

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RİSPERİDON, KETİYAPİN, ZİPRASİDON GİBİ ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERİN
ALKOL YOKSUNLUK SENDROMU ÜZERİNE ETKİLERİ

F.İPEK KOMSUOĞLU ÇELİK YURT

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Programı için Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ
2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RİSPERİDON, KETİYAPİN, ZİPRASİDON GİBİ ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERİN
ALKOL YOKSUNLUK SENDROMU ÜZERİNE ETKİLERİ

F.İPEK KOMSUOĞLU ÇELİK YURT

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Programı için Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışmanlar: Prof.Dr. Güner ULAK
Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY

Destekleyen Kurum: TÜBİTAK (Proje No: SBAG 105S389)

KOCAELİ
2009

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Tez Adı: Risperidon, Ketiyapin, Ziprasidon Gibi Atipik Antipsikotiklerin Alkol Yoksunluk Sendromu Üzerine Etkileri

Tez yazarı: F. İpek KOMSUOĞLU ÇELİK YURT

Tez savunma tarihi: 01.12.2009

Tez Danışmanları: Prof. Dr. Güner ULAK
Prof.Dr. Tayfun UZBAY

İşbu çalışma, jürimiz tarafından ... FARMAKOLOJİ.....Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ		İMZA
ÜNVANI	ADI SOYADI	
BAŞKAN:		
ÜYE(DANIŞMAN):		
ÜYE:		
ÜYE:		
ÜYE:		

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..../..../2009

Prof.Dr. Ümit BİÇER

Enstitü Müdürü

ÖZET

Alkol içeren modifiye sıvı diyet sıçanlara 21 gün süreyle verilmiştir. Alkolün kesilmesini izleyen 2., 4., ve 6. saatlerde lokomotor hiperaktivite, stereotipik davranış, anormal postür ve yürüme , kuyruk sertliği, ajitasyon, ve 6. saatte odiojenik nöbetler değerlendirilmiştir.

Deney sonuçlarına göre risperidon (1 ve 2 mg) lokomotor hiperaktiviteyi ve artmış stereotipik davranışı 2. saatte inhibe etmiştir. Postür bozukluğunu 1 mg/kg dozunda 2. , 4. ve 6. ve 2 mg/kg dozunda ise 4. ve 6. saatlerde düzeltmiştir. Risperidon kullanılan dozlarda 2., 4., ve 6. saatlerde anormal yürümeyi ve kuyruk sertliğini düzeltmiş; ve ajitasyonu engellemiştir. Risperidon (1 ve 2 mg/kg) AYS'nun 6. saatinde oluşturulan odiojenik epileptik nöbetleri engellemiştir.

Ketiypin (8 ve 16 mg/kg) 2. saatte lokomotor hiperaktiviteyi ve artmış stereotipiye ise 16 mg/kg dozunda 2. ve 4. saatte azaltmıştır. Ketiypin (8 ve 16 mg/kg), 2., 4. ve 6. saatlerde postür bozukluğunu, anormal yürümeyi ve kuyruk sertliğini düzeltmiştir. Ketiypin (8 mg/kg) 2., 4. ve 6. saatlerde ajitasyonu engellemiştir. 16 mg/kg ketiypin odiojenik nöbetleri tamamen önlemiştir.

Ziprasidon (1 mg/kg) lokomotor hiperaktiviteyi 2. ve 6. saatlerde azaltmıştır. Ziprasidon (1 mg/kg) artmış stereotipik davranışı 4. saatte azaltmış, 0.5 mg/kg dozunda postür bozukluğuna 6. saate olumlu etki etmiştir. Ziprasidon (1 mg/kg) anormal yürümeyi 6. saatte düzeltmiştir. Ziprasidon (0.5 mg/kg) kuyruk sertliğini 2. 4. ve 6., saatlerde 1 mg/kg dozunda 2. ve 4. saatlerde düzeltmiştir. Ziprasidon (0.5 ve 1 mg/kg) ajitasyonu 2. ve 6. saatlerde engellemiştir. Ziprasidon (0.5 ve 1 mg/kg) odiojenik nöbet insidansını azaltmıştır.

Verilerimiz risperidon, ketiypin ve ziprasidonun AYS üzerine bazı faydalı etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Alkol yoksunluk sendromu, Risperidon, Ketiypin, Ziprasidon, Sıçan.

SUMMARY

Alcohol was given to rats by a liquid diet for 21 days. Rats were observed for locomotor hyperactivity, stereotyped behaviour, abnormal posture and gait, tail stiffness, agitation and odogenic epileptic seizures.

At the 2nd hour, risperidone (1 and 2 mg/kg) produced inhibitory effects on locomotor hyperactivity and increased stereotypic behaviors. At 2nd, 4th, 6th hours 1 mg/kg and at 4th, 6th hours 2 mg/kg inhibits posture impairment. At 2nd, 4th, 6th hours, 1, 2 mg/kg inhibits abnormal gait, tail stiffness, agitation. Risperidone inhibits odogenic seizures.

Quetiapine (8 and 16 mg/kg) reduced the locomotor hyperactivity at the 2nd hour. At 2nd and 4th hours, 16 mg/kg inhibits increased stereotypic behaviours. 8 and 16 mg/kg produced inhibitory effects on posture, gait impairments, tail stiffness at 2nd, 4th, 6th hours. 8 mg/kg produced inhibitory effects on agitation at 2nd, 4th, 6th hours. 16 mg/kg inhibits odogenic seizures.

Ziprasidone (1 mg/kg) decreased the locomotor hiperactivity at the 2nd and 6th hours. 1 mg/kg produced inhibitory effects on increased stereotypic behaviours at the 4th hour. At the 6th hour, 0.5 mg/kg has affirmative effect on the intensity of posture impairment. At the 6th hour, 1 mg/kg decreased the intensity of gait impairment. 0.5 mg/kg inhibits tail stiffness at the 2nd, 4th, 6th hours and 1 mg/kg inhibits tail stiffness at 2nd, 4th hours. At 2nd, 6th hours (0.5 and 1 mg/kg) inhibits agitation.

Results suggest that risperidone, quetiapine and ziprasidone treatment has some beneficial effects for controlling AWS symptoms.

Keywords: Alcohol withdrawal syndrome, Risperidone, Quetiapine, Ziprasidone, Rat(s).

TEŞEKKÜR

Başta, engin bilimsel birikimini doktora eğitimimin başladığı ilk günden itibaren özenle paylaşan ve büyük desteklerini gördüğüm, öğrencisi olmaktan her zaman onur duyacağım hocam ve danışmanım **Prof. Dr. Güner Ulak'a**,

Doktora çalışmamın her aşamasında verdiği destekten dolayı ve öğrencisi olmaktan gurur duyacağım **Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay'a** teşekkürlerimi sunuyorum.

Kendilerinden çok şey öğrendiğim, üzerimde büyük emekleri olan Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri, **Prof. Dr. Nejat Gacar, Prof. Dr. B. Faruk Erden, Prof. Dr. Tijen Utkan'a** teşekkürlerimi sunuyorum.

Bilgi ve dostlukları ile bana her zaman destek veren **Yrd. Doç. Dr. Füzuan Yıldız Akar 'a, Dr. Hakan Kayır'a, Doç Dr. Pervin İşeri'ye** ve çalışma arkadaşlarım **Dr. Oğuz Mutlu** ve **Dr. Elvin Akdağ'a** teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarımda teknik açıdan çalışmaya destek veren GATA psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi teknisyeni **Selami Alan'a** ayrıca teşekkür ederim.

Saygılarımla.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Alkol Hakkında Genel Bilgiler	3
2.2 Alkol Kullanımına Tarihsel Bir Bakış.....	4
2.3 Alkolün Farmakokinetiği	4
2.4 Alkolün Farmakodinamiği	6
2.5 Alkol Bağımlılığı.....	7
2.6 Alkol Yoksunluk Sendromu.....	11
2.7 Alkol Bağımlılığında Kullanılan İlaçlar	18
2.8 Deneysel Alkol Bağımlılığı Modelleri	22
2.9 Deney Hayvanlarında Alkol Bağımlılığı Oluşturulması Amacıyla Kullanılan Sıvı Diyet Tekniği	24
2.10 Kemirgenlerde Gözlenen Alkol Yoksunluk Sendromu Belirtileri.....	25
2.11 Antipsikotik İlaçlar	28
3 GEREÇ ve YÖNTEM.....	45
3.1 Deney Hayvanları ve Laboratuvar	45
3.2 Kullanılan Aletler	45
3.3 Deneylerde Kullanılan İlaçlar	46
3.4 Deneyde Kullanılan İlaçlara Ait Doz Aralığının Saptanması İle İlgili Ön Çalışmalar	46
3.5 Deneysel Alkol Bağımlılığı Oluşturulması.....	47
3.6 Alkol Yoksunluk Sendromunun Oluşturulması; Gözlenen Bulguların Değerlendirilmesi; ve Bu Bulgular Üzerine İlaçların Etkileri.....	49
3.7 Alkol Yoksunluk Sendromunda Gözlenen Bulgular	49
3.8 Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve İstatistik.....	52
4 BULGULAR.....	54
4.1 Sıçanların Günlük Alkol Tüketimi ile Alkollü ve Alkolsüz Sıvı Diyetin Sıçanların Vücut Ağırlıkları Üzerine Etkileri.....	54
4.2 Alkol Yoksunluk Sendromunda Görülen Davranışsal Değişiklikler	56
4.3 Risperidonun Alkol Yoksunluk Sendromu Üzerine Etkileri	57
4.4 Ketiyapinin Alkol Yoksunluk Sendromu Üzerine Etkileri.....	64
4.5 Ziprasidonun Alkol Yoksunluk Sendromu Üzerine Etkileri	71
5 TARTIŞMA	78
6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	87
7 KAYNAKLAR DİZİNİ.....	88
ÖZGEÇMİŞ.....	98

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	5-Hidroksitriptamin (Serotonin)
ACTH	Adrenokortikotropin hormon
ADH	Alkol dehidrogenaz
ALDH	Aldehit dehidrogenaz
ALT	Alanin amino transferaz
APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
AST	Aspartat amino transferase
AYS	Alkol yoksunluk sendromu
COMT	Katekolometil transferaz
CYP	Sitokrom P450 izoenzim
DA	Dopamin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAA	Eksitator aminoasit
EPS	Ekstrapiramidal semptom
FDA	Gıda ve İlaç idaresi
GABA	Gamma aminobütüirik asit
HPA	Hipotalamus pitüiter aks
LMA	Lokomotor aktivite
MAO	Monoaminoksidaz
NA	Noradrenalin
NAD	Nikotinamid adenin dinukletoid
NADP	Nikotinamid adenin dinukletoid fosfat
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
VTA	Ventral tegmental alan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2-1 Alkolün biyotransformasyonunda birinci ve ikinci basamak (Sadock, 2003)	4
Şekil 2-2. Alkol farmakodinamiğini anlatan şekil.....	6
Şekil 2-3 Alkolün ventral tegmental alandaki (VTA) etkisinin detaylı şekilde gösterilişi	9
Şekil 2-4 Normal sıçan postürü.....	23
Şekil 2-5 AYS’unda görülen postür bozukluğu	23
Şekil 2-6 AYS sırasında sıçanda görülen kuyruk sertliği.....	26
Şekil 2-7 Sıçanlarda AYS sırasında zil sesi ile tetiklenen tonik-klonik nöbet (Uzbay, 1997).....	28
Şekil 2-8 5-HT-DA antagonistini yansıtan şekil.	33
Şekil 2-9 D ₂ parsiyel agonist etki.	33
Şekil 2-10 5-HT _{1A} agonist etki/ parsiyel agonist etki	34
Şekil 2-11 Risperidonun kimyasal formülü	36
Şekil 2-12 Risperidonun etkileştiği reseptörler	36
Şekil 2-13 Keti yapinin kimyasal formülü.....	38
Şekil 2-14 Keti yapinin etkileştiği reseptörler	39
Şekil 2-15 Ziprasidonun kimyasal formülü.....	41
Şekil 2-16 Ziprasidonun etkileştiği reseptörler.	42
Şekil 4-1 Kontrol grubu ve tedavi gruplarındaki sıçanların günlük alkol tüketimi.....	54
Şekil 4-2 AYS’nun ilk 6 saatlik döneminde sıçanlarda gözlenen lokomotor aktivite değişiklikleri.....	56
Şekil 4-3 Risperidonun AYS’nun ilk 6 saatlik döneminde sıçanların lokomotor hiperaktivitesi üzerine etkileri	57
Şekil 4-4 Risperidonun AYS’unda gelişen stereotipik davranışlar üzerine etkileri	58
Şekil 4-5 Risperidonun AYS’nda gelişen postür bozukluğu üzerine etkileri	59
Şekil 4-6 Risperidonun AYS’nda gelişen yürüme bozukluğu üzerine etkileri.....	60
Şekil 4-7 Risperidonun AYS’nda gelişen kuyruk sertliği üzerine etkileri	61
Şekil 4-8 Risperidonun AYS’nda gelişen ajitasyon üzerine etkileri.....	62
Şekil 4-9 Keti yapinin AYS’nun ilk 6 saatlik döneminde sıçanların lokomotor hiperaktivitesi üzerine etkileri	64
Şekil 4-10 Keti yapinin AYS’nda gelişen stereotipik davranışlar üzerine etkileri	65
Şekil 4-11 Keti yapinin AYS’unda gelişen postür bozukluğu üzerine etkileri.....	66
Şekil 4-12 Keti yapinin AYS’nda gelişen yürüme bozukluğu üzerine etkileri.....	67
Şekil 4-13 Keti yapinin AYS’nda gelişen kuyruk sertliği üzerine etkileri.....	68
Şekil 4-14 Keti yapinin AYS’nda gelişen ajitasyon üzerine etkileri	69
Şekil 4-15 Ziprasidonun AYS’nun ilk 6 saatlik döneminde sıçanların lokomotor hiperaktivitesi üzerine etkileri.....	71
Şekil 4-16 Ziprasidonun AYS’nda gelişen stereotipik davranışlar üzerine etkileri.....	72
Şekil 4-17 Ziprasidonun AYS’nda gelişen postür bozukluğu üzerine etkileri	73
Şekil 4-18 Ziprasidonun AYS’nda gelişen yürüme bozukluğu üzerine etkileri	74
Şekil 4-19 Ziprasidonun AYS’nda gelişen yürüme bozukluğu üzerine etkileri	75
Şekil 4-20 Ziprasidonun AYS’nda görülen ajitasyon üzerine etkileri	76

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2-1 Kandaki alkol konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan santral etkiler.....	3
Çizelge 2-2 Alkol Yoksunluğunun DSM-IV'e Göre Tanı Ölçütleri.....	13
Çizelge 2-3 Alkol Yoksunluğunun 6. saatinde AYS'nun şiddetindeki değişiklikler.....	15
Çizelge 2-4 Bazı atipik antipsikotik ilaçların reseptör afinitelerinin haloperidol ile karşılaştırılması.....	44
Çizelge 3-1 "Kronik alkol" uygulanmasında kullanılan sıvı diyetin içeriği.....	47
Çizelge 3-2 Deney grupları ve uygulanan ilaçlar.....	48
Çizelge 4-1 Alkol içermeyen ve alkol içeren sıvı diyet alan sıçanların vücut ağırlıklarındaki değişiklikler... 55	55
Çizelge 4-2 Risperidonun etanol-bağımlı sıçanlarda odiojenik nöbetlerin insidansı ve latent süresi üzerine etkileri.....	63
Çizelge 4-3 Ketiyapinin etanol-bağımlı sıçanlarda odiojenik nöbetlerin insidansı ve latent süresi üzerine etkileri.....	70
Çizelge 4-4 Ziprasidonun AYS'nda ki odiojenik nöbetlerin insidansı üzerine etkileri (n=8; * p<0.05; % değerler için Ki-kare testi) Parantez içindeki rakamlar odiojenik uyarıdan sonra nöbet geçiren sıçanların sayısını göstermektedir.	77

1 GİRİŞ

Alkolizm, alkol kullanırken kontrolün kaybedilmesi, yarattığı olumsuz sonuçlara rağmen alkol kullanımına devam edilmesi ve kişinin düşünce akımında bozukluk oluşması ile karakterize kronik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre dünya çapında 2 milyar insan alkollü içki kullanmaktadır ve 76.3 milyon insan tanı almış alkol bağımlısıdır. Aşırı alkol kullanımı insanlarda birçok patolojiye neden olabilmektedir. Bunlar arasında özefagus kanseri, karaciğer kanseri ve sirozu, alkolik kardiyomiyopati, epileptik nöbetler, polinöropati ve diğer nörolojik hastalıklar, alkolik psikoz, doğumsal anomaliler, motorlu araç kazaları, cinayet işleme ve kanunen suç sayılan diğer ciddi eylemler bulunmaktadır. Alkolle ilişkili sorunlar toplum ekonomisinde yılda milyarlarca dolar zarara neden olmaktadır. (WHO, Global Status Report on Alcohol, 2004).

Uzun süreli alkol alımının ani olarak kesilmesi sonrası alkol yoksunluk sendromu (AYS) meydana gelir (Hoffman and Tabakoff, 1996). Alkole fiziksel bağımlılık geliştiğinin en önemli göstergesi AYS dur. İnsanlarda ve kemirgenlerde AYS belirtileri iyi tanımlanmış olsa bile alkole fiziksel bağımlılık gelişmesi ve bunun mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Funk et al. 2007). AYS ilerleyici patolojik bir durumdur ve alkol yoksunluğunun kontrol altına alınabilmesi için günümüzde halen güncel bir farmakoterapi geliştirilememiştir. Bu alanda kullanılan tedavi protokolleri semptomların tamamını giderememektedir (McKeon, 2008).

Çalışmada kullandığımız risperidon, ketiyapin ve ziprasidon atipik antipsikotik ilaçlardır. Atipik antipsikotik ilaçların ortak özelliği 5-HT-DA antagonisti olmaları, D₂ reseptörlerinden hızla dissosiyeye olabilmeleri ve terapötik açıdan hafif ekstrapiramidal yan etkiye neden olmalarıdır.

Alkolün farmakolojik etkilerinde çok sayıda nörotransmitter sistemi yer almaktadır ve serotonerjik sistem bu açıdan bakıldığında önem kazanmaktadır. Çünkü serotonerjik sistemin, diğer santral mekanizmalarla birlikte alkol alımında, alkol tercihinde ve alkol bağımlılığında önemli bir yeri vardır (Le Marquand et al. 1994; Uzbay, 2008).

Benzodiazepinler AYS'da etkili olmalarına karşın, aralarında çapraz bağımlılık bulunur, bu ilaçlara karşı tolerans gelişir ve kendilerinin de bağımlılık yapmaları potansiyeli vardır. AYS tedavisinde kullanılacak ilaçların öncelikle kendilerinin bağımlılık yapmaması çok önemlidir. Bu nedenle klinisyenler tedavide bağımlılık yapmadığı iyi

bilinen antidepresanlar gibi başka psikotrop ilaçları alkol yoksunluğunun şiddetini azaltmak ve belirtileri hafifletmek için kullanmaktadırlar. Antipsikotik ilaçların alkol bağımlılığındaki etkileri ile ilişkili veriler sınırlıdır.

