



## **Kronik Diazepam Uygulamasının ve Diazepam Yoksunluğunun Kaçınma Davranışı Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi**

**Yunus Güzel**

Millî Eğitim Bakanlığı Eğitim Yöneticisi

yunusguzelyunus@hotmail.com

ORCID:0000-0001-8538-3466

### **Özet**

Bu araştırmanın temel amacı, düşük dozda kronik diazepam (DZ) uygulamasının ve diazepamdan yoksunluğun sıçanların iki yönlü şok kutusundaki kaçınma davranışı üzerindeki etkisini incelemektir. Yirmi dört sıçan seçkisiz olarak üç gruba (1 mg/kg DZ, 2 mg/kg DZ, kontrol grubu) ayrılmış, tüm sıçanlar kutunun zeminindeki ızgaralardan verilen elektrik şokundan (0.8 mA), kutunun içinden bir bölmeden diğerine geçerek kaçınmaları için eğitilmişlerdir. Yedi günlük bir süre içinde verilen 5 oturumluk bir eğitimden sonra, kronik ilaç uygulamasına başlanmıştır. Yirmi sekiz gün boyunca birinci gruba 1 mg/kg DZ (DZ1), ikinci gruba 2 mg/kg DZ (DZ2) ve üçüncü gruba (kontrol grubu-KONT grubu) ise ilacın çözülmediği eriyik verilmiştir. Bütün hayvanlar, kronik ilaç uygulamasının L, 7., 14., 21. ve 28. günlerinde test edilmişlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Diazepam, Kaçınma, Tolerans, Yoksunluk, İki Yönlü Şok Kutusu

### **Investigation of the Effect of Chronic Diazepam Administration and Diazepam Withdrawal on Avoidance Behavior**

#### **Abstract**

The main objective of this study was to investigate the effect of low-dose chronic diazepam (DZ) administration and diazepam withdrawal on avoidance behavior in the two-way shock box of rats. Twenty-four rats were selectively divided into three groups (1 mg/kg DZ, 2 mg/kg DZ, control group), all rats were trained to avoid electric shock (0.8 mA) from grids on the floor of the box by

passing through the box from one compartment to another. After 5 sessions of training over a seven-day period, chronic drug administration was started. For twenty-eight days, the first group was given 1 mg/kg DZ (DZ1), the second group was given 2 mg/kg DZ (DZ2), and the third group (control group-COUNT group) was given the solution in which the drug was dissolved. L, 7 of all animals, chronic drug administration., 14., 21. and 28. they have been tested in their day.

**Key Words:** Diazepam, Avoidance, Tolerance, Withdrawal, Two-Way Shock Box

## Giriş

Benzodiazepinler 1960’lardan beri dünyada en sık kullanılan ilaçlardır. Sedatif-hipnotik etkileri nedeniyle, özellikle 1980’lerde kullanım sıklıkları maksimum düzeye ulaşmıştır. Benzodiazepinlerin bu sıklıkta kullanılmalarında artış yaşanması belirtilen dönemin sosyal ve bireysel gerçekliğiyle doğrudan bağlantılıdır (Asıcı ve İkiz, 2012).

Daha sonraları, bu İlaçların klinik etkilerine çok çabuk tolerans geliştiği ve bağımlılık yapma özellikleri nedeni ile yoksunluk sendromlarına neden oldukları için kullanım sıklıklarında düşme gözlenmiştir (Compton, Hofheimer, ve Kazinka, 2018).

Temel olarak “anksiyolitik” özellikleri nedeniyle kaygı bozukluklarının tedavisinde kullanılırlar. Anksiyolitik etkileri, sinir sisteminde benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak, temelde ketleyici (inhibitory) bir nörotransmitter olan gamma-aminobütrik asit (GABA)’nın faaliyetinin arttırılmasıyla ortaya çıkar ((Hammen, 2018; Hofmann, Schmeichel ve Baddeley, 2020).

Anksiyolitik etkilerinin yanı sıra, sedatif- hipnotik, kas gevşetici, bellek kaybı ve epilepsi nöbetlerini azaltıcı ya da önleyici etkileri de vardır. Anksiyolitik etkileri, sedatif etkiye oranla daha düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır (Asıcı ve İkiz, 2012).

