic projections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 537: 161-172.
2. Kogan F, Nicholas W, Gibb J. Influence of methamphetamine on nigral and striatal tyrosine hydroxylase activity and on striatal dopamine levels. *Eur. J. Pharmacol.* 1976; 36: 363-371.
3. Wagner GC, Ricaurte GA, Seiden LS, Schuster CR, Miller JM, Westly J. Long-lasting depletion of striatal dopamine and loss of dopamine uptake sites following the repeated administration of methamphetamine. *Brain Res.* 1980; 171:151-160.
4. Wagner GC, Seiden LS, Schuster CR. Methamphetamine-induced changes in brain catecholamines in rats and guinea pigs. *Drug Alcohol Dep.* 1979; 4: 435-438.
5. Ricaurte GA, Guillery RW, Seiden LS, Schuster CR, Moore RY. Dopamine nerve terminal degeneration produced by high doses of methamphetamine. *Brain Res.* 1982;235:93-103.
6. Kandel ER. Disorders of thought: Schizophrenia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, ed. *Principles of Neural Science*, third edition, USA: Appleton and Lange, 1991; 853-868.
7. Wahnschaffe U, Esslen J. Structural evidence for the neurotoxicity of methylamphetamine in the frontal cortex of gerbils (*Meriones unguiculatus*): a light and electron microscopical study. *Brain Res.* 1985; 337: 299-310.
8. Teuchert-Noodt G, Dawirs RR. Age-related toxicity in prefrontal cortex and caudate-putamen complex of gerbils (*Meriones unguiculatus*) after a single dose of methamphetamine. *Neuropharmacology* 1991; 30: 733-743.
9. O'Dell SJ, Weihmuller FB, Marshall JF. Multiple methamphetamine injections induce marked increases in extracellular striatal dopamine which correlate with subsequent neurotoxicity. *Brain Res.* 1991; 564: 256-260.
10. Graham DG. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Mol. Pharmacol.* 1978; 14: 633-643.
11. Slivka A, Cohen G. Hydroxyl radical attack on dopamine. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 15466-15472.
12. Halliwell B. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke?

- Acta Neurol. Scand. 1989; 126: 23-33.
13. Gaunt, GL., De Duve C. Subcellular distribution of D-amino acid oxidase and catalase in rat brain. *J. Neurochem.* 1991; 26: 749-759.
 14. Mavelli I, Rigo A, Federico R, Ciriolo MR, Rotillo G. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in developing rat brain. *Biochem. J.* 1982; 204: 535-540.
 15. Sinet PM, Heikkilä RE, Cohen G. Hydrogen peroxide production in rat brain in vivo. *J. Neurochem.* 1980; 34: 1421-1428.
 16. Gutteridge JMC. Free-radical induced damage to lipids, amino acids, carbohydrates and nucleic acids determined by thiobarbituric acid reactivity. *Int. J. Biochem.* 1982; 14: 649-653.
 17. Cadet JL, Sheng P, Ali S, Rothman R, Carlson E, Epstein C. Attenuation of methamphetamine-induced neurotoxicity in copper/zinc superoxide dismutase transgenic mice. *J. Neurochem.* 1994; 62: 380-383.
 18. Cubells JF, Rayport S, Rajendran G, Sulzer D. Methamphetamine neurotoxicity involves vacuolization of endocytic organelles and dopamine-dependent intracellular oxidative stress. *J. Neurosci.* 1994; 14: 2260-2271.
 19. De Vito MJ, Wagner GC. Methamphetamine-induced neuronal damage: A possible role for free radicals. *Neuropharmacology* 1989; 28: 1145-1150.
 20. Giovanni A, Liang LP, Hastings TG, Zigmond MJ. Estimating hydroxyl radical content in rat brain using systemic and intraventricular salicylate: impact of methamphetamine. *J. Neurochem.* 1995; 64: 1819-1825.
 21. Hom DG, Jiang D, Hong E-J, Quin Mo J, Andersen JK. Elevated expression of glutathione peroxidase in PC12 cells results in protection against methamphetamine but not MPTP toxicity. *Molec. Brain Res.* 1997; 46: 154-160.
 22. Seiden LS, Vosmer G. Formation of 6-hydroxydopamine in caudate nucleus of the rat brain after a single large dose of methylamphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1984; 21: 29-31.
 23. Açıkgöz O, Gönenc S, Kayatekin BM, Uysal N, Pekçetin Ç, Şemin İ, Güre A. Methamphetamine causes lipid peroxidation and an increase in superoxide dismutase activity in the rat striatum. *Brain Res.* 1998; 813: 200-202.
 24. Carrillo MC, Kanai S, Nokubo M, Kitani K. (-) Deprenyl induces activities of both superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in the striatum of young male rats. *Life Sci.* 1991; 48: 517-521.
 25. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967; 70: 158-169.
 26. Rehncrona S, Smith DS, Akesson B, Westerberg E, Siesjo BK. Peroxidative changes in brain cortical fatty acids and phospholipids, as characterized during Fe²⁺ and ascorbic acid-stimulated lipid peroxidation in vitro. *J. Neurochem.* 1980; 34: 1630-1638.
 27. Markwell MAK, Haas SM, Bieber LL, Tolbert NE. A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Anal. Biochem.* 1978; 87: 206-210.
 28. Baldwin HA, Colado MI, Murray TK, De Souza

- RJ, Green AR. Striatal dopamine release in vivo following neurotoxic doses of methamphetamine and effect of the neuroprotective drugs, chlormethiazole and dizocilpine. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 108: 590-596.
29. Ceballos I, Delabar JM, Nicole A, Lynch RE, Hallewel A, Kamoun P, Sinet PM. Expression of transfected human CuZn superoxide dismutase gene in mouse L cells and NS20Y neuroblastoma cells induces enhancement of glutathione peroxidase activity. *Biochim. Biophys. Acta* 1988; 949: 58-64.
30. Kelner MJ, Bagnell R. Alteration of endogenous glutathione peroxidase, manganese superoxide dismutase, and glutathione transferase activity in cells transfected with a copper-zinc superoxide dismutase expression vector. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 10872-10875.
31. Brooksbank BWL, Balazs R. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipoperoxidation in Down's syndrome fetal brain. *Dev. Brain Res.* 1984; 16: 37-44.
32. Haan JB, Newman JD, Kola I. Cu/Zn superoxide dismutase mRNA and enzyme activity, and susceptibility to lipid peroxidation, increases with aging in murine brains. *Molec. Brain Res.* 1992; 13: 179-187.
33. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt, 7. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 1995.
34. Kashihara K, Hamamura T, Okumura K, Otsuki S. Methamphetamine-induced dopamine release in the medial frontal cortex of freely moving rats. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.* 1991;45:677-680.
35. Kazahaya Y, Akimoto K, Otsuki S. Subchronic methamphetamine treatment enhances methamphetamine-or cocaine-induced dopamine efflux in vivo. *Biol. Psychiatry* 1989; 25: 903-912.