Bu çalışmada yeni nesil atipik antipsikotik ilaçlar olan risperidon, ketiyapin ve ziprasidonun AYS'da oluşan belirtilere etkisi araştırılmıştır. Çalışma kapsamında, ilaçların sıçanlarda AYS'nun belirgin semptomları olan lokomotor hiperaktivite, stereotipik davranışlar, anormal yürüme, anormal postür, kuyruk sertliği, ajitasyon ve odiojenik nöbetler üzerine etkileri incelenerek, AYS'na etkileri aydınlatılmaya çalışılmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Alkol Hakkında Genel Bilgiler

Alkoller kimyasal olarak alifatik hidroksil grupları içeren bileşiklerdir. İçki yapımında kullanılan etil alkol kafein ve tütünden sonra dünyada en yaygın kötüye kullanılan psikostimülandır. Alkollü içki kültüründe ve klinikte; alınan alkollü içki miktarı Amerikan literatüründe “içki” (drink) birimi ile ifade edilir. Bir “içki” 13 g (yaklaşık 16 ml) saf etanole eşdeğer alkollü içki miktarıdır. Buna göre, viskinin veya rakının yaklaşık 35 ml’si veya bir küçük şişe rakının 1/10’u, şarabın 120 ml’si veya biranın 360 ml’si bir “içki” sayılır (Kayaalp, 2009).

Alkolün santral sinir sistemi üzerine doza bağlı etkileri Çizelge 2-1’de görülmektedir:

Çizelge 2-1 Kandaki alkol konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan santral etkiler

Kandaki konsantrasyon (mg/100 ml)	Etkiler
50-80	Öfori, hafif motor bozukluklar, zihinsel etkinlikte azalma
80-100	Nistagmus, beceri isteyen işlerin yapılmasında aksama, taşıt kullanma yeteneğinin bozulması
100-200	Emosyonel düzensizlik, motor koordinasyonun ileri derecede bozulması
200-300	Konfüzyon, geveleyerek konuşma, amnezi
300-400	Stupor ve koma
400-500	Koma, ileri derecede solunum depresyonu, bazen ölüm
500<	Kesinlikle ölüm

Kayaalp, 2009 (80 mg/100ml, yaklaşık 60 ml rakı veya viski ya da 1000 ml bira içtikten sonra oluşan konsantrasyondur).

2.2 Alkol Kullanımına Tarihsel Bir Bakış

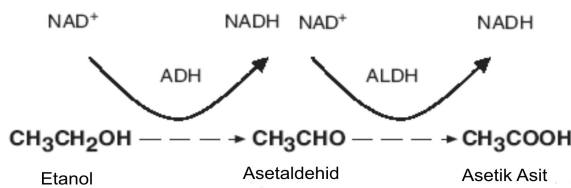
Alkol; esans, öz cevher anlamına gelen Arapça *alkhul* kelimesinden köken almaktadır. Alkol kullanma alışkanlığı paleolitik çağa kadar uzanmaktadır. İnsanlık tarafından tercih edilen en eski içeceklerden biri bal likörüdür. Paleolitik çağda insanlar içki elde etmek amacıyla fermente meyve suyu, fermente bal ve arpa kullanırlardı. Alkolle ilgili ilk yazılı metinler MÖ. 2000 yılında Hamurabi kanunlarında anlatılmıştır (Coşkunol, 1996).

MÖ. 3000- 4000 yıllarında alkolün etkileri insanlar tarafından keşfedilmiştir. Eski Mısır, Mezopotamya, Yunan ve Roma'da alkolün hastalıkların tedavisi için reçete tabletlerine yazıldığı bilinmektedir (Uzbay, 1981)

Dünyada bağımlılığı ve kötüye kullanımı en yaygın maddelerden biri olan alkol zamanla toplumlar tarafından farklı ele alınmış ve kimi zaman dinsel törenlerde kullanılırken kimi zamanda yasaklanmıştır. İçki alkölü çok eski tarihlerden bu yana keyif verici, yatıştırıcı, uyuşturucu ve ilaç olarak kullanılmıştır. Alkolizm sağlık sorunları, suça yönelme, aile parçalanması, ekonomik sorunlar, iş yaşamının bozulması gibi birey ve toplum açısından çok boyutlu önemli bir sorundur. Alkol kullanımı sadece bağımlılık değil pek çok bedensel ve ruhsal rahatsızlığı da beraberinde getirir (Bayar ve Yavuz, 2008).

2.3 Alkolün Farmakokinetiği

Ağız yolundan alınan alkol mide barsak kanalından pasif difüzyonla hızlı bir şekilde absorbe edilir. Absorbsiyon hızının fazla olması, sıvı olmasına, molekülünün ufak olmasına ve iyonize olmamasına bağlıdır. Alındıktan beş dakika sonra kanda belirir. Alkol vücutta bütün sıvı kompartımanlarına kolayca geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Vücuda giren alkolün %98'i biyotransformasyonla elimine edilir. Alkol esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Diğer dokular içinde alkölü en fazla metabolize edeni mide mukozasıdır.

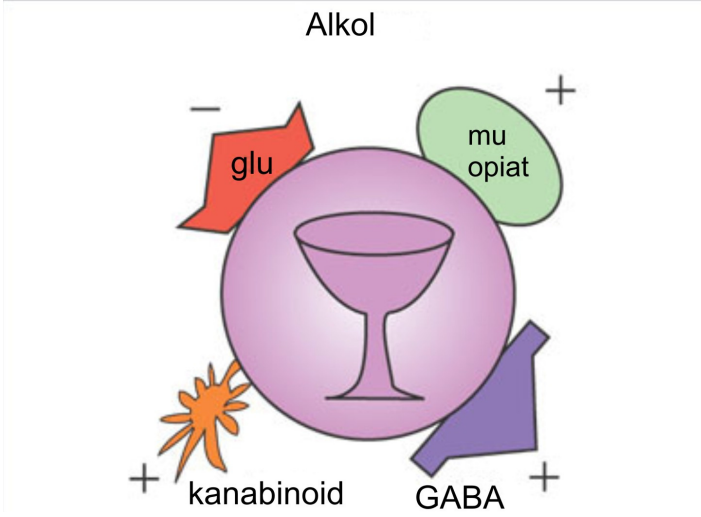


Şekil 2-1 Alkolün biyotransformasyonunda birinci ve ikinci basamak (Sadock, 2003)

Alkolün biyotransformasyonunda *birinci basamak*, asetaldehide oksitlenmesidir. Bu olay sıfır derece kinetiğine göre, alkol konsantrasyonundan bağımsız hızda olmaktadır. Söz konusu değişim iki yolak üstünden olur. Birinci yolak alkol dehidrogenaz (ADH) yolağıdır. Bu enzim karaciğer hücrelerinde sitoplazma içinde bulunur. Çinko içeren sitozolik bir enzimdir. Olağan dozda alkol alındığında dönüşüm bu yolak üstünden olur. İkinci yolak ise, mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar yolağıdır. Karaciğerde endoplazmik retikulumunda yerleşik bulunan. CYP2E1 alkol konsantrasyonu yükseldiğinde devreye girer. Kronik olarak alkol alanlarda bu enzim oto indüksiyona uğrar. Bu yolak üzerinden olan oksitlenmeye, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat'ın (NADPH), nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADP) oksitlenmesi eşlik eder. Alkolün oksidasyonunda *ikinci basamak*, asetaldehidin asetik asite dönüşümüdür. Asetaldehidin %90'dan fazlası bu reaksiyona girer. Olayı nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı mitokondriyel bir enzim olan aldehit dehidrogenaz (ALDH) kataliz eder, bu olaya karaciğer mikrozomal enzimlerinin katkısı düşük derecededir. İkinci basamaktaki dönüşümün hızı, birincinininkinden çok daha fazladır, bundan dolayı alkol alındıktan sonra vücutta asetaldehit birikmez bu maddenin kandaki konsantrasyonu alkolünkinin %1'i kadardır. Alkoliklerde muhtemelen mitokondrilerin bozulmasına bağlı asetaldehid oksidasyonu yavaşlar. Asetaldehiden oluşan asetik asit kısmen metabolize edilerek CO₂ ve H₂O dönüşür (Kayaalp, 2009).

Alkolün metabolizması sırasında kofaktör olarak kullanılan NAD/NADH oranındaki değişiklikler bedende fizyolojik düzeneklerin işleyişini bozar. Karaciğer yağlanması ana düzeneği, sitrik asit (krebs) döngüsü baskılanarak karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonu azalır ve hiperlipidemi gelişimidir Elektron transport zinciri bozulur ve lipogenezis artar. Laktat/ pürivat oranı artar, hiperlaktik asidemi gelişir. Laktik aside ikincil olarak hiperürisemi ortaya çıkar ve ürik asidin idrarla atılımı azalır. Hepatik glukoneogenezis baskılanarak hepatik glikojen depoları azalır. Buna bağlı olarak kan şekeri düşer. Akut alımda ise glikojen depolarından glikoza dönüşüm sonucu kan şekeri yükselebilir (Sadock, 2003).

2.4 Alkolün Farmakodinamiği



Şekil 2-2. Alkol farmakodinamiğini anlatan şekil

GABA inhibisyonunu arttırmaya ve glutamat eksitasyonunu azaltmaya ek olarak aynı zamanda opiyatların ve endokanabinoidlerin salınmasına neden olarak öforik etkileri de güçlendirir (Stahl, 2008a).

Alkol tarafından etkilenen reseptör türlerinden en fazla incelenenler eksitatör aminoasit (EAA) reseptörleri ve GABA-A reseptörleridir. EAA reseptör türlerinden alkole duyarlı olanı glutamatın NMDA reseptörleridir. Alkol NMDA reseptör antagonistidir. Ancak kronik olarak alkol alınması ile NMDA reseptörlerinde upregulasyon (reseptör sıklığında artma) oluşmaktadır. Kronik uygulamadan sonra alkolün kesilmesi sonucu ortaya çıkan AYS na hipereksitasyon belirtileri eşlik eder. Bu durum, sıklığı artan NMDA reseptörlerinin alkolün inhibitör baskısından kurtulmaları sonucu egemenlik kazanmaları ile açıklanabilir. Alkol beyinde ana inhibitör nöromedyatör olan GABA'nın GABA-A tipi reseptörlerini dolaylı olarak aktive eder; GABA-A reseptör kompleksinin klorür kanallarının açılmasını kolaylaştırarak nöronlarda hiperpolarizasyon yapar. Kronik alkol verilisinin GABA-A benzodiazepin reseptör kompleksinin afinite kalıbını bozduğu ve anksiyojenik nitelikte olan benzodiazepin reseptörü ters agonisti endojen maddelerin bağlanmasını artırdığı gösterilmiştir. Alkolün pozitif pekiştirici (keyif verici) etkisinde diğer birçok pozitif pekiştirici ilaç ile olduğu gibi mezokortikolimbik DA-erjik etkinliğin alkol tarafından artırılmasının rol oynadığı gösterilmiştir. Alkol verilmesi nükleus akumbensten alınan mikrodializ sıvısında DA ve metabolitlerinin düzeyini artırır. Alkolün pozitif pekiştirici etkisine DA-erjik sistem üzerinden serotonerjik ve opioid

sistemin stimüle edilmesi de katkıda bulunur. Kronik alkol verilmesinin nöradrenerjik nöronlar üzerindeki inhibitör alfa-2 adrenerjik reseptörlerde downregulasyon yapmak suretiyle yoksunluk sendromuna eşlik eden santral nöradrenerjik sistemin aşırı etkinliğine neden olduğu ileri sürülmüştür (Koob, 2000; Kayaalp, 2009). Kronik alkol kullanımı serotonerjik sistemde değişiklikler yapabilmektedir. Alkole bağımlı deney hayvanlarında özellikle striatum ve hipokampusta 5-HT düzeyinde düşüşler gözlenmiştir (Uzday, 2008).

Alkolün pozitif pekiştirici özelliği GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu, opioid peptidlerin salınımı, DA salınımı, glutamat reseptörlerinin inhibisyonu, 5-HT sistemleri ile etkileşim aracılığı ile ortaya çıkmaktadır (Koob et al. 1998).

2.5 Alkol Bağımlılığı

2.5.1 Alkol Bağımlılığının Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) *alkol bağımlısını*, uzun süre ve alışılmışın dışında alkol alan, alkole bağılı olarak ruhsal-bedensel-toplumsal sağlığı bozulan, buna karşı durumunu değerlendiremeyen; değerlendirse bile alkol alma isteğini durduramayan, sağaltıma gereksinimi olan hastadır diye tanımlar.

Koob'a göre bağımlılık (alkolizm dahil) 'sürekli hedonik ve homeostatik düzensizlik' olarak tanımlanmıştır. Alkol bağımlılığı, alkolün kontrolsüz alınması, kişinin sosyal ve işlevsel fonksiyonlarında bozulma ile karakterize kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır (Koob, 2003).

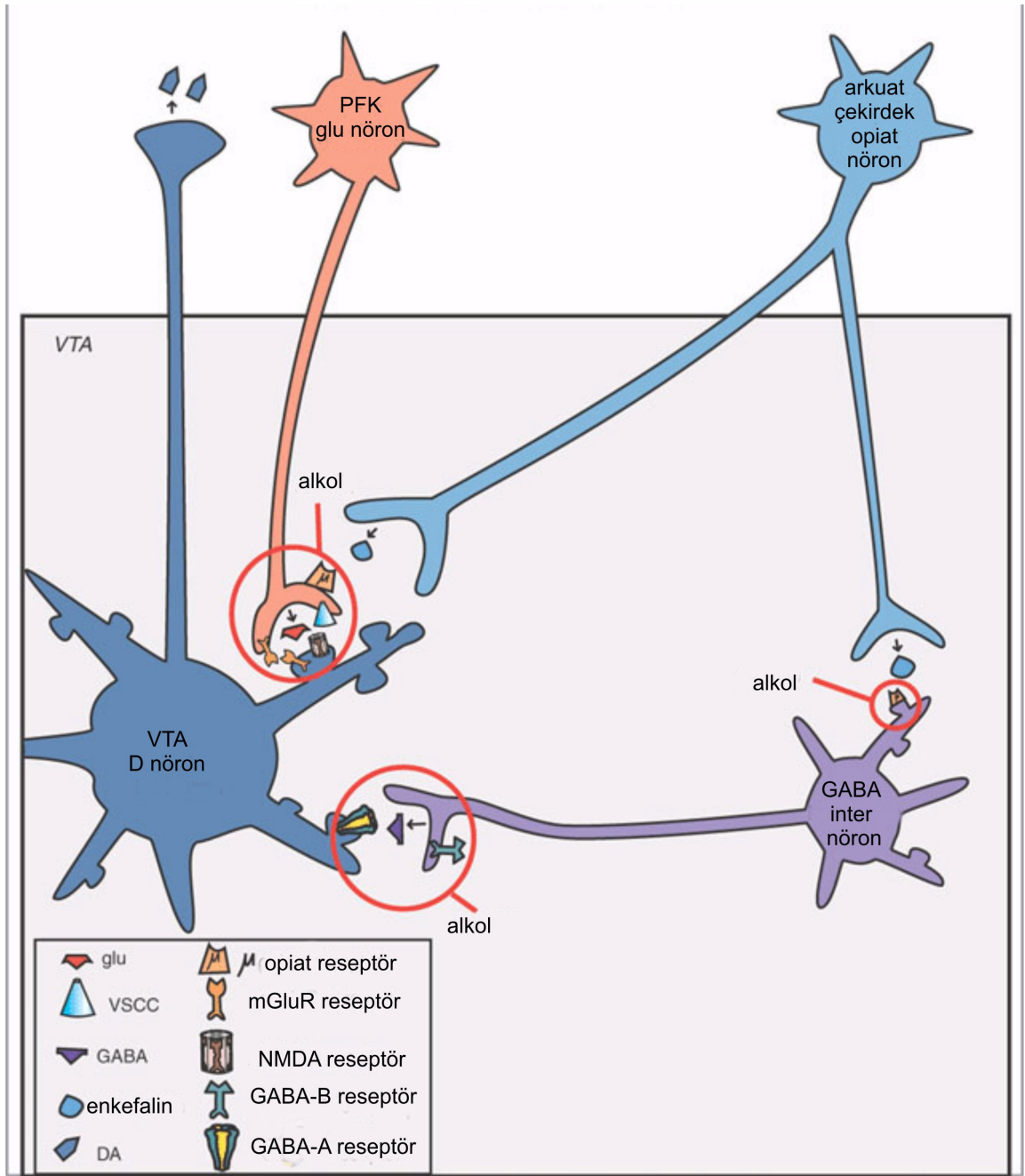
2.5.2 Alkol Bağımlılığının Nörobiyolojisi

Santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir katekolamin olan DA, lokomotor aktivite, ödüllendirme, haz ve öfori hissinin meydana gelişini kontrol eder. Alkol alınmasıyla DA inin ventral tegmental alanda (VTA) aktive olması alkolün pozitif pekiştirici özelliğinde rol oynar. VTA'dan nukleus akkumbense giden DA-erjik yolların bağımlılık tiplerinin oluşumunda en önemli yol olduğu görüşü ileri sürülmektedir. Alkol, VTA'da DA nöronlarının ateşlenmesini hızlandırır, nukleus akkumbensteki ekstrasellüler DA konsantrasyonunu artırır. Arkuat nukleustan gelen beta endorfin yolakları VTA'daki

DA-erjik nöronları aktive ederek bağımlılık gelişmesine yardımcı olur (Ding et al. 2009). Amigdala alkolün ödüllendirici etkisinde rolü olan bir yapıdır ve burada DA, opioid peptidler, GABA ve glutamat gibi anahtar nörotransmitterler rol alır. Akut alkol alımının yarattığı ödüllendirme, anksiyete giderici nörofarmakolojik etkilerin lateral hipotalamusla birlikte amigdala ve nukleus akkumbensi içine alan nöronal devreden köken aldığı bilinmektedir. Bu nöronal devre amigdala, hipokampus, orta beyin ve lateral hipotalamustan afferent bağlantılar almaktadır. Amigdala kompleksinin bağımlılık oluşturan ilaçların akut ödüllendirici etkisinde rol aldığı hipotezi son yıllarda dikkat çekmektedir (Koob, 2000; Yan and Li, 2009).

Beynin ana inhibitör nöromedyatörü olan GABA alkolün anksiyete giderici ve motor koordinasyon bozucu etkisine aracılık etmektedir. Alkol alımı GABA-erjik sistemde aktivasyon ve glutamaterjik sistemde inhibisyon oluşturur. GABA, NMDA ve 5-HT₃ ionotropik reseptörleri alkolün bağımlılık yapma potansiyelinde önemli yer alırlar. Bağımlılıkta ödül ve pekiştirme kaynaklarının değerlendirilmesi açısından beslenme davranışının düzenlenmesinde yer alan endokanabinoidler ve nöropeptid Y ile ilgili araştırmalar hedefler arasındadır (Weiss and Porrino, 2002).

Alkol bağımlılığı döngüsünde yer alan alkol yoksunluğu ve alkol tercihi gibi kademeleri tanımlamaya çalışan hayvan modelleri geliştirilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda nöroendokrin stres sistemleri ile alkolizm arasında bağlantı gösterilmiştir. Örneğin alkolün akut alınması (alkolün kendi kendine alınması veya alkolün deneğe araştırmacı tarafından verilmesi), hipofizo-pitüiter-adrenal (HPA) aksisi uyarmakta ancak alkol bağımlılığında bunun tersine HPA aksisin işleyişinde bozulma meydana gelmektedir. Alkolün pozitif ödüllendirici etkilerinden sorumlu olan nörotransmitterlerdeki değişiklikler alkolün negatif ödüllendirici etkilerine de katkıda bulunmaktadır (Richardson et al. 2008).