Diğer bir deyişle, düşük dozlarda anksiyolitik etki baskın iken, yüksek dozlarda sedatif etkinin artması nedeniyle, anksiyolitik, bellek kaybı gibi diğer davranışsal etkileri sedatif etkiden ayırdetmek güçleşmektedir (Gabrys, Tabri, Anisman ve Matheson, 2018).

Benzodiazepinlerin davranışsal etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan koşullama tekniklerinden birisi olan kaçınma teknikleri pasif ve aktif kaçınma olarak sınıflandırılır. Pasif

kaçınma tekniğinde, organizma bir davranışı yaptığı zaman şok ile cezalandırılır. Örneğin, deney kutusu içindeki bir platformdan dışarıyı adım attığı zaman şok uygulanır. Hayvan şoktan kaçınarak bir davranışı yapmamayı öğrenir (Hofheimer, 2013).

Benzodiazepinler, düşük dozlarda pasif kaçınma performansında azalmaya neden olmaktadır. Gabrys'e (2018) göre, ilaç itici uyarıcının yarattığı ketlenmeyi ortadan kaldırmakta ve itici uyarıcı tarafından cezalandırılan davranışın sıklığı artmaktadır.

### *Araştırmanın Problemi*

Düşük dozda kronik diazepam (DZ) uygulaması ve diazepamdan yoksunluk sıçanların iki yönlü şok kutusundaki kaçınma davranışı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip midir?

### *Araştırmanın Hipotezi*

Bu çalışmada yer alan 3 gruba ilgili (DZ1: birinci grup; DZ2: ikinci grup ve KONT: kontrol grubu) hipotezler şu şekildedir:

DZ1: 28 gün süren kronik ilaç uygulamasının yapıldığı birinci gruba verilen 1 mg/kg DZ sonucunda gözlenen değişimde, DZ'nin akut uygulaması kaçınma davranışı üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

DZ2: 28 gün süren kronik ilaç uygulamasının yapıldığı ikinci gruba verilen 2 mg/kg DZ sonucunda gözlenen değişimde, DZ'nin akut uygulaması kaçınma davranışı üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

KONT: Süreç sonucunda, DZ'nin kronik uygulamasının ve DZ'den yoksunluğun kaçınma davranışı üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

### *Araştırmanın Değişkenleri*

Bağımlı değişkenler: Düşük dozda (1 ve 2 mg/kg) kronik diazepam (DZ) uygulaması.

Bağımsız değişkenler: Diazepamdan yoksun bırakılma.

## **Araştırmanın Yöntemi**

Bu çalışma bilimsel araştırma çeşitlerinden deneysel araştırma yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada yirmi dört sıçan seçkisiz olarak üç gruba (1 mg/kg DZ, 2 mg/kg DZ, kontrol grubu) ayrılmış, tüm sıçanlar kutunun zeminindeki ızgaralardan verilen elektrik şokundan (0.8 mA), kutunun içinden bir bölmeden diğerine geçerek kaçınmaları için eğitilmişlerdir.

### *Araştırmanın Katılımcıları*

Bu çalışmada diazepamın (DZ) düşük dozlarda kronik uygulamasının ve diazepamdan yoksunluğun iki yönlü şok kutusundaki kaçınma davranışına etkisini deneysel olarak araştırılmıştır.

Deney hayvanları iki yönlü test kutusunda şoktan kaçınmak için eğitildikten sonra, 1 ve 2 mg/kg diazepamın kaçınma davranışı üzerindeki kronik etkileri 28 gün boyunca (1., 7., 14., 21. ve 28. günlerde kontrol edilmek suretiyle); ilaç kesildikten sonra, ilaca yoksunluğun etkileri ise 14 gün boyunca (1., 4., 7. ve 14. günlerde) test edilmiştir.

Doz arttıkça daha baskın olarak ortaya çıkabilecek olan sedatif etkiyi kontrol edebilmek için 1 ve 2 mg/kg ölçeklerinde düşük dozlar tercih edilmiştir.

### *Araştırmada Kullanılan Ölçme Araçları*

Bu çalışmada seçkisiz olarak belirlenen ve üç gruba ayrılan yirmi dört sıçana, yedi günlük bir süre içinde verilen 5 oturumluk bir eğitimden sonra, kronik ilaç uygulamasına başlanmıştır.

Yirmi sekiz gün boyunca birinci gruba 1 mg/kg DZ (DZ1), ikinci gruba 2 mg/kg DZ (DZ2) ve üçüncü gruba (KONT: kontrol grubu) ise ilacın çözöldüğü eriyik verilmiştir. Bütün hayvanlar, kronik ilaç uygulamasının 1., 7., 14., 21. ve 28. günlerinde test edilmişlerdir.

Yirmi sekiz günlük ilaç uygulamasından hemen sonra, iki haftalık DZ'den yoksunluk başlatılmıştır ve bütün hayvanlar yoksunluğun 1., 4., 7. ve 14. günlerinde test edilmişlerdir.

Kullanılan ölçme araçlarıyla elde edilen veriler şöyledir:

#### *Columbus Instruments International Corporation (ABD)*

Sıçanların kaçınma davranışı iki yönlü şok kutusu (CIIC) tekniği kullanılarak ölçölmüştür. Şok kutusunun boyutları 60 x 29 x 26 cm'dir.

#### *V8/16 Reflex Veri Analiz Programı*

Sıçanların kaçma ve kaçınma davranışlarını kayıt etmek için ise kullanılmıştır. Şok kutusu tam ortasından, bir kontrplak aracılığı ile ikiye bölünmüştür ve kontrplağın tam ortasında hayvanın bir bölmeden diğerine geçmesini sağlayacak bir açıklık (8 x 4.5 cm) vardır. Kutu, sıçanların davranışlarını kayıt altına alan bir bilgisayara bağlıdır.

#### *ANOVA*

Sıçanların toplam kaçınma davranışları için ilaçtan yoksunluğun etkisini test etmek için son faktörde tekrar ölçümlü varyans analizi uygulanmıştır.

## **Araştırmanın Bulguları**

Bu çalışmada, sıçanlarda kaçınma davranışının kazanılması için uygulanan eğitim, kronik DZ uygulaması ve DZ'den yoksunluk günlerinde ölçülen toplam kaçınma davranışları ile ilgili kısaca şunları belirtebiliriz:

Sıçanlarda kaçınma davranışları dördüncü günün sonunda %-90'a ulaşmış ve eğitimin son oturumunda davranışlarda sabitlik gözlenmiştir. Eğitim süresince doz grupları arasında fark olup olmadığını test etmek için son faktörde uygulanan tekrar ölçümlü varyans analizi sonucunda sadece gün temel etkisi anlamlı bulunmuş; grup temel etkisi ve grup x gün ortak etkisi anlamlı bulunmamıştır.

DZ'nin akut etkisini test etmek için, her üç grupta, eğitimin sonuncu günü ve ilaç uygulamasının ilk günü için veriler son faktörde tekrar ölçümlü varyans analizi ile karşılaştırılmış, sonuç olarak sadece gün temel etkisi anlamlı bulunmuştur.

Kronik DZ uygulamasının etkisini değerlendirmek için, kronik uygulama sırasında elde edilen toplam kaçınma davranışı açısından DZ alan gruplar ile kontrol grubu karşılaştırılmış, bu amaçla uygulanan tekrar ölçümlü varyans analizi sonucunda grup ve gün temel etkisi ve grup x gün ortak etkisi anlamlı bulunmamıştır.

Kronik ilaç uygulamasının etkisini değerlendirmek için ayrıca, eğitimin son günü gözlenen kaçınma performansı, kronik uygulamanın 28. günü elde edilen performans ile karşılaştırılmış, sonuçta temel ve ortak etkiler anlamsız bulunmuştur.

Bu çalışmada düşük dozdaki diazepam uygulamasının sıçanların kaçınma davranışı üzerinde anlamlı bir etkisinin olup olmadığı araştırılmış, sonuçta anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Sıçanlar bir davranış yaparak negatif bir uyarıcıdan (şok) kurtularak ödüllendirilmişlerdir. Benzer araştırmaların aksine, düşük dozdaki diazepam uygulamasının sıçanların kaçınma davranışını anlamlı düzeyde etkilememiş olmasını, ölçülen davranışların doğasına atfetmeden önce dikkate alınması gereken birkaç nokta var.

Mesela, deney süresince sıçanların yüksek düzeyde performans göstermeleri sağlanmıştır. Sıçanların kaçınma davranışında diazepam uygulamasına bağlı olarak anlamlı düzeyde bir farklılık

gözlenmemesini söz konusu performans etkisine bağlamak mümkündür.