Şekil 2-3 Alkolün ventral tegmental alandaki (VTA) etkisinin detaylı şekilde gösterilişi. VTA da opiat nöronları GABAerjik internöronlarla ve glutamat nöronlarının presinaptik sinir sonlanmalarıyla sinaps yaparlar. Alkol mu reseptörleri üzerinde direkt olarak veya enkefalin gibi endojen opiatların salınımını sağlayarak etki eder. Alkol glutamat salınımını presinaptik metabotropik glutamat reseptörleri ve presinaptik voltaj-duyarlı kalsiyum kanallarına etki ederek gerçekleştirir. Sonuç olarak, alkol presinaptik GABA-B reseptörlerini bloke ederek ve GABA -A reseptörlerine direkt veya endirekt etki ederek GABA salınımını artırmaktadır (Stahl, 2008a).

2.5.3 Alkol Bağımlılığının DSM IV'e Göre Tanı Ölçütleri

Alkol bağımlılığı oniki aylık bir dönem içinde herhangi bir zamanda ortaya çıkan aşağıdakilerden üçü (ya da daha fazlası) ile kendini gösteren klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz alkol kullanım öyküsü olarak tanımlanır (APA,1994):

1)Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere tolerans gelişmiş olması

a)Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda alkol kullanma gereksinimi

b)Sürekli olarak aynı miktarda alkol kullanımı ile belirgin olarak *azalmış etki sağlanması*

2)Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere yoksunluk gelişmiş olması

a)Alkole özgü yoksunluk sendromu

b)Yoksunluk semptomlarından kurtulmak ya da kaçınmak için alkol alımı

3) Alkolün çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarda ya da daha uzun bir dönem süresince alınması

4) Alkol kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar olması.

5) Alkolü sağlamak, alkol kullanmak ya da etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama.

6) Alkol kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanlarını değerlendirme etkinlikleri bırakılır ya da azaltılır.

7) Alkolün neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorunun olduğu bilinmesine karşın alkol kullanımını sürdürülür.

Alkol bağımlılığı ve psikoz ilişkisine bakıldığında, madde kullanımı çeşitli psikiyatrik hastalıklara yol açabilmekte ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Psikoaktif madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olanlarda psikiyatrik bozukluk görülme sıklığı 2.7 kat daha fazladır ve en az bir psikiyatrik bozukluk eşlik etme sıklığı %70-75 arasında değişmektedir (Ebert et al. 2000). Alkol bağımlılığının psikotik bulgulara neden olma riskini, psikoza neden olabilen diğer maddelerden bağımsız olarak iki kat artırdığı düşünülmektedir (Johns, 2004).

Bir çalışmada, alkol tedavi programı için başvuran hastalarda %7.4 oranında varsanılar saptanmıştır. Psikotik olmayanlara kıyasla alkole bağlı sanrısı olan hastaların daha erken yaşta alkol kullanmaya başladıklarını, daha fazla yaşam sorunları ile karşılaştıklarını, her defasında daha fazla miktarda alkol aldıklarını ve bu hastalarda diğer madde kullanım oranlarının da fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bununla beraber bu çalışmada araştırmacılar bağımlılığın şiddetinin halüsinozis riskini artırdığını vurgulamışlardır (Tsuang et al. 1994).

Madde kullanım bozukluğu olan hastalarda psikotik bozukluk görülme insidansı yüksektir. Psikoaktif madde kullanımı sonucu gelişen psikotik bozukluğun tedavisinde klasik antipsikotikler etkili olmasına karşın ikinci kuşak antipsikotiklerin madde arama davranışı üzerine olumlu etkileri, düşük ekstrapiramidal yan etkileri ve bilişsel işlevlerde düzelme sağlaması nedeniyle tedavide kullanımı giderek artmaktadır (Altınbaş et al. 2007).

2.6 Alkol Yoksunluk Sendromu

Yoğun ve uzun süre alkol kullanımının ani olarak kesilmesi veya azaltılması sonrası ortaya çıkan tablodur. Semptomlar alkolün en son alınmasından 6- 48 saat içinde ortaya çıkmaktadır ve semptomların şiddeti kişiye, kullanım süresine, önceki yoksunluk sendromu episodlarına göre değişmektedir. İnsanda tipik yoksunluk semptomları tremor, halsizlik, bulantı ve kusma, diyare, hiperrefleksi, ateş, otonomik hiperaktivite, taşikardi, terleme, hipertansiyon, anksiyete, irritabilite, ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, ciddi vakalarda ise nöbetler, deliryum ve halüsinasyon ile karakterizedir. Şiddetli vakalarda deliryum ve geçici görsel veya işitsel halüsinasyonlar ilk 2 gün içinde tabloya eşlik edebilir. Özellikle deliryum tremens tablosu içinde olan hastaların %2-5'i metabolik, kardiyovasküler ve infeksiyöz komplikasyonlara bağlı olarak kaybedilirler. Yoksunluk sendromu esnasında hastalarının % 25'inde tonik- klonik nöbetler gözlenebilir (Asplund et al. 2004).

2.6.1 Alkol Halüsinozu

Alkole bağlı halüsinasyonların patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Beyinde DA-erjik nörotransmisyonunda bozulma ve hiper-DA-erjik durum söz konusudur. Alkolik psikozdaki hastalarda talamusun hipofonksiyonu gösterilmiştir. Alkolik psikozun farmakoterapisinde bir tedavi protokolü henüz yoktur. Alkolün kesilmesinden sonra ilk 24

saat içinde genellikle akut olarak başlar ve 2-3 haftalık kronik seyir gösterir. Bu dönem bilinç bulanıklığı, otonomik bozukluklar ve sürekli halüsinasyonlarla karakterizedir. Halüsinasyonlar daha çok işitme ile ilgilidir ve içeriği bakımından hastayı tehdit edici niteliktedir (Soyka et al. 2007).

2.6.2 Nöbetler

Alkolün kesilmesinden sonra 12-36 saat içinde başlar. Fokal nöbetler, tonik-klonik nöbetler ve nadiren status epileptikus şeklindedir. Tek bir nöbet halinde de ortaya çıkabilir. En sık olarak jeneralize tonik-klonik nöbetler şeklinde oluşmaktadır. Klinikte hastaların %60'ı birden fazla nöbet geçirirler. Dörtten fazla nöbet geçirme oranı %15'tir. Status epileptikus seyrek ve hastaların %3'ünde oluşmaktadır. Bir status serisinde etiyolojik faktör olarak alkol yoksunluğu %15'tir (Rogawski, 2005).

2.6.3 Alkole Bağlı Deliryum Tremens Tablosu

a. Bilinç bulanıklığı (çevreden haberdar olmama hali), dikkat ve odaklanma yeteneğinde azalma, bilişsel işlevlerde değişiklik (öğrenme bozukluğu, dezoryantasyon, konuşma bozukluğu),

b. Algıda bozulma,

c. Kısa zaman periyodları ile olan (saatlerden günlere sürebilen), a ve b deki kriterlerin fiziksel bulgular, laboratuvar bulguları ve hastanın anamnezi ile beraber bir yoksunluk sendromu sonucu olması alkol yoksunluk deliryumunu tanımlar (APA, 1994).

Çizelge 2-2 Alkol Yoksunluğunun DSM-IV'e Göre Tanı Ölçütleri
(DSM-IV American Psychiatric Association).

AYS için tanısal kriterler:
A. Çok fazla ve uzun süre alkol kullanımının sonlandırılması (veya azaltılması)
B. A tanı ölçütünden sonra birkaç saatten birkaç güne dek değişen bir zaman içinde gelişen aşağıdakilerden ikisinin (yada daha fazlasının bulunması):
1.Otonomik hiperaktivite (terleme veya 100 ün üzerinde nabız)
2.Artmış el tremoru
3.Uykusuzluk
4.Bulantı yada kusma
5.Gelip geçici olan görme kayıpları, dokunsal yada işitsel halüsinasyonlar yada illüzyonlar
6.Psikomotor ajitasyon
7.Anksiyete
8.Tonik-klonik konvülziyonlar
C. B tanı ölçütündeki semptomlar klinik olarak belirgin bir sıkıntıya yada toplumsal mesleki alanlarda yada önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
D. Bu semptomlar başka bir genel tıbbi duruma bağlı değildir ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.6.4 Alkol Yoksunluk Sendromunun Farmakolojisi

Alkol yoksunluğunun nöronal etki mekanizmaları günümüzde halen araştırma konusudur. Sıçanlarda amigdala, striatum ve hipokampusun alkol yoksunluğu patofizyolojisindeki önemi bu beyin alanlarında yüksek cGMP seviyeleri ile karakterizedir (Uzbay et al. 2004; Feng and Yang, 2007). Alkol yoksunluk nöbetlerinde superior kollikulustaki derin tabakaların nöronları rol oynamaktadır (McKeon et al. 2008). NMDA reseptörlerinin sayı ve fonksiyonundaki artışın alkol yoksunluk nöbetlerinden sorumlu olabileceği bilinmektedir. (Kosoboud and Crabbe 1993; Haugbol et al. 2005). Bir NMDA reseptör antagonisti olan CGP39551 nöbet aktivitesini inhibe eder (Ripley and Dunworth, 2002).

Alkolün akut etkisi, kronik etkisi ve yoksunluktaki etkisi açısından bakıldığında, akut alkol eksitator glutamerjik iletiyi azaltarak NMDA reseptörlerinde inhibitör bir etki,

GABA-A reseptörlerinde ise agonistik etki yaratır. Kronik alkol, NMDA reseptörlerinde upregulasyon (reseptör sıklığında artma) ve GABA-A reseptörlerinde ise downregulasyona (reseptör sıklığında azalmaya) neden olur. (McKeon et al. 2008).

Kronik şekilde alkol alınması hipokampus ve serebellumda, NMDA reseptörlerinin NR₁ alt-ünite, hipokampus ve kortekste ise NR_{2A} alt-ünite proteinlerini artırmaktadır. (Snell et al. 1996). Kronik alkol alımı sonrası NMDA reseptörünün NR_{2B} alt-ünitesini up-regule olmaktadır (Kalluri et al.1998).

Alkol yoksunluğunda ise, NMDA reseptör fonksiyonunda artış olmakta ve GABA-erjik iletide ise azalma olmaktadır. Kronik alkol alımının kesilmesi sonucu ortaya çıkan yoksunluk sendromunda sıklığı artan NMDA reseptörlerinin alkolün inhibitör baskısından kurtulmaları sonucu hipereksitasyon belirtileri ortaya çıkar. Sonuçta bu bilgilere dayanarak akut olarak alkole maruz kalındığında görülen etkiler alkol yoksunluğu sırasında tersine dönmektedir. (Nutt and Glue 1990; McKeon et al. 2008).

Alkol yoksunluğunda sıçan beyninde serebral korteks, striatum ve hipokampusta oluşan DA-erjik ve serotonerjik değişiklikler ile bunun yoksunlukta gözlemlenen davranışlarla ilişkisine bakılmıştır. Alkol yoksunluğunun ilk 6 saatinde ve odiojenik nöbetlerden sonra striatumda 5-HT seviyesinde anlamlı olarak *azalma* ve HVA seviyesinde anlamlı olarak *artma* görülürken alkol yoksunluğunun 2. saatinden ve odiojenik nöbetlerden sonra hipokampusta 5-HIAA seviyesinde anlamlı olarak *azalma* meydana gelmiştir. Alkol yoksunluğunun 2. saatinden sonra serebral kortekste ise 5-HIAA seviyesinde anlamlı olarak *artma* olmuş, odiojenik nöbetlerden sonra ise serebral kortekste DA ve 5-HT seviyesi anlamlı olarak *artmıştır*. Bu sonuçlara göre DA, 5-HT ve metabolitlerinin seviyelerinin alkol yoksunluğunda değiştiği ve alkol yoksunluğunun özellikle ilk 6 saatinde DA ve 5-HT in rol oynadığı vurgulanmıştır (Uzbay et al.1998).

Çizelge 2-3 Alkol Yoksunluğunun 6. saatinde AYS nun şiddetindeki değişiklikler (Bulgu yok -, az + ,orta ++ , şiddetli +++), (Uzbay et al.1998)

Bulgular	İzleme aralıkları (saat)		
	2	4	6
Anormal postür	++	+++	++
Anormal yürüme	++	++	+++
Ajitasyon	+++	+++	++
Stereotipik davranış	+++	++	++
Kuyruk sertliği	++	+++	++
Islak köpek silkinmesi	+++	++	+
Tremor	+++	+	++
Diş çatırdatması	++	+	-

Alkolün akut veya kronik kullanılması santral sinir sisteminde değişen nöroiletim süreçlerine yol açmaktadır. Tekrarlayan alkol uygulanmasının DA reseptör alttipleri üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Alkolün sıçan striatumunda NA, DA, 5-HT ve metabolitleri, D₁ ve D₂ reseptör alt tipleri üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma yapılmıştır. Sıçanlara bir haftalık alkol uygulanmasından sonra alkol verilmesinin kesilmesinden 48 saat sonra oluşan yoksunluk sendromunda DA ve DOPAC seviyesi yüksek, NA seviyesi düşük bulunurken, 5-HT seviyesinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Vasconcelos, 2003).

Son yıllarda genetik açıdan DA taşıyıcı geninin ağır AYS ve nöbetler için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (Gorwoord et al. 2003). Başka çalışmacılar ise DA taşıyıcı geninin A9 allelinin AYS da rolü olduğu ve bu gene sahip olan kadınlarda görsel halüsinasyonların (nöbetlerin değil) fazla olduğunu, bu allele sahip olmayanların ise AYS'na duyarlılıklarının az olduğunu bildirmişlerdir (Limosin et al.2004).

Sıçanlarda DA nöronlarından elektrofizyolojik kayıt alınan bir çalışmada, alkol yoksunluğu, bilinçli hayvanlarda spontan olarak aktif olan VTA DA nöronlarında azalma meydana getirmiş ve akut olarak alkol verilmesi ile azalan DA nöronları onarılmıştır (Shen, 2003). AYS sırasında mezolimbik DA-erjik nöronal aktivite azalmıştır ve DA-erjik aktivitenin inhibisyonu alkol yoksunluğunda görülen disforik ve depresif semptomların oluşmasıyla ilgilidir (Diana et al. 1993).

Alkol yoksunluğu hipereksitabilitesinin özellikle alkole kronik maruz kalımda, NMDA NR1, NR2A ve NR2B alt-ünite ekspresyonunun artışına bağlı olarak NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile ilgili olduğu bilinmektedir (Hendricson et al. 2007). Genetik açıdan, NR1 alt-ünitesi alkolün etkilediği bir gen olan GRIN1 geni ile kodlanmaktadır.

AYS'da görülen nöbetlere yatkınlıktan bu lokus (GRIN1) sorumlu tutulmaktadır (Rujescu et al. 2005).

GABA inhibitör bir nöromediyatördür. GABA-A ve GABA-B olmak üzere iki reseptörü vardır. GABA-A reseptör kompleksi bir klorür kanalına bağlıdır ve bu şekilde hücre içinde Cl⁻ iyonu geçişini düzenler. Nöronların çoğunda GABA-A reseptörlerinin uyarılması klor kanalının açılması ve hücrenin hiperpolarize olması ile sonuçlanır. Bu hücrenin daha zor uyarılabilir hale gelmesi demektir. GABA-B reseptörü ise G proteinine bağımlı çalışır. Alkolün santral etkilerinin önemli bir kısmını (anksiyolitik, sedatif, antikonvülzan ve motor koordinasyonun bozulması gibi etkiler) GABA-A reseptörleri üzerine yaptığı agonistik etki ile oluşturur. Alkolün daha çok beyin korteksinde, mediyal septal nöronlarda ve hipokampal nöronların bir kısmında GABA-A baskılayıcı etkisini artırdığı bilinir (Faingold et al. 1999). Alkol, GABA reseptörünün α -4 ve γ altbirimleri aracılığıyla GABA'nın etkilerini artırır ancak GABA reseptörlerinin aşırı derecede uyarılması inhibisyonu azaltabilir. Çalışmalar, GABA-A reseptörünün α -4 alt-ünitesinde hızlı artışın zamanla inhibitör fonksiyonu azalttığı üzerinde yoğunlaşmıştır (Rogawski. 2005). GABA-A reseptörünün α -2 altünitesinde alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak alkol bağımlılığının genetik bir yönü olduğu çalışmalarda desteklenmektedir (Soyka et al. 2008b). GABA genel olarak alkol alımından ve yoksunluktan sorumlu tutulur ancak GABA-B reseptörleri yoksunluktaki nöbetlerle ilişkilidir (Kohnke et al.2006).

Flumazenilin alkol yoksunluğunda GABA-A reseptör fonksiyonunda yaptığı değişiklik α -4 alt-ünitesindeki artışı selektif olarak azaltmasından kaynaklanmaktadır (Biggio et al. 2007).

Sıçanlarda AYS sırasında hipokampusta asetilkolin salınımında hızlıca bir artış olduğu görülmüştür. Hipokampal asetilkolin salınımı ile alkol yoksunluğu nöbetlerine duyarlılık gelişmesinde kolinerjik mekanizmanın rolü olabileceği de araştırma konusudur (Mark and Finn, 2002).

Nöradrenerjik sistemde aşırı aktivite AYS'ndaki ana mekanizmalardan biridir. Akut yoksunluk fazı esnasında hipotalamus ve beyin sapında artmış NA konsantrasyonu, beyin sapında artmış NA döngüsü gözlenmiştir. (Eisenhofer et al. 1990). Kronik alkolün kesilmesinden 24 saat sonra farelerde VTA daki NA seviyesinde düşüşler ortaya çıkmıştır (Bailey et al. 2000). Akut alkol yoksunluğu esnasında NA ve ana metaboliti MHPG konsantrasyonu detoksifiye hastaların kanında (Patkar et al. 2003) ve serebrospinal sıvıda

(Hawley et al. 1994) ve aynı zamanda deney hayvanlarında (Kovacs et al. 2002) yüksek saptanmıştır. Serebrospinal sıvıdaki NA konsantrasyonu ile yoksunluk semptomlarının sertliği arasında korelasyon saptanmıştır (Kovacs et al.2002).

Yoksunlukta aşırı uyarılabilirlikte Ca^{+2} iletiminin rolü, yoksunlukta nöbet duyarlılığında ise L- tipi Ca^{+2} kanallarının up-regülasyonu yayınlarda ilişkilendirilmiştir. (N’Gouemo and Morad 2003). Kolinerjik mekanizmaların AYS nöbetlerinin oluşumunda rol aldığı örneğin, alkol yoksunluğunda sıçan hipokampusunda bazal asetilkolin seviyesinde hızlı artış gözlemlenmiştir (Imperato et al. 1998). Alkol yoksunluğunda amigdala, korteks, ve hipotalamusta nöropeptid Y’nin azalmış hücrel ekspresyonu gösterilmiş (Roy and Pandey, 2002) ve nöropeptid Y’nin sıçanda intraserebroventriküler uygulanması alkol yoksunluk belirtilerinden irritabilite, tremor ve rijiditeyi azaltmıştır (Woldbye et al. 2002).

Endojen opioid peptidlerle ilgili çalışmalarda yoksunlukta beta-endorfin seviyelerinde azalma meydana gelmiş, sıçan nukleus akkumbensinde prodinorfin sisteminde up regülasyon olduğu bildirilmiştir (Przewlocka et al. 1997).

Kronik alkolizm glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitlerle ve ayrıca homosisteinle ilişkilidir. Aktif içicilerde NMDA reseptör uyarılmasıyla homosistein seviyesinde bir artış meydana gelir. Homosistein seviyesinin düşürülmesi alkol yoksunluğunda tedavi amaçlı olabilir. Homosistein seviyesinin değişmesi ile ilgili farklı görüşler mevcut olup bazı bilim adamları aktif olarak alkol alanlarda yoksunluk açısından riski yüksek grupta homosistein seviyesinin bir tarama metodu olarak kullanılabileceğini belirtmişleridir (Bleich et al. 2004a).

Bir plazma proteini olan transferin, demiri kandan kemik iliğine taşır ve dört tane sialik asit zincirinden oluşur. Alkoliklerde bu zincirler artar. Bu karbonhidrat-yetersiz proteinin alkol kötüye kullanımında bir biyomarker olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (Brathen, 2003).

AYS’daki hastalarda serebrospinal sıvıda bakılan 5-hidroksiindolasetik asit ve homovalinik asit seviyesinde bir değişme bulunmamıştır (Couvreur et al, 2002). Alkol yoksunluk nöbetleri ile apolipoprotein E polimorfizmi arasında ilişki olabileceğini (Wilhelm et al. 2007) ve kanabinoid reseptör 1 polimorfizminin ciddi AYS ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Preuss et al. 2003).

Alkolün hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) sisteme etkisinin değerlendirildiği çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır. Alkol yoksunluğunda HPA aks aktivitesinde artış, plazma kortizol seviyelerinde ve serebrospinal sıvıda CRF seviyesinde yükselme

görülmüştür (Zimmermann et al. 2004). Alkol yoksunluğunda vazopressinin serumda arttığı gösterilmiştir (Wiese et al.2000).

Deksmedetomidin (selektif α -2 adrenoseptör agonisti), diazepam ve propranololün alkol yoksunluk semptomlarına (rijidite, tremor, irritabilite ve hipoaktivite) etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada deksmedetomidin alkol yoksunluğunda yaralı olabileceği sonucuna varılmıştır.(Riihioja et al. 1997). Yoksunluk dönemindeki biyolojik değişiklikleri araştırmak hem alkol bağımlılığının nasıl geliştiği hakkında önemli bilgiler vermekte hem de yoksunluk döneminin ve yoksunluktan sonra yinelemelerin önlenmesinde yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesini sağlamaktadır (Eşel, 2006).

2.7 Alkol Bağımlılığında Kullanılan İlaçlar

Alkol bağımlılığı kriterlerine uyan hastalar tipik olarak, riskli içme kriterlerine uyan hastalardan daha yoğun bakıma ihtiyaç duyarlar. Hastaların çoğu ayaktan tedavi edilebilir ama daha şiddetli alkol bağımlılığı ya da komorbid sorunları olan hastaların başlangıçta yatırılmaları, spesifik danışmanlık programlarının ve farmakolojik terapinin uygulanması gerekebilir. Birçok hasta, remisyonu devam ettirmek için formal bir programa girmeden önce, AYS'nun tıbben tedavisine ihtiyaç duyarlar. Uzman kurumlar, alkol bağımlılığı olan hastalar için çeşitli tedavi seçenekleri arasında nasıl seçim yapılması gerektiği ile ilgili çok faydalı uygulama rehberleri yayınlamıştır.

Alkol kullanım bozukluklarının nörobiyolojisi daha iyi anlaşıldıkça, alkolden uzak durmayı ya da alkol kullanımını azaltmayı teşvik edecek ilaç geliştirme potansiyeli de artmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde alkol bağımlılığının tedavisi için üç ilaç – disülfiram, naltrekson ve akamprosate onaylanmıştır.

2.7.1 Disülfiram (Antabuse®)

Disülfiram, hasta alkol kullandığında, şiddetli bir ters reaksiyona neden olarak alkol kullanımını engellemek üzere tasarlanmıştır. Yüz kızarması, bulantı, kusma ve ishale neden olan disülfiram reaksiyonu, aldehid dehidrogenazın inhibe edilmesi ve bunun sonucunda, alkol aldıktan sonra asetaldehidin kandaki düzeylerinin artması aracılığıyla gerçekleşmektedir. Disülfiram ayrıca monoamin metabolizmasına etki eder ve alkol – disülfiram reaksiyonu, santral monoamin fonksiyonunda değişikliklerle ilişkili olabilir. Her

ne kadar disülfiram birçok hastada çok az etkili olsa da, bir alkol tedavi programında gözetim altında bulunan motivasyonu yüksek hastalarda, alkol alımını azaltmada etkili olmaktadır (Petrakis et al. 2007)

2.7.2 Naltrekson (Ethylex®)

Naltrekson mu opiat reseptör antagonistidir. Alkolün öforik etkilerini ve şiddetli arzuyu hafifleterek alkol kullanımını azalttığı düşünülmektedir. Oral veya intramüsküler formu vardır. Randomize plasebo kontrollü deneyler, uzun-etkili 6 ay boyunca kullanımın yoğun alkol alanlarda etkili olduğunu göstermiştir (Garbutt et al. 2005). Son dönemdeki bir çalışmada, naltrekson alkol bağımlı olmayan sıçanlarda alkol arama davranışını azaltmıştır. İnsanda erken dönemde alkol bağımlılığında yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır. (Czachowski and Delory, 2009). Yan etkileri bulantı, kusma, allerjik reaksiyonlar, abdominal kramplar ve hepatotoksitedir. Hastalar karaciğer enzim takibi yaptırılmalıdır. Akut hepatiti veya karaciğer yetmezliği olan hastalar naltrekson kullanmamalıdır (Yen, 2006).

2.7.3 Akamprosate (Campral ®)

FDA tarafından 2004 yılında alkol bağımlılığının tedavisinde onaylanmıştır. Yapısal açıdan bir taurin analogudur. Günlük kullanım dozu 2–3 gramdır. Oral kullanıldığında gastrointestinal sistemden emilimi iyi değildir, biyoyararlanımı ortalama %11'dir. GABA reseptörleri (özellikle GABA-B) üzerinde agonist etki, NMDA reseptörleri üzerine zayıf inhibitör etki gösterir. Böylece nöronal aşırı uyarılmışlığı azaltır. Hayvanlarda bu maddenin, kortekste uyarıcı nörotransmitterlerin miktarını azalttığı gösterilmiştir. Hayvan ve insan çalışmaları akamprosate'nin, alkol bağımlılığı tedavisinde nüksün önlenmesinde plaseboya üstün olduğunu göstermektedir. Yiyeceklerle beraber alımı serum pik konsantrasyonlarını %42 azaltsa da bu durum klinik olarak önemli kabul edilmez. İlk oral dozu takiben 4–15 saat arasında ortalama pik serum düzeyleri oluşur. Sabit kan düzeyine tedavinin 5. gününde ulaşılır. Emilimden sonra vücutta saptanan metaboliti olan asetilhomotaurin plazma proteinlerine bağlanmaz. Akamprosate vücutta önemli ölçüde metabolize edilmez. Oral alımı takiben %88'i dışkıyla atılırken, %2-15'i idrarla atılır. Orta ya da şiddetli böbrek yetmezliği olan olgularda dozun yarıya azaltılması önerilir (Boothby

and Doering, 2005). Akamprosot glutamatın artmış aktivitesini bloke eder ve alkol yoksunluğundaki hipermobilitiyi azaltmakta da etkilidir (Danchour and Phillippe, 1999).

Alkol bağımlılığını tedavi etmeye yönelik ilaç kombinasyonlarının ne kadar etkili olduğunun belirlenmesi konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Farelerde yapılan bir araştırmada, naltrekson ve akamprosot kombinasyonunun, bu iki ilacın tek başına kullanılmasından daha etkili olduğu bildirilmiştir (Kim et al. 2004). Alkol arama davranışında hangi ilaç kombinasyonunun etkili olduğunu bulmak amacıyla naltrekson ve akamprosot ayrı ayrı ve kombinasyon halinde incelenmiştir. Bu araştırmanın sonucuna göre naltrekson tedavisi gören hastalarda arama davranışı yüksek olanlarda iyi sonuç elde edilmiştir. İlginç olan, bu araştırmada akamprosotun etkili bulunmamasıdır (Richardson et al, 2008). Randomize kontrollü bir çalışmada, topiramatin 300 mg/gün dozunda, alkol bağımlılığı tedavisinde etkili olduğu ortaya konmuştur (Johnson et al. 2007). Anti epileptiklerin alkolizm tedavisinde yeri olabileceği görüşü giderek önem kazanmaktadır. Na⁺ kanallarına etkisiyle glutamat salınımını azaltan lamotrijinin alkol bağımlı hastalarda alkol relapsını ve arama davranışını azaltabildiğine dair 2007’de yapılan çalışmada lamotrijinin alkol relapsı ve alkol arama davranışında etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Vengeliene et al. 2007).

Valproik asit, baklofen, okskarbazepinle çalışmalar sürmekte olup lamotrijin, levetirasetam, gabapentin gibi yeni nesil antiepileptiklerin alkol bağımlılığı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır (Bonnet et al. 2009).

2.7.4 Alkol Yoksunluk Sendromu Tedavisi

AYS’ unu tedavi edebilmek için sadece semptomları önlemek yeterli değildir. Aynı zamanda nöbetler, deliryum tremens tablosu, halüsinasyonlar ve kardiyak aritmilerin tedavi edilmesi ve hastanın motivasyonunun yüksek tutulması gerekli olup tedavi ciddi komplikasyonların önlenmesini gerektirir (Mayo-Smith. 1997).

Bu hastalara nörolojik ve psikiyatrik muayene yapılmalı, hasta sakin bir odada tutulmalı, B grubu vitaminler, bol sıvı ve yüksek kalorili diyet, multivitamin ve iyon desteği, vital bulguların yakın takibi gereklidir. (Bayard et al. 2004). Farmakolojik olmayan yaklaşımlar arasında destekleyici tedavi yapılmalı, hastanın sıvı ve elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Tiamin verilmesi deliryum ve nöbetlerde etkili bulunmasada Wernike-Korsakof sendromunun tedavisinde gereklidir (Mayo-Smith 1997). Tedavide hastanın hidrasyonu önde gelen amaç olmalıdır. Sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları sıvı

takviyesi, potasyum ve magnezyum verilmesiyle düzeltilir. Sempatik aktivasyona bağlı hipertansiyon çoğu zaman sedasyonun sağlanması ile normale döner. Ancak ilk günler için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da Ca^{+2} kanal blokerleri kullanılabilir. Hasta deliryumun etkisi ile çevresine ya da kendisine zarar verebilir. Böyle bir tehdit görüldüğünde gerekli önlemler alınmalıdır. (Soyka and Kranzler. 2008).

Benzodiazepinler alkol yoksunluğunun tedavisinde birinci sırada tercih edilen ilaç grubudur (Daepfen et al. 2002). Benzodiazepinler güvenilirliği yüksek, absorpsiyonu hızlı ve uzun-sürelili etkinliği olan alkol yoksunluğunda tedavide etkili ilaçlardır (Litten and Allen, 1991). Uzun etkili benzodiazepinlerden, diazepam (yarılanma ömrü 33 saat), 10- 20 mg dozunda, 1 veya 2 saatte bir, oral olarak kullanılır ve hasta klinik olarak düzelme gösterene kadar verilir (Heinala and Piepponen,1990). Ancak benzodiazepinler sadece kısa-sürelili tedavide kullanılabilir çünkü benzodiazepinlerin bağımlılık yapma potansiyelleri ve gelecekte kötüye kullanım riskleri vardır (O' brien 2005; Ritvo and Park, 2007).

Martijena et al'ın (2001)'deki çalışmasında sıçanlarda kronik benzodiazepin verilmesini takiben etanol bağımlılığı gelişmiştir. Bellek bozulması, sersemlik hissi, ataksi, diplopi, konfüzyon benzodiazepinlerle bilinen advers etkiler arasındadır (Heinala et al. 1990). Yüksek doz benzodiazepin kullanımında kardiyovasküler ve respiratuvar depresyon oluşmuştur. Advers etkiler hastanın dikkatlice monitorize edilmesiyle en aza indirilebilir (Romach and Sellers 1991). Benzodiazepinlerden klobazam (ABD'de yeni üretilmekte olan), klonazepam, klorazepat, diazepam, lorazepam ve midazolam status epileptikus tedavisinde birinci sırada tercih edilen ilaçlardır ve alkol yoksunluk nöbetlerinde de sıklıkla kullanılmaktadır (Riss et al. 2008).

Beta adrenerjik antagonistler otonomik semptomları kontrol altına alabilmede kullanılır. Propranolol aritmilerde, sempatik hiper-aktivite, tremor, taşikardi ve yüksek kan basıncını tedavide yardımcıdır.(Charles et al. 1999). α -2 adrenerjik agonistlerden klonidin ve lofexidin, etanol yoksunluğunda görülen tremor, taşikardi ve hipertansiyonda kullanılmaktadır (Fahlke and Berggren 2000).

Antiepileptik ajanlar AYS'unda görülen epileptik nöbetlerde etkilidirler. Karbamazepin (Malcolm et al.2002), fenitoinin benzodiazepinlerle kombinasyonu (Willbur and Kulik 1981) ,valproik asit (Myrick and Brady 2003), yeni nesil antiepileptiklerden ise gabapentin (Rustembegovic et al.2004) ve topiramet (Rustembegovic et al.2002) alkol yoksunluk nöbetlerinin tedavisinde kullanılabilir. Antiepileptik ilaçları karşılaştıran çalışmalarda valproik asit benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında, benzodiazepinler

konvensiyonel tedavideki yerlerini korumuşlardır (Lum and Gorman, 2006). Ayrıca homosistein metabolizmasında bir kofaktör olan folat, alkol yoksunluğu sırasında yükselen homosistein seviyesini düşürmüştür. Folatın alkol yoksunluğunda yeni bir tedavi stratejisi olabileceği sonucuna varılmıştır (Bleich et al. 2004b).

Klormetiazol sedatif-hipnotik bir ajandır ve AYS’unda deliryum tremens tedavisinde ve nöbetlerde etkili bulunmuştur (Seifert et al. 2004).

Baklofen, GABA-B reseptör agonisti AYS’unda, deliryum tremenste etkili bulunmuştur (Korninger and Roller, 2003).

Antipsikotik ajanlardan bir butirefenon olan haloperidolün AYS’unda bazı olumlu etkileri bulunsa da nöbet eşiğini düşürmesi nedeniyle tedavide kullanımı sınırlıdır. Haloperidol, alkol yoksunluk deliryumu sırasında ajite hastalarda benzodiazepinler ve antiepileptiklerle kombine edilerek kullanılabilir (Jacobson and Schreiber, 1997).

Bir santral sinir sistemi modulatörü olan γ -hidroksibütirik asit’in kötüye kullanım potansiyeli olduğunu ve tedavi amaçlı kullanımda sınırlama olabileceği bildirilmiştir (Garcia and Pedraza, 2006). Serotonerjik ilaçların (fluoksetin, tianeptin, hiperikum perforatum (St.John’s wort), esitalopram ve venlafaksin), özellikle de fluoksetin ve tianeptinin alkol yoksunluğunun giderilmesinde yararlı olabileceği görülmüştür (Uzbay, 2008). Bir diğer çalışmada pregabalinin yararlılığı (50-200 mg/kg) farelerde gösterilmiş ve etkili bir terapötik ajan olduğu yayımlanmıştır (Becker and Myrick, 2006).

2.7.5 Gelecekteki Yönler

Alkol bağımlılığının tedavisinde çok sayıda ilaç araştırılmış ve denenmiştir. Ancak, optimal, iyi tolere edilebilir, güvenilir ve bağımlılık yapmayan bir ilaç veya ilaç kombinasyonu halen bulunmamıştır (Mc Keon et al.2008).

2.8 Deneysel Alkol Bağımlılığı Modelleri

Alkole fiziksel bağımlılık gelişmesi için, yeterli süre ve dozda alkol uygulanan deney hayvanlarında, alkolün kesilmesiyle alkol yoksunluk belirtileri ortaya çıkmaktadır. Alkol bağımlısı yapılmış rodentlerde, yoksunluk semptomlarının ortaya çıktığı bu evreye AYS denir. Maksimum belirtiler alkolün kesilmesinden 2-6 saat sonra meydana gelmektedir. Kan alkol düzeyinin düşmesine bağlı olarak lokomotor hiperaktivite, artmış stereotipik

aktivite, postür bozukluğu, yürüme bozukluğu, irritabilite ve ajitasyon, ıslak köpek silkinmesi (wet dog shake), kuyrukta sertlik ve tremor, genel tremor, diş çatırdatması (teeth chattering), katatoni ve odijojenik nöbetler gibi semptomlar görülür (Majchrowicz, 1975; Uzbay and Kayaalp, 1995).

Lokomotor hiperaktivite, artmış stereotipi, tremor ve ıslak köpek silkinmesi gibi semptomlar alkol yoksunluğunun erken dönemlerinden başlayarak en azından 6-8 saatlik bir dönemde giderek hafifleyen bir şiddette devam ederken, epileptik nöbetler 6.saat gibi geç dönemde ortaya çıkmaktadır (Uzbay, 1992; Uzbay and Kayaalp, 1995). Bazı semptomlar var/yok şeklinde değerlendirilip gözlenen popülasyondaki % oluş sıklıkları ile ifade edilirken, bazı belirtiler oluş şiddetlerine göre skorlanarak değerlendirilebilir. Deneklerde gözlenen her bir semptomu verilen skorlar tek tek değerlendirilebileceği gibi, skorların toplamı 'total AYS skoru' olarak da ifade edilebilir ve böylece total AYS şiddeti de saptanabilir (Uzbay, 1992; Uzbay et al. 1997).

Semptomların değerlendirilmesine ilişkin ayrıntılı bilgi yöntemler bölümünde verilmiştir.