Eğitimin son günü ve kronik uygulamanın ilk günü (akut uygulama) elde edilen veriler karşılaştırıldığında, dozdan bağımsız olarak tüm gruplarda ortalama kaçınma davranışında bir artış gözlenmiştir. ANOVA sonucunda grup temel etkisi ya da grup x gün ortak etkisi anlamlı olmadığı için bu artış, DZ uygulamasına atfetmek yanlış olacaktır.

Kaçınma davranışındaki bu anlamlı artış, eğitimin hemen sonunda diazepam uygulaması veya kontrol grubuna eriyik vermek için enjeksiyona başlamanın yarattığı anksiyojenik etkiye bağlı olabilir.

Eğitimin son günü ile kronik uygulamanın son günü için kaçınma performansı karşılaştırıldığında, ne grup ve gün temel etkisi ne de ortak etki anlamlıdır. Bu da hayvanların enjeksiyona alışmış olmaları olarak değerlendirilebilir.

## **Sonuç, Tartışma ve Öneriler**

Bu çalışmanın ana gayesi, düşük dozda kronik diazepam (DZ) uygulamasının ve diazepamdan yoksunluğun sıçanların iki yönlü şok kutusundaki kaçınma davranışı üzerindeki etkisini irdelemektir.

Bu minvalde kavramsal çerçeve oluşturulmuş, katılımcılar belirlenmiş, veri araç ve yöntemleri paralelinde veriler elde edilerek araştırma bulgularına ulaşmak suretiyle çıkarımlarda bulunulmuştur.

Benzodiazepinlerin düşük dozda belirli bir pekiştirme tarifesine göre eğitilmiş deney hayvanlarında pekiştirilen davranış oranını arttırırken, yüksek dozda sedatif etkilerinden dolayı ilgili davranışı azalttıkları pek çok çalışmada rapor edilmiştir (Murphy, Michael ve Sahakian, 2012; Liston, McEwen ve Casey, 2019).

Bu araştırmada ise düşük dozdaki akut benzodiazepin uygulamasının kaçınma davranışı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Düşük dozda benzodiazepinlerin davranış oranını

arttırdığı gözlenen çalışmalarda daha çok organizma bir davranışından dolayı pozitif bir uyarıcı ile (su, yiyecek gibi) ödüllendirilmektedir.

Bu çalışmada ise sıçanlar bir davranış yaparak negatif bir uyarıcıdan (şok) kurtularak ödüllendirilmişlerdir.

Literatürün tersine, bu çalışmada düşük dozda benzodiazepinlerin kaçınma performansını etkilememiş olmasını, ölçülen davranışların doğasına atfetmeden önce dikkate alınması gereken birkaç nokta vardır.

Örneğin, eğitim süresince sıçanların yaklaşık % 90 düzeyinde performans göstermeleri sağlanmıştır ve kaçınma performansında ilaca bağlı bir değişiklik gözlenmemesi bu “tavan” etkisine bağlı olabilir.

Eğitimin son günü ve kronik uygulamanın ilk günü (akut uygulama) elde edilen veriler karşılaştırıldığında, dozdan bağımsız olarak tüm gruplarda ortalama kaçınma davranışında bir artış gözlenmiştir (eğitimin son günü tüm gruplar için  $X = 22.62$  iken kronik uygulamanın ilk günü için  $X = 25.33$ ’ dür).

ANOVA sonucunda grup temel etkisi ya da grup x gün ortak etkisi anlamlı olmadığı için bu artışı, DZ uygulamaya atfetmek yanlış olacaktır. Kaçınma davranışındaki bu anlamlı artış, eğitimin hemen sonunda ilaç ya da kontrol grubuna eriyik vermek için enjeksiyona başlamanın yarattığı “anksiyojenik” etkiye bağlı olabilir.

İlaç uygulamaya başlamadan Önce hayvanlara dokunulmasına (handling) bağlı olarak benzodiazepinlerin davranışsal etkilerinin farklılaştığına dair araştırma bulguları vardır (Inescu, 2012).

Bu nedenle, gelecek çalışmalarda, enjeksiyonun karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak için deneye alınan hayvanların tümüne, eğitim sırasında enjeksiyona başlamak, ilacın akut etkisini görmek açısından daha sağlıklı sonuçlar verecektir (Hammen, 2018; Lupien, Gregor, 2019).

Sunulan araştırmanın bir başka kısıtlılığı ise denek sayısının az olması ve araştırma süresince denek kaybının ortaya çıkmasıdır.

Bu nedenle araştırma yukarıda belirtilen kısıtlılıklar kontrol edilerek daha fazla sayıda denek üzerinde tekrar edilmelidir. Deneklerin sayısı arttıkça doğal olarak veriler de netleşecek ve elde edilen bulgular belirginlik kazanarak daha sonra yapılacak olan araştırmalara fayda sağlayacaktır.



Böylece, kazanılmış kaçınma davranışı üzerinde benzodiazepinlerin kronik etkileri ve ilacın kesilmesinden sonra ortaya çıkan yoksunluk etkileri ya da benzodiazepinlerin öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri daha sağlıklı bir şekilde ölçülebilir.

## **Kaynakça**

- Asıcı, E., ve İkiz, F. E. (2015). Mutluluğa Giden Yol: Bilişsel Esneklik. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 35: 191-211.
- Ayvaşık B., Zağlı Ü., Palaoğlu Ö., Soygür H. ve Ayhan İ. H. (1999). Kronik diazepam uygulamasının ve diazepam yoksunluğunun kaçınma davranışı üzerindeki etkisi. *Türk Psikoloji Derneği*, 14(43), 61-67. doi: 10.26650/SP2018-0001.
- Compton, R. J., Hofheimer, J., ve Kazinka, R. (2018). Diazepam and cognitive control: *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 13(1), 152–163. <https://doi.org/10.3758/s13415-012-0126-6>.
- Gabrys, R. L., Tabri, N., Anisman, H. ve Matheson, K. (2018). Cognitive control and cronik diazepam of depressive symptoms: The Cognitive Control and Flexibility Questionnaire. *Frontiers in Psychology*, 9, 1-19. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02219>.
- Hammen, C. (2018). Cronik diazepam and depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 293-319. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938>.
- Hofmann, W., Schmeichel, B. J., and Baddeley, A. D. (2020). *Executive diazepam and self-regulation*. *New Ideas Psychol.* 30, 190–200.
- Karakaya, İ. (2012). Bilimsel araştırma yöntemleri. A. Tanrıöğen. (Ed.), *Bilimsel araştırma yöntemleri 2*. baskı içinde (s 57-76). Anı Yayınları.
- Koster, E. H., De Lissnyder, E., Derakshan, N., ve De Raedt, R. (2011). Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: the impaired disengagement hypothesis. *Clinical psychology review*, 31(1), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.08.005>.
- Kulaksızoğlu, A. (1998). *Ergenlik psikolojisi* (1. basım). Remzi Kitabevi.

- Liston, C., McEwen, B. S., ve Casey, B. J. (2019). Psychosocial diazepam. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 912–917.
- Lupien, S. J., Gregor, C. (2019). Diazepam. *Nature Rev. Neurosci.* 10:434. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>.
- Martin, M. M. ve Anderson, C. M. (1998). The Cognitive Flexibility Scale: Three Validity Studies. *Communication Reports*, 11, 1-9. <https://doi.org/10.1080/08934219809367680>.
- Martin, M. M. ve Rubin, R. B. (1995). A new measure of cognitive flexibility. *Psychological Reports*, 76(2), 623-626. <https://doi.org/10.2466/pr0.1995.76.2.623>.
- Mezack, K. (1995). A specialized approach to job readiness training. *American Rehabilitation*, 21, 29-31.
- Murphy, F. C., Michael, A., ve Sahakian, B. J. (2012). Emotion modulates cognitive flexibility in patients with major depression. *Psychol. Med.* 42, 1373– 1382. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002418>.
- Öztürk, O. (1998). *Psikanaliz ve psikoterapi* (3. basım). Bilimsel Tıp Yayınevi.
- Rolls, E. T. (2000). Précis of “The Brain and Emotion”. *Behav. Brain Sci.* 23, 177–191. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00002429>.
- Yılmaz, T. (2002, 15-19 Ekim). Adölesan sağlığı ve gelişimi. *46. Pediatri Kongresi*, Tam Metin Kitabı.