Şekil 2-4 Normal sıçan postürü



Şekil 2-5 AYS'unda görülen postür bozukluğu (Uzbay, 1992)

2.9 Deney Hayvanlarında Alkol Bağımlılığı Oluşturulması Amacıyla Kullanılan Sıvı Diyet Tekniği

Alkol bağımlılığı ve AYS çalışmalarında alkol, deney hayvanlarına intragastrik entübasyon, intravenöz ve oral yoldan verilme gibi çeşitli yollardan verilebilir. Sıvı diyet yöntemi, avantajları nedeniyle rodentlerdeki bu tür çalışmalarda tercih edilen yöntemdir. Total bir sıvı diyetin parçası olarak alkol uygulanmasını temel alan sıvı diyet modelinde deney hayvanına bir taraftan alkol verilirken, diğer taraftan beslenmenin kontrol altında tutulması amaçlanır. Sıvı diyet tekniğinden önce alkol, sıçanların içtikleri suya karıştırılarak uygulanmaktaydı. Bu tür uygulama, deney hayvanlarında alkole karşı doğal tiksinden dolayı alkolün yetersiz tüketilmesine buna bağlı olarak da düşük kan alkol konsantrasyonu ve özellikle diyetin yetersiz kaldığı durumlarda ciddi boyutlarda karaciğer harabiyetine neden olabilmekteydi (Uzbay, 1992; Uzbay ve Kayaalp, 1995). Son 40 yıldır sıvı diyet tekniği değişik çalışma alanlarında başarıyla uygulanmaktadır. Sıçanlara başka hiçbir yiyecek veya içecek verilmeden alkol içeren bir sıvı diyet verilmesinin suya katarak uygulama yöntemine göre avantajları şunlardır (Uzbay, 1992):

a) Alkolün aversif etkisinin (tikindirici) dezavantajı ortadan kalkar, denek ayrıca başka hiçbir yiyecek veya içecek maddesi almadığından tüketim artırılabilen ve böylece günde 12- 18 g/kg gibi yüksek dozlarda alkol tüketilmesi sağlanabilmektedir.

b) Buna bağlı olarak sulu yöntemle elde edilenden yaklaşık üç kat daha yüksek kan alkol konsantrasyonu sağlanabilmektedir.

c) Hayvanların beslenmeleri kontrol edilebilmekte ve besin tüketimi hassas şekilde değerlendirilebilmektedir.

d) Özgül deneysel gereksinimler için besin komponentlerinin kolayca değiştirilmesine olanak vermektedir.

e) Alkol alan deney hayvanlarında hepatik A vitamini düzeylerinde düşüş görülür. Bu durum büyümenin yavaşlamasına neden olduğundan yeteri kadar A vitamini içeren bir sıvı diyet ile daha düşük karaciğer harabiyeti söz konusudur.

f) Deney hayvanı tarafından kolayca alınmakta ve travmatik olmamaktadır. Hayvanın alkolü kendisi alması nedeniyle insandaki kronik alkol tüketimine en yakın deneysel hayvan modellerinden biridir.

Alkol ile ilgili çalışmalarda kullanılan sıvı diyet tekniklerinin ortak noktaları, birbirinden az farklı oranlarla uygun miktarda karbonhidrat, yağ, protein, ve vitamin/mineral karışımı içermeleridir. Sıvı diyet kompozisyonundaki en önemli

noktalardan biri, alkolün karbonhidratlar tarafından sağlanan toplam kalorinin belirli bir miktarını karşılamasıdır. Kontrol grubundaki hayvanların da sıvı diyet kullandığı 'ikili beslenme' çalışmalarında alkol alan gruplarda alkol, karbonhidrat ile izokalorik olarak yer değiştirmektedir.

Sıvı diyet ile alkol verilen çalışmalarda yeterli kan alkol konsantrasyonu sağlanmasında, toplam kalori içinde alkolün % oranı önemlidir. Sıçanlarda toplam kalorinin %36'sının alkolden sağlandığı bir sıvı diyet ile yeterli kan alkol konsantrasyonu sağlanabilir (Uzby, 2004).

2.10 Kemirgenlerde Gözlenen Alkol Yoksunluk Sendromu Belirtileri

2.10.1 Genel Hiperaktivite

Ajitasyon, huzursuzluk, irkilme refleksi, motor aktivite, stereotipik aktivite, ve araştırma davranışında artış ile karakterizedir (Uzby, 2004).

2.10.2 Lokomotor Hiperaktivite

Bu test kullanılarak ilaçların sedatif ve psikostimulan etkileri hakkında bilgi edinilebilir. Ayrıca deneklerin agresif ve anksiyete durumlarını değerlendirmeye yardımcı olur (Uzby, 2004).

2.10.3 Stereotipik Aktivite

Stereotipik hareketler AYS'nun erken dönemlerinde olduğu gibi artmış anksiyete ve araştırıcılık ile birlikte de ortaya çıkabilir ve rodentlerde AYS'nun erken belirtilerinden biri olarak da değerlendirilebilir. Stereotipi rodentlerin bir gözlem kafesinde ambulatuvar (gezinme) hareketi dışında kalan ve yineleyerek yaptığı hareketlerdir. Rodentlerde gözlenen belli başlı stereotipik davranışlar: Kemirme (gnawing), tarama (grooming), dikilme (rearing), sık sık başını havaya kaldırma (head weaving), havayı koklama (sniffing), esneme (yawning), yalanma (licking), çiğneme (chewing), ve eksenin etrafında dönme (turning behaviour) gibi davranışlarla karakterizedir. Gelişen stereotipik hareketlerin şiddeti ile paralel olarak bu hareketlerden sadece biri, birkaçı veya tümü bir denekte ortaya

çıkabilir. Stereotipinin şiddeti birim zamanda deney hayvanının yaptığı stereotipik hareketlerin sayılması ile veya ortaya çıkan stereotipik hareketlerin çeşidi ve sayısı skorlanarak ifade edilebilir. Stereotipik hareketler artmış DA-erjik aktivitenin değerlendirilmesinde bir ölçüt olarak da kullanılabilir (Uzby, 2004).

2.10.4 Kuyrukta Sertlik ve Tremor

Kan alkol konsantrasyonu 100 mg/dl doğru azalırken gözlenir. Alkol yoksunluğunun en erken ve tipik belirtilerinden biridir. Kuyruk elastik olmayan bir çubuk gibidir. Hayvan ön ekstremiteleri ile bir çubuğa tutundurulduğunda daha belirgindir (Uzby, 1992).



Şekil 2-6 AYS sırasında sıçanda görülen kuyruk sertliği

2.10.5 Genel Tremorlar ve Spastisite

Kan alkol düzeylerindeki düşmenin daha ileri dönemlerinde kuyruktaki tremorların rostral bir şekilde muhtelif vücut bölgelerine yayılması şeklinde gözlenir. Genel spastisite ön kol ve bacakları kapsayan vücudun bütününde katı bir postür ile karakterizedir. Buna bağlı olarak yürüme gücünü de ortaya çıkar (Majchrowicz, 1975)

2.10.6 Katatoni

İlaçların özellikle ekstrapiramidal sistem üzerine etkilerini rodentlerde değerlendirmeye yönelik bir davranış modelidir. Ayrıca şizofreni ile ilgili deneysel çalışmalarda da deneysel model olarak kullanılabilir. Nöroleptik ilaçlar gibi, santral sinir sisteminde özellikle striatumda DA-erjik aşırımı inhibe eden ilaçlar rodentlerde belirgin katatoni oluştururlar. Katatoni ölçümleri için 'dikey tel testi' (vertical wire test) sık kullanılan basit ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (Uzby, 2004).

2.10.7 Islak Köpek Silkinmesi (wet dog shake)

5- HT prekürsörleri deney hayvanlarında bu davranışa neden olmaktadır. AYS'nun önemli komponentlerindedir (Uzby, 2004).

2.10.8 Diş Çatırdatması

Şiddetli alkol yoksunluğunda gözlenir. Var/yok şeklinde kaydedilip bu semptomu geçiren hayvan %'si olarak değerlendirilir (Uzby, 2004).

2.10.9 Nöbetler

Alkol yoksunluğunun ileri aşamalarında ve yukarıdaki belirtilerin kaybolduğu ve veya nispeten hafiflediği esnada hayvanların belli bir yüzdesinde gözlenir. Odiyojenik nöbetler rodentlerde alkole fiziksel bağımlılık geliştiğini gösteren en objektif ve kolay değerlendirilebilen semptomdur. Yoksunluk esnasında nöbetler spontan olarak meydana gelebileceği gibi 100 dB şiddetinde zil sesi uyarısıyla da indüklenebilir. Model olarak şöyledir: Odiyojenik epileptik nöbetlerin oluşturulması için alkol yoksunluğuna sokulmuş rodentlerde 60 saniye süreyle 100 dB şiddetinde zil sesi uygulanır. Alkol yoksunluğu sendromunda zil sesi ile tetiklenen nöbetler sıçanda bir vahşi koşu peridyodunun ardından çoğunlukla tonik/ klonik nöbet tarzında gerçekleşir. Fiziksel bağımlılık gelişmiş deneklerin %50-80'inde gelişen, fiziksel bağımlılığın şiddeti ile orantılı olarak vahşi koşu ile başlayan ve öldürücüde olabilen şiddetli tonik-klonik nöbetler ile karakterize epileptik bir tablo gözlenir. Bu nöbetlerin latent süresi, % oluş sıklığı veya şiddeti değerlendirilebilir (Uzby et al. 1997).



Şekil 2-7 Sıçanlarda AYS sırasında zil sesi ile tetiklenen tonik-klonik nöbet (Uzbay, 1992).

2.11 Antipsikotik İlaçlar

Antipsikotik ilaçlar temelde klasik ve atipik antipsikotikler olmak üzere 2 büyük alt grupta incelenebilir. Klasik antipsikotikler kendi aralarında kimyasal yapıları temel alınarak çeşitli alt gruplara ayrılırlar.

- 1) Klasik antipsikotik ilaçlar
 - a) Fenotiyazinler
 - Alifatik: Klorpromazin
 - Piperidinli: Tiyoridazin
 - Piperazinli: Flufenazin
 - b) Yapıca fenotiyazinlere benzeyen ilaçlar
 - Klorprotiksen
 - Tiyotiksen
 - Loksapin
 - Zuklopentiksol
 - c) Butirofenonlar
 - Haloperidol
 - d) Diğerleri
 - Pimozid
 - Amisülpirid
- 2) Atipik antipsikotik ilaçlar
 - Klozapin
 - Olanzapin
 - Ketiyapin
 - Risperidon
 - Sertindol
 - Aripiprazol
 - Ziprasidon

2.11.1 Klasik Antipsikotikler

Şizofreni başta olmak üzere diğer psikotik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Antipsikotik ilaçlar antihistaminik etkileri olan ve fenotiyazin türevi bir ajan olan klorpromazinin 1950'lerin başında şizofreni hastalarında antipsikotik etkilerinin keşfi ile tesadüfen tedaviye girmiştir. Klasik antipsikotiklerin ana farmakolojik özellikleri mezolimbik ve mezokortikal yollarda D₂ antagonisti olmalarıdır. Özellikle mezolimbik DA yolağında DA'nin bloke edilmesi şizofreninin pozitif semptomlarını gidermektedir. Ancak, şizofreninin negatif semptomları tedavi edilememektedir. Klasik antipsikotiklerin kullanımı ekstrapiramidal yan etkiler, hiperprolaktinemi, kilo alımı ve metabolik yan etkiler gibi birçok yan etkiyi de beraberinde getirmektedir. Bu yan etkiler klinikteki kullanımlarını zorlaştırmıştır (Stahl, 2008b).

Klasik antipsikotiklerin her hastada etkili olmamaları ve birçok yan etkiye neden olmaları 1980'lerin sonunda atipik antipsikotiklerin bulunmasını sağlamış ve bir atipik antipsikotik olan klozapinin FDA onayı ile şizofreni tedavisine girmesine neden olmuştur. Atipik antipsikotikler 'az ekstrapiramidal semptom' oluşturmaları ve şizofreninin negatif semptomlarını tedavi etmek açısından daha iyi etki göstermeleri' nedeniyle klinikte kullanımı fark yaratmış ilaçlardır. Klozapinle beraber risperidon, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon ve aripiprazol de farmakolojik ve tolerabilite profili açısından atipik ilaçlar olarak şizofreni tedavisinde yerlerini almışlardır (Seeman, 2002).

2.11.1.1 Klasik Antipsikotiklerle Görülen Yan Tesirler

Nörolepsi

Klorpromazin ve diğer antipsikotik ajanların 'nörolepsi' yaptığı bilinmektedir. Şöyle ki, mezolimbik sistemdeki D₂ reseptörleri sadece psikozdaki pozitif semptomlara yol açmaz aynı zamanda nukleus akkumbens ile beyindeki ödül sistemini düzenler. Mezolimbik D₂ reseptörlerinin bloke edilmesi ödül mekanizmasını engeller ve hastanın apatik, anhedonik, motivasyonu düşük, çevreye karşı ilgisiz ve zevk almayan bir kişi olmasını sağlar. Mezokortikal yolaktaki D₂ reseptörlerinin bloke edilmesiyle zaten şizofrenide az olan DA nedeniyle negatif semptomlar azalır veya kötüleşir. Klasik

antipsikotikler ortak özellik olarak santral sinir sisteminde mezolimbik ve mezokortikal dopamin yolağında DA-erjik aşırımı bloke eden ilaçlardır (Stahl, 2008b).

Ekstrapiramidal semptomlar ve tardiv diskinezi

Nigrostriatal dopamin yolağındaki D₂ reseptörlerin bloke edilmesi durumunda Parkinson hastalığındaki semptomları andıran hareket bozuklukları oluşur. Bu duruma *ilaca bağlı parkinsonizm* adı verilir. Nigrostriatal yolak ekstrapiramidal sinir sisteminin bir bileşeni olduğundan beyin bu bölümündeki D₂ reseptörlerin blokajına eşlik eden söz konusu motor yan etkilere de ekstrapiramidal semptomlar adı verilir. Klasik antipsikotiklerin uzun süreli kullanımı tardiv diskinezi denilen yüz ve dilde çiğneme ve koreiform hareketlerle karakterize bazen geridönüşümsüz etkilere neden olabilir (Stahl, 2008b).

Prolaktin yüksekliği

Tuberoinfundubular dopamin yolağındaki D₂ reseptörlerinin bloke edilmesiyle plazma prolaktin seviyesi artar. Galaktore (göğüs sekresyonu) ve amenore (irregüler menstürel periyod) ile karakterizedir (Stahl, 2008b).

Metabolik yan etkiler ve kilo alımı

H₁ reseptör antagonizması ile kilo alımı ve uyku hali oluşur. α-1 reseptör antagonizması ile ortostatik hipotansiyon, halsizlik ve uyku hali oluşur. Muskarinik-kolinerjik bloke edici özellikleri ile ağız kuruluğu, görme bozukluğu ve konstipasyona neden olurlar (Stahl, 2008b).

2.11.2 Atipik Antipsikotikler

5-HT-DA antagonistleri olarak bilinmektedirler. Beyindeki dört temel dopamin yolağındaki 5-HT-DA etkileşimlerinin farklı olmasıyla atipik özellik kazanmaktadırlar. Ekstrapiramidal semptomlara az yol açmaları ve negatif semptomlara karşı etkili olmaları onları klasik antipsikotiklerden ayırmaktadır (Stahl, 2008b).

2.11.2.1 Dopamin (DA)

DA DA-erjik nöronlarda tirozinden üretilir ve tirozin pompası adı verilen aktif transport pompası ile nörona taşınır. Tirozin, tirozin hidroksilaz ile dopaya, dopa dopa dekarboksilaz ile dopamine dönüşür. Dopamin monoaminoksidaz (MAO) ve katekolometil transferaz (COMT) enzimleri tarafından yıkılmaktadır. DA reseptörleri DA-erjik aşırımda rol oynarlar. En çok incelenen dopamin reseptör alt tipi D₂ reseptörlerdir ve DA-erjik antagonistler olan antipsikotikler tarafından bloke edilmektedir. D₁, D₂, D₃, D₄ ve D₅ reseptörleri atipik antipsikotik ilaçlar tarafından bloke edilmektedirler. DA reseptörleri presinaptik olabilir ve otoreseptör olarak çalışabilirler (Stahl, 2008c).

2.11.2.2 Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT):

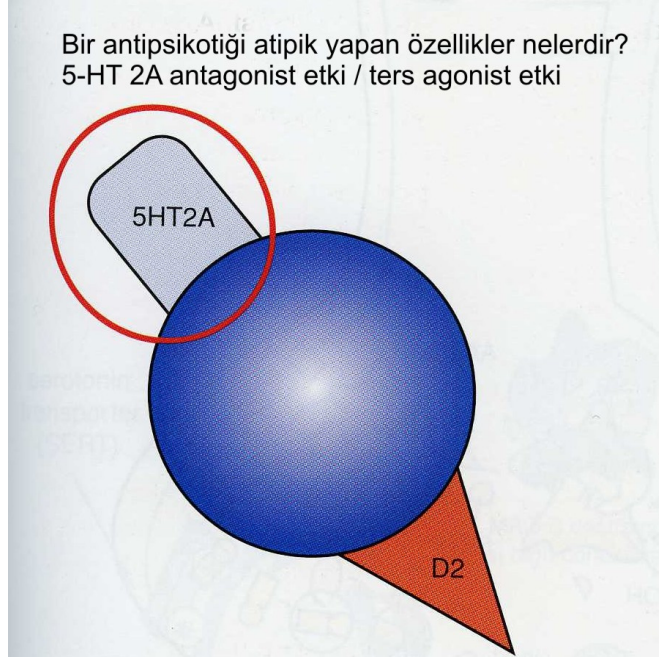
5-HT, aminoasit triptofanın nörona alınmasıyla sentez edilir. Triptofan, triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksitriptofana (5-HTP) dönüşür ve 5-HTP de aromatik aminoasit dekarboksilaz ile 5-HT'ye dönüşür. 5-HT nöronunun presinaptik transport pompası 5-HT taşıyıcısı adı verilen selektif bir pompadır. 5-HT sinaptik veziküllerde depo edilir ve bir nöronal uyarın gelene kadar orada depo halde bulunur. 5-HT, monoaminoksidaz (MAO) ile yıkılır ve inaktif metabolitine dönüşür. 5-HT reseptörleri, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT_{4,5}, 5-HT₆, 5-HT₇ şeklinde adlandırılır. 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B/D} reseptörleri presinaptiktir. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ reseptörleri ise postsinaptiktir. Presinaptik 5-HT reseptörleri otoreseptördür ve 5-HT salınımını inhibe edici yönde çalışırlar. 5-HT_{1A} reseptörü somatodendritik otoreseptördür. 5-HT_{1B/D} ise terminal otoreseptördür. 5-HT_{1B/D} otoreseptörünü bloke eden ilaçlar 5-HT salınımına sebep olur. 5-HT_{2A} reseptörler, glutamat salınımını artırarak ve DA salınımını azaltarak uyku ve halüsinasyonlarda rol oynarlar. 5-HT_{2C} reseptörler ise DA ve NE salınımını düzenlerler ve obezite, ruh hali ve kognisyonda rol oynarlar. 5-HT nöronunda 5-HT salınımını sağlayan sadece presinaptik bölgede bulunan 5-HT reseptörleri değil aynı zamanda presinaptik bölgede bulunan noradrenerjik reseptörlerdir. 5-HT nöronlarının üzerinde bulunan α -2 reseptörlere heteroreseptörler denilmektedir ve serotonerjik reseptörlerin akson terminalinde presinaptik α -2 reseptörler olarak bulunurlar. 5-HT salınımını üzerinde inhibe edici etkileri bulunur. 5-HT nöronunda presinaptik yerleşmiş bir başka NA reseptörü ise alfa-1 reseptördür. Bu reseptör hücre gövdesinin üzerinde bulunur. NA bu reseptörle etkileştiğinde 5-HT salınımını artırmaktadır (Stahl,

2008b). Sonuç olarak, NA 5-HT salınımı üzerinde hızlandırıcı veya yavaşlatıcı olarak çalışabilir. 5-HT salınımı hem 5-HT hemde nörepinefrin tarafından inhibe edilebilir. 5-HT_{2A} reseptörleri postsinaptik 5-HT reseptörleridir ve 5-HT salınımını düzenlemektedir. 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, ve 5-HT₃ reseptörleri santral sinir sistemindeki 5-HT yolaklarında 5-HTin fizyolojik etkilerinden sorumlu postsinaptik 5-HT reseptör subtipleridir. Serotonerjik nöronların hücre gövdeleri beyin sapında rafe nükleusta bulunurlar. Rafe'den frontal kortekse olan uzantılar duygu durumun düzenlenmesinde önemlidir. Özellikle 5-HT_{2A} reseptörleri üzerinden bazal gangliyonlara olan uzantılar, hareket ve obsesif-kompulsif davranışlarda etkilidir. Rafeden limbik alana olan uzantılar 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} postsinaptik reseptörleri anksiyete ve panikte rol almaktadır. Hipotalamusa olan uzantılar 5-HT₃ reseptörleri ile özellikle yeme-iştah davranışında rol oynar. Beyin sapında kemoreseptör trigger bölgesinde 5-HT₃ reseptörleri kusmanın refleksinin düzenlenmesinde görev alırlar. 5-HT_{2A} reseptörler dopamin frenleyicidir. 5-HT nöronları DA nöronlarıyla dopamin nöronlarındaki postsinaptik 5-HT_{2A} reseptörler üzerinden veya GABA internöronlarındaki 5-HT_{2A} reseptörler üzerinden indirekt olarak etkileşirler. 5-HT_{1A} reseptörler ise dopamin hızlandırıcısıdır (Stahl, 2008b).

2.11.2.3 Atipiklik İçin Sahip Olunması Gereken Temel Özellikler

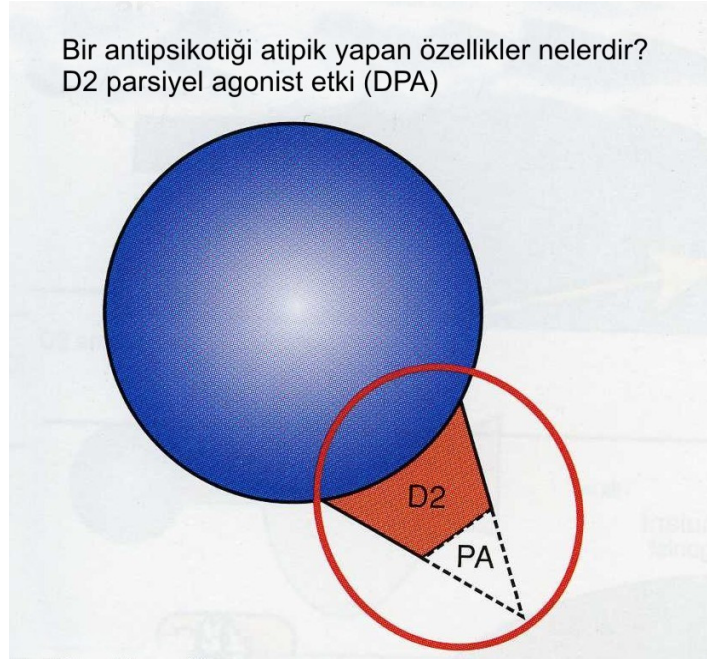
- 5-HT_{2A} antagonizması (5-HT_{2A} antagonistleri DA salınımını uyarır ve negatif semptomları düzeltebilirler. Ekstrapiramidal semptomları ve hiperprolaktinemiği azaltırlar), D₂ reseptöründen hızlı disosiyasyon özelliği ve D₂ parsiyel agonist etkileri vardır.

5-HT_{2A} ve D₂ antagonistleri arasında klozapin, risperidon, paliperidon, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon, perospiron, zotepin, sertindol sayılabilir. İloperidon, asenapin, SM13493/ lurasidon, blonanserin, Y931, NRA0562, nemonaprid gelişme aşamasında olan 5-HT / DA antagonistleridir (Stahl, 2008b).



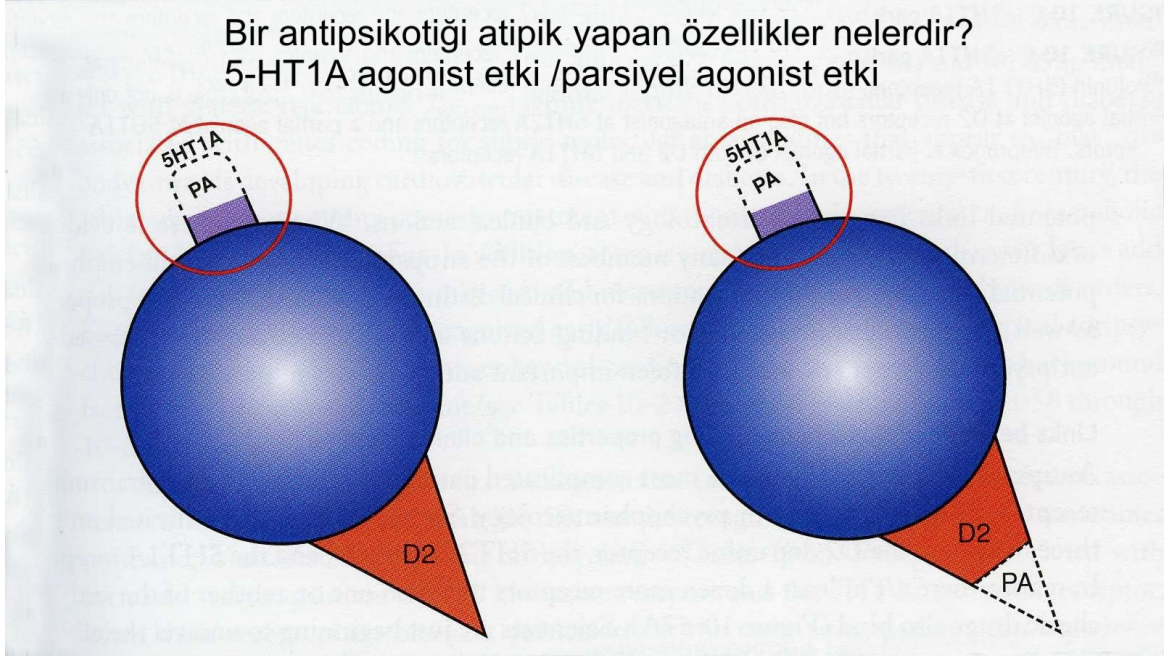
Şekil 2-8 5-HT-DA antagonistini yansıtan şekil.

Bu şekil 5-HT-DA antagonistlerinin tanımlayıcı özelliği olan ikili farmakolojik etkilerini yani 5-HT_{2A} reseptörlerinin ve D₂ reseptörlerinin blokajını temsil etmektedir (Stahl, 2008b).



Şekil 2-9 D₂ parsiyel agonist etki.

Bu ajanlar DA nöroiletimini stabilize ederler (Stahl, 2008b).



Şekil 2-10 5-HT_{1A} agonist etki/ parsiyel agonist etki (Stahl,2008b).

2.11.2.4 Dört Temel Dopamin Yolağında 5-HT- DA Antagonizması ve DA Salınmasının Serotonerjik Kontrolü

1. Nigrostriatal yolağında, 5-HT, hem dopamin hücre gövdelerinde hem de DA-erjik akson terminallerinde dopamin aşırımını inhibe eder. Beyin sapında Rafe'den kalkan 5-HT nöronları substantia nigradaki dopamin hücre gövdelerini innerve eder ve aynı zamanda bazal gangliyonun uzanır ki, burada 5-HT akson terminalleri dopamin akson terminallerine yakın uzaklıkta bulunurlar. Her iki alanda da 5-HT, dopamin nöronunda, post-sinaptik 5-HT_{2A} reseptörleri ile etkileşir ve böylece dopamin salınımı inhibe olur. Nigrostriatal dopamin yolağında 5-HTin dopamin salınımı üzerine etkisi çok güçlüdür. Bu olay iki seviyede gerçekleşmektedir: Birincisi substantia nigranın serotonerjik innervasyonu seviyesinde rafeye ulaşan akson terminallerinden, ikincisi ise akson terminallerinin seviyesinde, aksoaksonal sinapslarla veya sinaptik olmayan nöroiletiyle gerçekleşir. Fakat her iki durumda da 5-HT dopamin nöronları üzerinde 5-HT_{2A} reseptörleriyle etkileşerek dopamin salınımını inhibe eder. Nigrostriatal dopamin yolağında, 5-HT_{2A} antagonizması, dopamin D₂ antagonizmasını tersine çevirmektedir. Burada D₂ reseptör blokajında bir azalma meydana gelir ve dopamin artar. Bu durumun ekstrapiramidal yan etki ve tardiv diskinezinin azalmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (Stahl, 2003).

2. Mezoekortikal yolakta, 5-HT_{2A} antagonizması sadece D₂ antagonizmasını ters çevirmekle kalmaz, aynı zamanda dopamin aktivitesinde net bir artışa yol açar. Atipik antipsikotikler, mezoekortikalde 5-HT reseptör blokajı yaparak burada eksik olduğu düşünülen dopamini artırmak suretiyle negatif semptomlara etkili olurlar (Stahl, 2003). Nigrostriatal yolakta dominant olan dopamin D₂ reseptörleridir; ancak mezoekortikalde durum bundan farklıdır. Yani 5-HT_{2A} reseptörlerinin baskın olması söz konusudur. Böylece kortikal 5-HT_{2A} reseptörlerinin blokajı atipikler tarafından daha güçlü olmaktadır. Bu esnada dopamin salınımı da artmaktadır (Stahl, 2003).

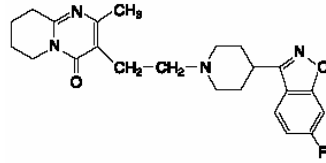
3. Tuberoinfundibular yolakta ise 5-HT_{2A} antagonizması dopamin D₂ antagonizmasını ters çevirebilir. Hipofizdeki laktotrof hücrelerden prolaktin salgılanmasının kontrolünde, 5-HT ile dopamin arasında antagonistik bir ilişki bulunur. D₂ reseptörlerini uyararak prolaktin salınımını inhibe ederken, 5-HT ise prolaktin salınımına izin verir. Klasik antipsikotiklerle dopamin D₂ blokasyonu oluşur ve DA'nin prolaktin salınımı engellemesi ortadan kalkar ve prolaktin yükselir. Atipik bir antipsikotikler ise, hem 5-HT_{2A} reseptörlerini hem de D₂ reseptörlerini inhibe ettiğinden 5-HT prolaktin salınımını daha fazla uyarmaz. Bütün bu farmakolojik teorinin yanında klinik pratikte 5-HT dopamin antagonizmasının prolaktin salınımını azaltması sık rastlanılan bir durum değildir (Stahl, 2003).

4. Mezolimbik sistemde ise olay terstir şöyle ki, 5-HT_{2A} antagonizması D₂ antagonizmasını tersine çevirmekte başarısızdır. Atipik antipsikotikler mezolimbik dopamin yolağında dopamin aşırımını azaltmakta ve pozitif semptomlara iyi gelmektedirler. Bu konularda farklı bulgularda bulunmaktadır. Örneğin, nörokimyasal çalışmalarda 5-HT mezoekortikal yolakta dopamin aktivitesini uyarmakta, mezolimbik ve nigrostriatal yolakta ise dopamini güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Striatal sinir terminallerinde dopamin salınmasını engellemektedir. Atipik antipsikotikler şizofreninin pozitif semptomlarını azaltmakta etkilidirler. Klasik antipsikotikler ve atipik antipsikotiklerle yapılan çalışmalarda atipikler (amisulpirid, klozapin, olanzapin, ve risperidon) klasiklere göre klinik açıdan üstündürler. Ancak bu tür meta analiz sonuçlarını tüm çalışmalar desteklememektedir. Madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk tedavisinde ikinci kuşak antipsikotik ilaçların dopamin reseptörü antagonizmalarındaki seçicilikleri, 5-HT, histamin ve NA yollarındaki belirgin etkilerinin kliniğe yansması bu ilaçları tipik antipsikotik ilaçlara göre psikoaktif madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk tedavisinde daha tercih edilir bir konuma sokmaktadır (Danki et al. 2005; Potvin et al. 2003).

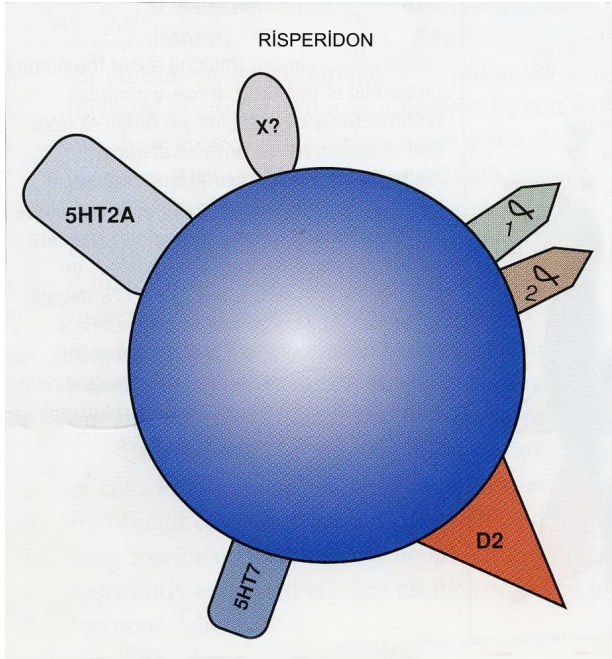
Olanzapin, ketiyapin ve klozapinin 5-HT_{1A} parsiyel agonisti olmaları sebebiyle bağımlılarda anksiyeteyi ve madde arama davranışını azalttığına dair görüşler bulunmaktadır (Bhana et al. 2001).

2.11.2.5 Çalışmada Kullanılan Atipik Antipsikotik İlaçlar

2.11.2.5.1 Risperidon



Şekil 2-11 Risperidonun kimyasal formülü



Şekil 2-12 Risperidonun etkileştiği reseptörler

Bu şekil, risperidonun bağlanma özellikleri hakkındaki güncel görüş birliğini yansıtmaktadır. Atipik antipsikotikler arasında en basit farmakolojik profillerden birine sahip olan ve bir 5-HT-DA antagonistine en fazla benzeyen ilaçların biri risperidondur. Bağlanma özellikleri kullanılan tekniğe, üzerinde çalışılan türe ve laboratuara göre büyük değişiklik göstermekte olup bu konudaki bilgiler sürekli yenilenip güncellenmektedir (Stahl, 2008).

Farmakodinamik Özellikleri

Kimyaca benzizoksazol türevidir. 5-HT₂ ve D₂ antagonistidir. Şizofreninin negatif semptomları üzerindeki düzeltici etkinliği haloperidol ve diğer klasik antipsikotiklerden daha fazladır. Klasik antipsikotiklere göre daha az ekstrapiramidal yan etkilere neden olur. 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerini bloke eder. 5-HT₂ reseptörlerine olan afinitesi D₂ reseptörlere olandan daha fazladır. 5-HT_{2A} yı bloke edici etkisi diğer atipiklerden daha güçlüdür. H₁, α₁ ve α₂ reseptörleri bloke ederken kolinerjik reseptörleri etkilemez. Risperidonun şizofreninin negatif semptomlarında etkili olmasında 5-HT_{2A} reseptörleri rol oynar. Orta derecede D₂ reseptör işgali ise pozitif semptomlara karşı etkili olmasını sağlar. (Schotte et al., 1996). Klasik antipsikotiklere göre avantajı geniş terapötik etkisinin geniş olması, şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarını etkilemesi ve ekstrapiramidal semptomlara daha az neden olmasıdır (Glick and Berg, 2002). Risperidon Amerika'da kullanım için 1994'te onay almıştır. Farmakolojik etki kalıbı ve çeşitli nöronal reseptörlere karşı afinite profili bakımından klozapine benzer (Kayaalp, 2009). Risperidonun psikotik hastalığı olan bağımlı hastalarda da etkili olduğu bulunmuş, mental durumu koruduğu ve işlevselliği artırdığı bildirilmiştir (Albanese, 2001).

Farmakokinetik Özellikleri

Risperidonun etkinliği hem ana bileşiğe hem de major metaboliti olan 9-hidroksirisperidona bağlıdır. Ağız yoluyla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızla emilir. Doruk plazma düzeyine 2 saatte ulaşır. Risperidonun biyoyararlanımı ortalama %82, metabolitinininki %75 tir. Plazma proteinlerine %88 oranında bağlanır. Risperidonun yarılanma ömrü ortalama 3 saat, metabolitinininki yaklaşık 24 saattir. Stabil plazma düzeyine 1 günde ulaşır. Sonuç olarak hastaların çoğu için günlük tek doz risperidon yeterli olabilir. Bununla beraber risperidon ortostatik hipotansiyona neden olduğundan doz ayarlama döneminde ve yaşlılarda dozun 2 ye bölünmesi gerekir. Ekstrapiramidal, bilişsel ve kardiyovasküler yan etki riskinin düşük olmasından dolayı yaşlı hastalar tarafından tolere edilebilir ancak yaşlı hastalarda, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olanlarda yarılanma ömrü uzayacağından doz yarıya düşürülmelidir (Kayaalp, 2009).

Dozlam

Ağız yolundan alınan tablet, ağızda dağılan tablet (orodispersibl tablet) veya damla (oral solüsyon) şeklinde günde 2- 8 mg alınır (maksimum 16 mg). Duruma göre injeksiyonluk depo preparatı 25-50 mg dozunda derin i.m. enjeksiyonla 2-4 haftada bir uygulanır (Kayaalp, 2009).

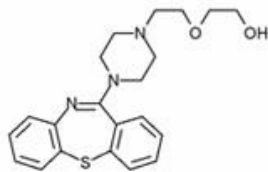
Yan Etkileri

Risperidon tedavisinde doza bağlı olarak artan ekstrapiramidal yan etki bildirilmiştir (Marder and Meibach, 1994). Risperidonun ciddi bir yan etkisi demanslı hastalarda inme ve diğer serobrovasküler olaylara neden olmasıdır (Kayaalp, 2009). Alfa adrenerjik reseptörleri antagonize ettiği için postüral hipotansiyon yapar (Conley, 2005).

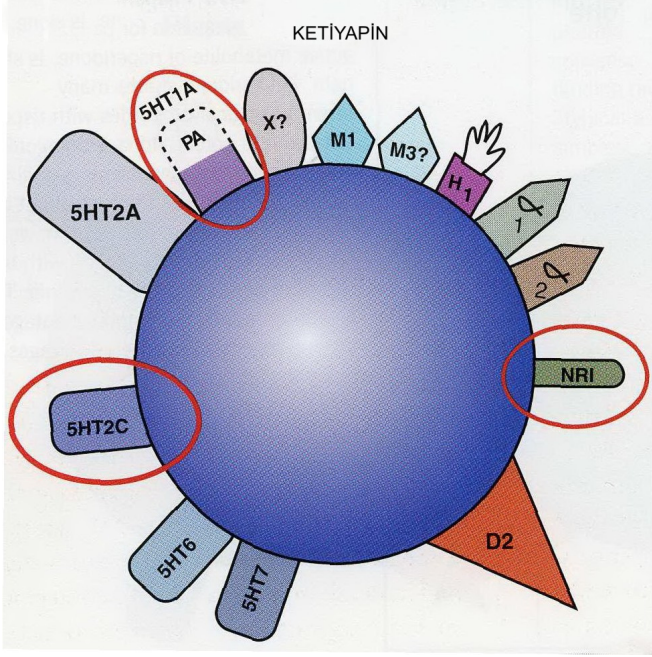
Diğer yan etkileri, sedasyon, akatizi, hipotansiyon, kilo alımı ve konsantrasyonda zorluktur. EKG'de QT aralığında klinik yönden anlamlı olmayan bir uzama yapabilir (Borison et al. 1992).

Klozapinden farklı olarak risperidon prolaktin seviyesini yükseltir. Düşük dozlarda bile kadınlarda galaktore ve menstürel düzensizliklere, erkeklerde ereksiyon ve ejakulasyon bozukluğuna neden olabilir. Parkinson hastalığında ve diğer akinetik-rijid sendromlardaki psikozun tedavisinde risperidon ve klozapini karşılaştıran bir çalışmada, risperidonla tedavi gören altı vakanın beşinin parkinson semptomlarında tolere edilemez artış gözlenmiştir (Rich et al. 1995). Risperidonla bağlantılı birkaç nöroleptik malign sendrom vakası da tanımlanmıştır (Marder, 1996).

2.11.2.5.2 Ketiyapin



Şekil 2-13 Ketiyapinin kimyasal formülü



Şekil 2-14 Ketiypinin etkileştiği reseptörler .

Bu şekil ketiypinin bağlanma özellikleri hakkındaki güncel görüş birliğini yansıtmaktadır. Ketiypinin kendine özgü farmakolojik yapısı diğer tüm atipik antipsikotiklerden farklıdır. Diğer tüm atipik antipsikotiklerde olduğu gibi, ketiypinin bağlanma profili kullanılan teknik, üzerinde çalışma yapılan tür ve çalışmanın gerçekleştirildiği laboratuara göre önemli oranda değişebilmekte olup bu konudaki bilgiler sürekli olarak yenilenmekte ve güncellenmektedir (Stahl, 2008).

Farmakodinamik Özellikleri

Yapısal olarak klozapin ve olanzapine benzer. 5-HT_{2A} reseptörlerine karşı afinitesi yüksek, D₂ ve D₁ reseptörlerine ise düşüktür. Adrenerjik α -₁ ve α -₂ ve histaminerjik H₁ reseptörüne afinitesi orta derecedir. Muskarinik reseptörlere ise afinitesi yok denilecek kadar azdır. Klozapin ve olanzapinin aksine 5-HT_{2C} reseptörleri ile kolinerjik muskarinik reseptörlere bağlanmaz. Klozapin ve olanzapinde olduğu gibi mezolimbik sistemdeki reseptörlere afinitesi nigrostriatal sistemdekilerden çok daha yüksektir (Schotte et al. 1996). En ciddi yan etkisi somnolans olup tedavinin ilk haftasından sonra bu yan etkiye tolerans gelişir. Ortostatik hipotansiyon yapar; bazı hastalarda taşikardi ve senkopa neden olabilir (Conley, 2005).

Farmakokinetik Özellikleri

Ketiypin, oral kullanım sonrası iyi emilen ve geniş kapsamlı olarak karaciğerde CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen bir ilaçtır. Yemeklerle birlikte alınması, biyoyararlanımda önemli bir değişikliğe neden olmaz. Eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 7 saattir ve plazma proteinlerine yaklaşık %83 oranında bağlanır. Yaşlılarda ortalama klerens yetişkinlere göre yaklaşık %30 -50 azalır. İleri derecede böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma klerensi %25 azalır (Bakken et al. 2009).

Dozlam

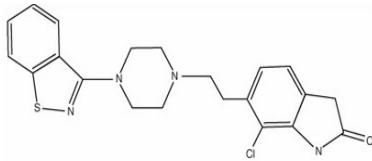
Ketiypin, aç veya tok karnına olmak üzere günde 2 defa alınmalıdır. Klinik çalışmalar günde 2 defa verilen ketiypinin şizofreni ve mani ataklarında etkili olduğunu göstermiştir. Tedavinin ilk 4 gününde alınacak toplam günlük dozlar 1. gün 50 mg, 2. gün 100 mg, 3. gün 200 mg ve 4. gün 300 mg dır. dördüncü. günden sonra doz, genellikle etkili doz sınırları olan günde 300-450 mg arasında kalacak şekilde titre edilmelidir. Klinik cevaba ve hastanın toleransına bağlı olarak doz, günde 150-750 mg arasında değişebilir. Yaşlılarda özellikle de başlangıçtaki dozaj döneminde dikkatle kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda tedaviye, günde 25 mg ketiypin ile başlamak gerekir. Daha sonra doz her gün 25-50 mg kadar artırılarak etkin doza ulaşılmalıdır. Yüksek dozlarda sersemlik, koma, taşikardi, epileptik nöbetler, taşikardi, hipotansiyon ve solunum depresyonu bildirilmiştir (Ngo et al. 2008).

Yan Tesirleri

Ketiypinin ekstrapiramidal yan etkilerden sorumlu olan nigrostriatal yolak üzerine etkisinin minimal olduğu bilinmektedir. Ketiypin aynı zamanda tuberoinfundibuler dopamin sisteminde dopamin reseptörlerine de çok az etki gösterir. Dolayısıyla standart antipsikotiklerin en sık yan etkilerinden olan hiperprolaktinemiye neden olmaz. H₁ reseptörlere bağlandığı için sedasyon, alfa adrenerjik reseptörleri bloke ettiği için ortostatik

hipotansiyon yapar. Kilo alımı görülebilir. Somnolans, göz kararması ve anksiyete yapabilir. Konstipasyon, ağız kuruması, dispepsi, diyare artışı olabilir. Geçici asemptomatik lökopeni ve/veya nötropeni bildirilmiştir. Bazen eozinofili gözlemlenmiştir. Seyrek olarak diyabetik ketoasidoz oluşabilir. İnsülin direncini arttırabilir, trigliserid düzeyini artırabilir, ALT (SGPT) ve AST (SGOT) yükselmesi, miyalji yapabilir. Rinit ve deri döküntüsü, deride kuruma oluşabilir. Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi ketiyapin kullanan hastalarda da nadiren nöroleptik malign sendrom vakaları bildirilmiştir. Tiroid hormonu düzeyini dozla bağlı olarak azaltabilir. Yüksek dozlarda, taşikardi, hipotansiyon ve uzamış QTc aralığı en sık rastlanan kardiyovasküler etkilerdir (Newcomer, 2005). Bazı çalışmalar, ketiyapinin mental hastalık tanısı almış ve aynı zamanda alkol, kokain, amfetamin veya birden fazlasına bağımlı olan hastalarda etkili olduğunu göstermektedir. (Hanley and Kenna, 2008). Ancak bir başka çalışmada ise intravenöz ketiyapinin kötüye kullanıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmalara alınan hastaların hemen hepsinin öykülerinde daha önce bir madde bağımlılığı öyküsü olduğu tespit edilmiştir (Hussain et al. 2005). Bu bilgiler ışığında ketiyapinin madde bağımlılığını tedavi ettiği kadar kendisinin de bağımlılık yapma potansiyeli olduğu literatürde tartışılmakta olan bir konudur. Ketiyapinin opioid yoksunluk sendromu belirtilerine iyi geldiği de gösterilmiştir (Pinkofsky et al. 2005).

2.11.2.5.3 Ziprasidon

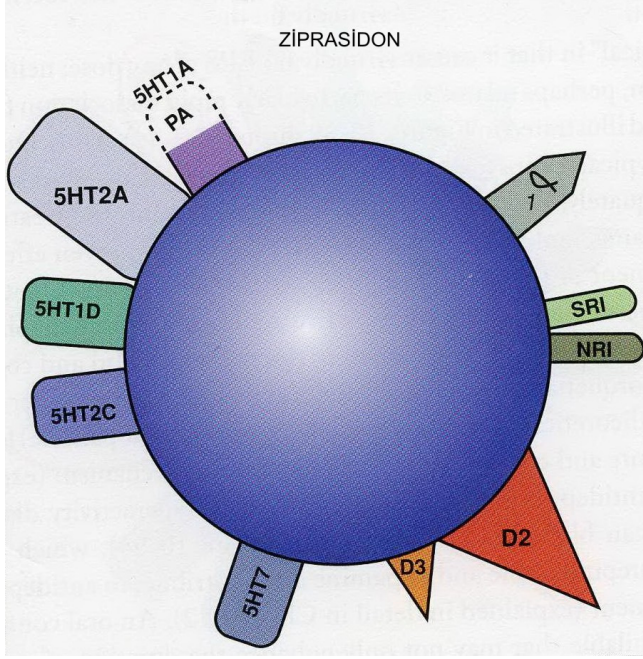


Şekil 2-15 Ziprasidonun kimyasal formülü

Farmakodinamik Özellikleri

Ziprasidonun farmakolojik profili diğer atipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında oldukça yenidir. D₂ ve 5-HT_{2A} antagonisti atipik bir antipsikotiktir. Ziprasidon 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1D}, 5-HT₇, α-1, D₂, D₃ ve D₄ reseptörlere yüksek afinite ile bağlanmaktadır 5-

HT_{1D} antagonisti, 5-HT_{1A} agonisti olup hem 5-HT hem de NA gerialımını inhibe eden tek antipsikotiktir. (Stahl, 2008). Ziprasidonla yapılan in vitro ve in vivo düzeydeki bağlanma çalışmalarında, in vitro olarak DA, 5-HT ve nöradrenerjik reseptör alttiplerine bağlandığı bulunmuştur. 5-HT_{2A} ve D₂ reseptörlere bağlanmıştır (Seeger et al.1995, Schmidt et al. 2001).



Şekil 2-16 Ziprasidonun etkileştiği reseptörler.

Bu şekil, ziprasidonun farmakolojik bağlanma özellikleri hakkında güncel görüş birliğini yansıtmaktadır. Ziprasidon 5-HT_{1D} antagonizmasına yol açan 5-HT-NA gerialımını bloke eden tek antipsikotiktir. Ziprasidonun bağlanma profili kullanılan teknik, üzerinde çalışma yapılan tür ve çalışmanın gerçekleştirildiği laboratuara göre önemli oranda değişebilmekte olup bu konudaki bilgiler sürekli yenilenmekte ve güncellenmektedir. (Stahl,2008).

Farmakokinetik Özellikleri

Ziprasidon alındıktan 2-6 saat sonra kanda en yüksek düzeyine ulaşır (Micelli et al. 2000). Plazma yarılanma ömrü 6.6 saattir. Yaş ve cinsiyetin serum konsantrasyonu üzerinde etkisi pek anlamlı bulunmazken, özellikle yaşlılarda serum konsantrasyonunun gençlere göre % 20 daha fazla olduğu gözlenmiştir (Wilner et al. 2000). Besinler biyoyararlanımını artırır. Bu nedenle tok karna alınması tavsiye edilir. Böbrek ve karaciğer bozuklukları ilacın farmakokinetiği üzerinde düşük etkiye sahip olduğundan bu durumlarda doz değişikliğine gerek yoktur (Aweeka et al. 2000). Ziprasidon yüksek oranda karaciğerde metabolize edilir; idrar ya da feçesle değişiklik olmadan % 1-4'den daha az bir

oranda atılır. Ziprasidon insan karaciğer mikrozomlarında CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Ziprasidonun metabolitlerinden S-metil-dihidroziprasidonun serum konsantrasyonu stabil olup, ilacın terapötik aktivitesinden sorumludur (Prakash et al. 2000). Ziprasidon sulfoksit ve sulfon insan serumundaki diğer major metabolitlerdir (Prakash et al. 1997).

Dozlam

Oral formundan başka intramüsküler formu da tedavinin başında kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar genellikle 80-160 mg'lık dozun psikozun akut alevlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Tedavinin devamı ve alevlenmenin önlenmesi için tercih edilen dozaj, günde iki kez 40-60 mg'dır. Ziprasidon iki yılın üzerinde bir süre güvenle kullanılmıştır. Uzun süreli klinik araştırmalar, ziprasidon kullanımının psikotik alevlenmenin önlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir (Brook et al. 1997).

Yan Tesirleri

Sık görülen yan etkiler somnolans, baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi, bulantı, dispepsi ve ışığa hassasiyettir. Somnolans ziprasidon ile tedavi edilen hastaların %14 ünde gözlenen bir yan etkidir. Serum prolaktin düzeyi üzerine etkisi yoktur. SGOT ve SGPT aktivitelerini nadiren yükseltir. Tedaviye bağlı kan diskrazilerine neden olmaz. Anksiyete, iştah kaybı, kas ağrıları, öksürük, kilo alımı, bulantı, konstipasyon veya diyarede diğer yan etkileri arasındadır. Başlangıç dozunda hastaların %5-10'unda ortostatik hipotansiyon ve senkop görülebilir. Ziprasidon QT intervalini uzatabilir. Bu nedenle uzun süreli kullanımda hastaların EKG'lerinin kontrol edilmesi önemlidir (Conley, 2005).

2.11.2.6 Çalışmada Kullanılan Antipsikotiklerin Etki Mekanizmalarının Karşılaştırılması

Yukarıda da söz edildiği gibi çalışmada kullanılan risperidon, ketiyapin ve ziprasidon atipik antipsikotiklerdir ve DA reseptörlerinin yanı sıra 5-HT reseptörlerine de bağlanabilmeleri temel özellikleridir.

Çizelge 2.5 te kullanılan ilaçların bağlandığı tüm reseptörler ve bunlara bağlanma etkinlikleri birbirleri ve diğer tipik ve atipik antipsikotiklerle karşılaştırmalı olarak verilmektedir.

Çizelge 2-4 Bazı atipik antipsikotik ilaçların reseptör afinitelerinin haloperidol ile karşılaştırılması

Bazı Atipik Antipsikotik İlaçların Reseptör Afinitelerinin Haloperidol İle Karşılaştırılması.*							
İlaç	Ach	D ₂	H ₁	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	α ₁	α ₂
Haloperidol	0	+++	+	++	0	++	0
Amisülpirid**	0	+++	0	0	0	0	0
Klozapin	++	+	+++	++	++	++	+
Olanzapin	+	++	+++	+++	+++	++	+
Ketiypin	0	+	+++	++	++	++	0
Risperidon	0	+++	++	++++	++	+++	++
Ziprasidon	0	+++	++	++++	++	++	?

*Uzbay, 2007'den modifiye edilmiştir. 0= reseptöre afinitesi yok; += reseptöre afinitesi düşük; ++= reseptöre afinitesi orta; +++= reseptöre afinitesi yüksek; ++++= reseptöre afinitesi çok yüksek.

** D₃ reseptörlere de yüksek afinitesi vardır (Xiberas ve ark., 2001).

3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları ve Laboratuvar

Çalışmada ağırlıkları 220- 320 g arasında değişen 64 adet erişkin Wistar Albino erkek sıçan (Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi) kullanılmıştır. Deneyler dış etkenlere karşı yalıtılmış, sıcaklığı (22±3 °C) ve nem oranı (%65±5) ayarlanmış 12 saat karanlık 12 saat aydınlık (07:00-19:00 saatleri arası aydınlık) olan laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiştir. Deneklere çalışma öncesi pelet yem ve çeşme suyundan oluşan serbest diyet uygulanmıştır. Araştırma protokolü National Institutes of Health (NIH) tarafından önerilen “The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” adlı kaynakta belirtilen kurallara uymakta olup, etik onay Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hayvan Etik Kurulu’ndan alınmıştır.

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı’nın ortak çalışması çerçevesinde GATA, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi’nde gerçekleştirilmiştir.

3.2 Kullanılan Aletler

Lokomotor Aktivite Cihazı

Bu cihaz bir dörtgen ve bu dörtgenin içine konduğu pleksiglas bir gözlem kafesinden oluşmaktadır (Opto Varimex Minor, Columbus, OH, USA). Lokomotor aktivite cihazının ölçüm sistemi, her bir kenarı boyunca tabanına yakın mesafede kızılötesi (IR) ışık kaynakları içeren sensörlerin varlığına dayanmaktadır. Deney hayvanı kafes içinde hareket ettiğinde karşılıklı IR sensörler arasındaki iletişimi gövdesinin hareketi ile keser ve deneğin yaptığı hareketin şekline göre bu kesinti cihaza bağlı bir kaydedici tarafından aktivite olarak algılanıp kaydedilir. Böylece deney hayvanının spontan aktivitesindeki değişiklikler saptanabilir. Bu sistemde kemirgenlerin horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktiviteleri kaydedilir. Horizontal hareket, deneğin yer değiştirme ve dikilme hareketleri yapmaksızın olduğu yerde yaptığı hareketlerdir. Vertikal hareket dikilme hareketidir ve

bantlar üzerindeki vertikal sensörler yardımıyla algılanır. Horizontal ve vertikal aktiviteler deney hayvanının stereotipik hareketlerini ve agresif durumlarını gösterir. Ambulatuvar hareket ise deneğin kafes içinde dikilme haricinde yaptığı her türlü yer değiştirme (gezinme) hareketidir (Uzbay, 2004). Her üç aktivite ayrı ayrı değerlendirilebileceği gibi üçünün toplamı ‘total lokomotor aktivite’ olarak da ifade edilebilir.

Rodentlerin lokomotor aktiviteleri gün içinde farklılık göstermektedir. Ardışık lokomotor aktivite ölçümleri esnasında da spontan aktivite giderek azalabildiğinden birden fazla grupta yapılan çalışmalarda aktivite ölçümlerinin günün aynı saatlerinde yapılması önemlidir (Uzbay 1992; Uzbay ve Kayaalp 1995).

3.3 Deneylerde Kullanılan İlaçlar

Deneylerde risperidon (TEVA Ltd. API division, İsrail), ketiyapin (Sanovel, Türkiye) ve ziprasidon (Pfizer, Türkiye) kullanılmıştır. Her ilaca ait doz aralığı ön çalışma ile saptanmış ve her ilaç için iki doz uygulanmıştır. Tüm ilaçlar serum fizyolojik (%0.9) içinde çözüldürülerek deney sabahı taze olarak hazırlanmış ve 200 g ağırlık başına 1 ml olacak şekilde intraperitoneal (ip) enjeksiyon yoluyla akut ve günde 2 kez olmak üzere verilmiştir. Ayrıca “ modifiye sıvı diyet” hazırlamak için:%96.5 alkol (etanol) (Tekel, Türkiye), Pastörize inek sütü (Danone, Türkiye), Şeker, A vitamini (Akpa, Türkiye) kullanılmıştır.

3.4 Deneyde Kullanılan İlaçlara Ait Doz Aralığının Saptanması İle İlgili Ön Çalışmalar

Alkol yoksunluğu sendromunda denenecek ilaçların lokomotor aktivite ve motor koordinasyonu olumsuz yönde etkilememeleri gerekmektedir. Bu doz aralığını saptamak amacıyla farklı grup sıçanlarda yaptığımız çalışmalar sonucu risperidon 1 ve 2 mg/kg, ketiyapin 8 ve 16 mg/kg, ziprasidon 0.5 ve 1 mg/kg dozunda intraperitoneal (i.p) olarak kullanılmıştır. Ön çalışmalarda, deney hayvanlarının lokomotor aktivitesinde anlamlı değişiklik oluşturduğundan ve sedasyon yaptığından daha yüksek dozlar çalışmada kullanılmamıştır.

3.5 Deneysel Alkol Bağımlılığı Oluşturulması

64 adet erkek sıçan vücut ağırlıkları saptandıktan sonra, rasgele olarak 8 gruba (n=8) ayrılmıştır. Deneklerin her birinin kafeste tek başına barınmalarına özen gösterilmiştir. Sosyal adaptasyonları sağlanan deneklerin su ve katı diyetleri kesildikten sonra, günlük besi içeriği ve kalorisi önceden tanımlanan “modifiye sıvı diyet” (Çizelge 3.1.) (Uzby, 1992; Uzby ve Kayaalp,1995) uygulanarak alkol bağımlı hale gelmişlerdir.

Çizelge 3-1 “Kronik alkol” uygulanmasında kullanılan sıvı diyetin içeriği
1000 ml sıvı diyet %7.2 (h/h) alkol içerir.

Pastörize inek sütü	925 ml
Alkol (%96.5)	75 ml
Şeker	16.5 g
A Vitamini	5000 IU
TOTAL ENERJİ*	925 Kkal /1000 ml

*Bu içerikteki modifiye sıvı diyetten total enerjinin %50’si alkolden sağlanır: 75 ml alkol = 60.25g ve 1g % 96.5 alkol 7Kkal, 1000 ml inek sütü 510 Kkal enerji verir (Uzby, 1992).

Gruplar ve 3 haftalık süre sonunda uygulanan ilaç dozları Çizelge 3.2. de gösterilmiştir. Gruplara uygulama birer gün ara ile yapılmıştır Böylece 3 hafta sonundaki yoksunluk sendromu parametreleri değerlendirilirken, ilaçların aynı saatte uygulanması ve testlerin aynı saatte yapılabilmesi mümkün olmuştur. Gruplara ek olarak su ve yem verilmemiş, besin ve kalori gereksinimleri süt içindeki doğal besin öğeleri ve alkolden sağlanmıştır.yedinci gruptaki sıçanlar alkol içeren sıvı diyet alırken ayrı bir grup sıçan naive kontrol grubu olarak planlanmış ve bu gruptaki deneklere, diğer deneklerin aldığı alkol yerine şeker ile kalori eşdeğerliği sağlanacak şekilde hazırlanan sıvı diyet verilmiştir. Yani alkol ile şeker izokalorik olarak yer değiştirmiştir.

Çalışmanın başlangıcından beri bireysel kafeslerde bulunan birinci grup (naive, kontrol grubu) sıçanlar 3 hafta boyunca günlük olarak alkolsüz sıvı diyet alırken,diğer gruplar birinci hafta 3 gün süreyle %2.4 alkol içeren, bunu takip eden 4 gün süreyle %4.8 alkol içeren sıvı diyet ve daha sonraki 2 hafta süreyle de %7.2 alkol içeren sıvı diyet verilerek toplam 21 gün süre ile deneklerin alkol almaları sağlanmıştır.

Çizelge 3-2 Deney grupları ve uygulanan ilaçlar

Gruplar (n=8)	Uygulanan ilaçlar (i.p, 1ml /200 g, akut, 2 kez (2. ve 6.saat))
Kontrol (-) (alkol bağımlı olmayan)	Serum fizyolojik
Kontrol (+) (alkol bağımlı olan)	Serum fizyolojik Risperidon 1mg/kg Risperidon 2 mg/kg Ketiypin 8 mg/kg Ketiypin 16 mg/kg Ziprasidon 0.5 mg/k Ziprasidon 1 mg/kg

Günlük taze olarak hazırlanan sıvı diyet her bir sıçan için standart hacimde (100 ml/gün) ve her sabah aynı saatte (10:00) cam şişelerde hayvanlara sunulmuştur. Şişelerin ağzına, içinde ufak bir temas ile kolayca hareket edebilen metal bilye bulunan özel bir metal boru yerleştirilmiştir. Bu sistemde hayvan dili ile dokunduğunda bilyeyi yerinden oynatarak sıvıyı kolayca alabilmektedir. Hayvan sıvı almadığı zamanlarda ise bilye borunun ucunu tıkayarak sıvının dışarıya akmasını veya damlamasını önlemektedir. Bu sistemin standardizasyonu daha önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır (Uzbay, 1992). Deneklerin 24 saatte tükettikleri alkol miktarının hesaplanması ve deney başlangıcından sonuna kadarki 3 haftalık sürede vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi amacıyla günlük tüketilen sıvı hacmi ve vücut ağırlıkları kaydedilmiştir.

Sıçanların 24 saatteki alkol tüketiminin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmış (Uzbay, 1992) ve her sıçan için g/kg/gün şeklinde kaydedilmiştir.

$$A= d[(V \times 75)/W]$$

A= g/kg/gün Alkol tüketimi

d= %96.5 Alkolün özgül ağırlığı (25 °C de 0.81 g/cm³)

V=Günlük tüketilen sıvı diyet miktarı(ml)

W=Deney hayvanının ağırlığı(g).

3.6 Alkol Yoksunluk Sendromun Oluşturulması; Gözlenen Bulguların Değerlendirilmesi; ve Bu Bulgular Üzerine İlaçların Etkileri

Bu modelde kronik alkol alımını takiben diyetten alkol kesildiğinde yoksunluk sendromu belirtileri gözlenir. yirmibir gün süreyle alkol içeren sıvı diyet verilen deneklere 1.gruptan başlamak üzere aşağıdaki işlemler uygulanmıştır (birer gün ara ile başladığında, her bir grupta birer gün ara ile alkol yoksunluğu sendromu oluşturulmuştur):

a-Yoksunluk testlerinin yapılacağı günkü gruba saat 10:00 da alkolsüz süt (alkol yerine izokalorik olarak şeker kullanılan sıvı diyet) uygulanmıştır.

b- İlaçlar veya serum fizyolojik yoksunluğun 2. saatinden 30 dakika önce (11.30) i.p olarak verilmiş ve yoksunluğun 2. saat (12:00) değerlendirmeleri yapılmıştır.

c-Herhangi bir injeksiyon yapılmaksızın yoksunluğun 4.saat (14:00) değerlendirmeleri yapılmıştır.

d- Yoksunluk periyodunun 6. saat testleri yapılmadan 30 dakika önce (15.30) ilaçlar veya serum fizyolojik ikinci kez uygulanarak yoksunluğun 6. saat (16.00) değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu değerlendirmede 2.ve 4. saat değerlendirmelerinden farklı olarak ilaçların, değerlendirmeler sonucunda oluşturulan odiojenik nöbetler üzerine etkisi de incelenmiştir.

Sağlıklı gözlem yapabilmek amacıyla ilaç injeksiyonları gruptaki her bir deneğe 5 dakika ara ile yapılmıştır.

3.7 Alkol Yoksunluk Sendromunda Gözlenen Bulgular

Yoksunluğun 2., 4. ve 6. saatlerinde aşağıda belirtilen parametrelerin test edilmesi amacıyla her bir sıçan ilaç enjeksiyonu yapıldıktan yarım saat sonra (yoksunluğun 4.saat değerlendirmesinde ilaç almaksızın), ilk olarak katatoni gelişip gelişmediği

değerlendirilmiştir ve hemen sonra hayvanlar lokomotor aktivite cihazına konarak 5 dakika süreyle aşağıdaki parametreler açısından değerlendirilmiştir. Yoksunluğun 6. saatinde, tüm parametreleri değerlendirilen her bir deneğe odiojenik nöbet testi uygulanmıştır.

3.7.1 Lokomotor Aktivite

Alkol bağımlısı oluşturulan gruplara ketiyapin, ziprasidon, risperidon veya serum fizyolojik alkol kesildikten 90 dakika sonra uygulanmıştır. Bu injeksiyondan 30 dakika sonra hayvan lokomotor aktivite cihazına konularak 5 dakika süreyle horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktiviteleri otomatik olarak kaydedilmiştir. Bu üç değer toplamı “toplam lokomotor aktivite” olarak ifade edilmiş ve sonuçlar her bir grup için “ortalama \pm SH” olarak verilmiştir.

3.7.2 Stereotipik Aktivite

Her bir deneğin 5 dakika süreyle yapmış olduğu stereotipik hareketlerin sayısı kaydedilerek stereotipik aktivitenin şiddeti saptanmış ve sonuçlar her bir grup için “ortalama \pm SH” olarak verilmiştir.

- 1: 5 dk lık gözlem süresince hiçbir stereotipik davranış görülmedi
- 2: 5 dk lık gözlem süresince yalnızca 1 stereotipik davranış izlendi
- 3: 5 dk lık gözlem süresince 3 farklı stereotipik davranış izlendi
- 4: 5 dk lık gözlem süresince 4 farklı stereotipik davranış izlendi
- 5: 5 dk lık gözlem süresince 5 farklı stereotipik davranış izlendi

3.7.3 Postür Bozukluğu

Postür bozukluğunun değerlendirilmesinde, aşağıdaki skorlama yöntemi (Uzbay, 1992) kullanılmış ve her bir denek için kaydedilen değerler “medyan” olarak ifade edilmiştir

- 1 : Baş hafifçe eğik, sırt -kambur
- 2 : Baş orta derecede eğik, sırt -kambur
- 3 : Baş görünür şekilde eğik, sırt -kambur
- 4 : Arka ayaklarda ayrıklık belirgin
- 5 : Ön ayaklarda ayrıklık belirgin

3.7.4 Yürüme Bozukluğu

Yürüme bozukluğunun değerlendirilmesinde aşağıdaki skora yöntemi kullanılmış (Uzby, 1992) ve sonuçlar medyan olarak bildirilmiştir.

- 1- 2: Ambulatuvar hareketlerin ve dikilmenin yapılmasında hafif zorluk
- 3- 4: Ambulatuvar hareketlerin ve dikilmenin yapılmasında orta derecede zorluk
- 5: Dikilme yapılamaması ve ambulatuvar aktivitede ileri derecede zorluk

3.7.5 Kuyruk Sertliği

Deneklerde gözlem veya el ile dokunarak saptanan kuyruk sertliği skorası aşağıdaki gibi olup kaydedilen değerler “medyan” olarak verilmiştir.

- 1: Hafif kuyruk sertliği
- 2: Orta derecede kuyruk sertliği
- 3: Kuyruk sert ancak hafif derecede elastik
- 4: Kuyruk sert ve elastik değil
- 5: Kuyruk çok sert ve elastik değil
- 6: Dikilme yapılamaması ve ambulatuvar aktivitede sürekli zorluk

3.7.6 Ajitasyon

İrritabilite ve ajitasyonun değerlendirilmesinde kullanılan skora yöntemi aşağıdaki gibi (Uzby, 1992) olup şiddeti “medyan” değerler olarak bildirilmiştir.

- 0: Huzursuzluk veya agresif davranış olmaması
- 1: Hafif veya orta dereceli huzursuz
- 2: Çok huzursuz
- 3: Dokununca vokalizasyon ve orta dereceli huzursuz
- 4: Dokununca vokalizasyon ve çok huzursuz
- 5: Kendiliğinden vokalizasyon ve çok huzursuz

3.7.7 Zil Sesi İle Uyarılan Nöbetler (Odiyojenik Nöbet)

Alkol kesilmesinden 6 saat sonra sıçanlara ses yalıtımı olan ayrı bir laboratuvarda 100 desibel şiddetinde bir zil ile 60 saniye süreyle odiyojenik uyarı uygulanmıştır. Odiyojenik uyarı sonucu “nöbet geçiren denek sayısı” üzerinden oluşan nöbetlerin sıklığı (%) ve görülme zamanı (latans) değerlendirilmiştir (Uzby et al., 2004; Kayir ve Uzby 2008). “Nöbetlerin latent süresi”, zil çalmaya başlandığı an ile nöbetlerin ilk komponenti olan “vahşi koşu” nun başladığı an arasındaki süre “saniye” olarak bildirilmiştir.

Her bir grup sıçana alkol kesilmesinin 6. saatinden 30 dakika önce aynı ilaçlar tekrar uygulanmış ve ilaçların odiojenik nöbetlerin sıklığı ve görülme zamanı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Odiyojenik nöbetlerin şiddetinin belirlenmesinde kullanılan skorlama sistemi, farelerde AYS esnasında parmak sesi ile oluşturulmuş konvülsiyonlar için tanımlanan yöntemin modifiye edilen şeklidir. Skorlama aşağıdaki gibi yapılmıştır (Uzby, 1992):

- 0: Nöbet yok,
- 1: Sadece vahşi koşu var
- 2: Vahşi koşuya ek olarak tonik nöbet var
- 3: Vahşi koşuya ek olarak tonik klonik nöbet geçirme (süre 90 sn den kısa ise)
- 4: Vahşi koşuya ek olarak tonik klonik nöbet geçirme (süre 90 sn den uzun ise),
- 5: Nöbet esnasında deneğin ölmesi .

Ayrıca çalışma süresince gözlenen spontan nöbetler de kaydedilmiştir. Hayvanlarda spontan olarak ve aralıklı oluşan şiddetli myoklonik jerk, tonik/tonik-klonik nöbetlerin hepsi spontan nöbet olarak değerlendirilmiştir.

3.8 Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve İstatistik

Lokomotor aktivite ve streotipik davranış sonuçları aritmetik ortalama \pm standart hata ($\text{ort} \pm \text{SH}$) olarak verilmiştir.

İlaçların optimum dozlarının naive sıçanlarda lokomotor aktivite üzerine etkilerinin saptanmasına ait ön çalışmalarda student's t testi kullanılmıştır

Üç hafta boyunca alkol içeren sıvı diyet uygulanmasıyla alkol bağımlısı yapılan grupların günlük alkol tüketimi açısından değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanılmıştır.

Alkol-bağımlı kontrol (+) sıçanların vücut ağırlığındaki değişikliklerin alkol-bağımlı olmayan kontrol (-) sıçanlar ile karşılaştırılmasında student'in t testi kullanılmıştır (deney başlangıcında ve sonundaki vücut ağırlıkları grupların kendi içinde karşılaştırılırken 'paired t testi', alkolik olmayan kontrol ile alkolik kontrol arasındaki karşılaştırmada 'unpaired t test' kullanılmıştır).

Alkol-bağımlı kontrol (+) sıçanların lokomotor aktivite üzerine etkilerinin alkol-bağımlı olmayan kontrol (-) sıçanlar ile karşılaştırılmasında unpaired student's t testi kullanılmıştır.

İlaçların alkol bağımlı sıçanlarda lokomotor aktivite ve stereotipik davranışlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve izleyen post hoc test olarak Dunnett testi kullanılmıştır.

Skorlama yöntemi kullanılan ve istatistiksel açıdan “medyan”olarak değerlendirilen semptomlar (anormal postür, anormal yürüme, kuyruk sertliği, ajitasyon) üzerine ilaçların etkilerinin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis analizini izleyerek, post-hoc Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Odiyojenik nöbet insidanslarının karşılaştırılmasında χ^2 (Ki- kare) testi, latent sürelerinin değerlendirilmesinde Student t testi kullanılmıştır.

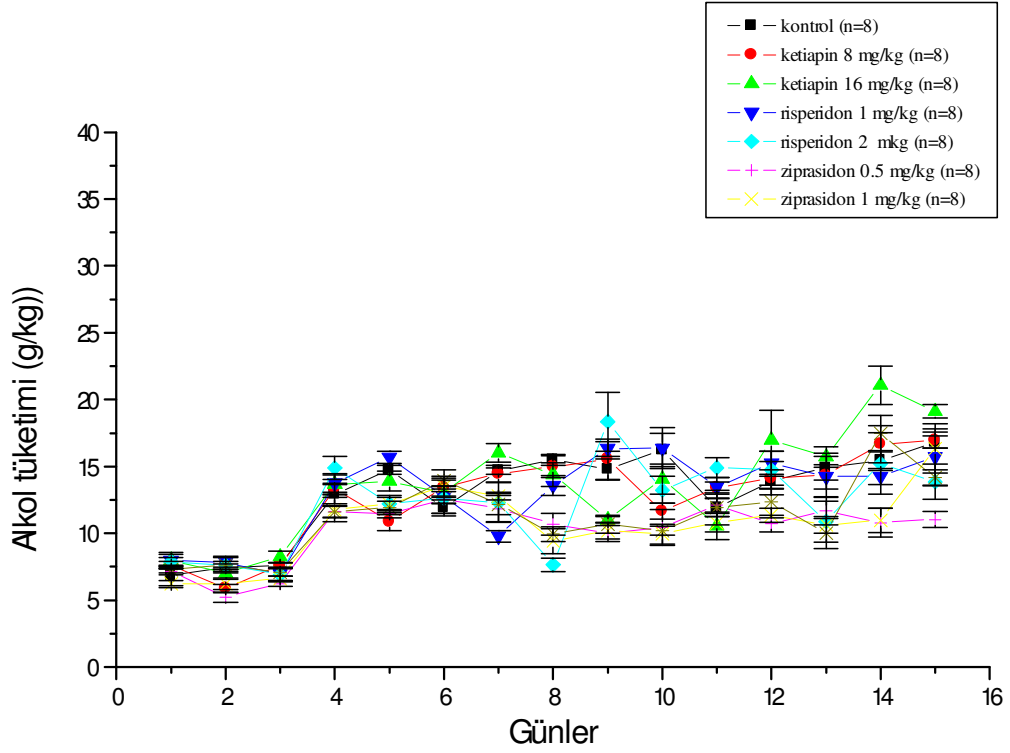
$p < 0.05$ olasılık düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

4.1 Sıçanların Günlük Alkol Tüketimi ile Alkollü ve Alkolsüz Sıvı Diyetin Sıçanların Vücut Ağırlıkları Üzerine Etkileri

4.1.1 Sıçanların Günlük Alkol Tüketimi

Kontrol grubu ve ilaçla tedavi edilen gruplardaki günlük alkol tüketimi şekil 4-1.'de gösterilmiştir. Sıvı diyet uygulamasının %7.2 lik alkol tüketimini kapsayan son 2 haftalık tüketim değerleri açısından günler arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$, ANOVA test)



Şekil 4-1 Kontrol grubu ve tedavi gruplarındaki sıçanların günlük alkol tüketimi (sonuçlar ortalama \pm SH olarak verilmiştir)

4.1.2 Alkolsüz ve Alkol İçeren Sıvı Diyetin Sıçanların Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

Alkolsüz ve alkollü sıvı diyet alan sıçanların vücut ağırlıkları Çizelge 4.1. de gösterilmiştir. Çalışma süresince sıçanların vücut ağırlıkları progresif olarak artmıştır. Bu artış, başlangıç ağırlıkları ile karşılaştırıldığında etanol içeren sıvı diyet ile beslenen alkolik sıçanlarda (kontrol + ve ilaç grupları) % 4.5, alkol içermeyen sıvı diyet ile beslenen sıçanlarda %17.6 oranındadır. Çalışmanın başlangıcındaki vücut ağırlıkları ile karşılaştırıldığında, alkolik grubunun vücut ağırlığındaki değişiklikler arasında belirgin bir fark bulunmazken ($p>0.05$), alkolik olmayan kontrol grubunda vücut ağırlığında artış izlenmiştir. ($p<0.05$, student's t test)

Çizelge 4-1 Alkol içermeyen ve alkol içeren sıvı diyet alan sıçanların vücut ağırlıklarındaki değişiklikler.

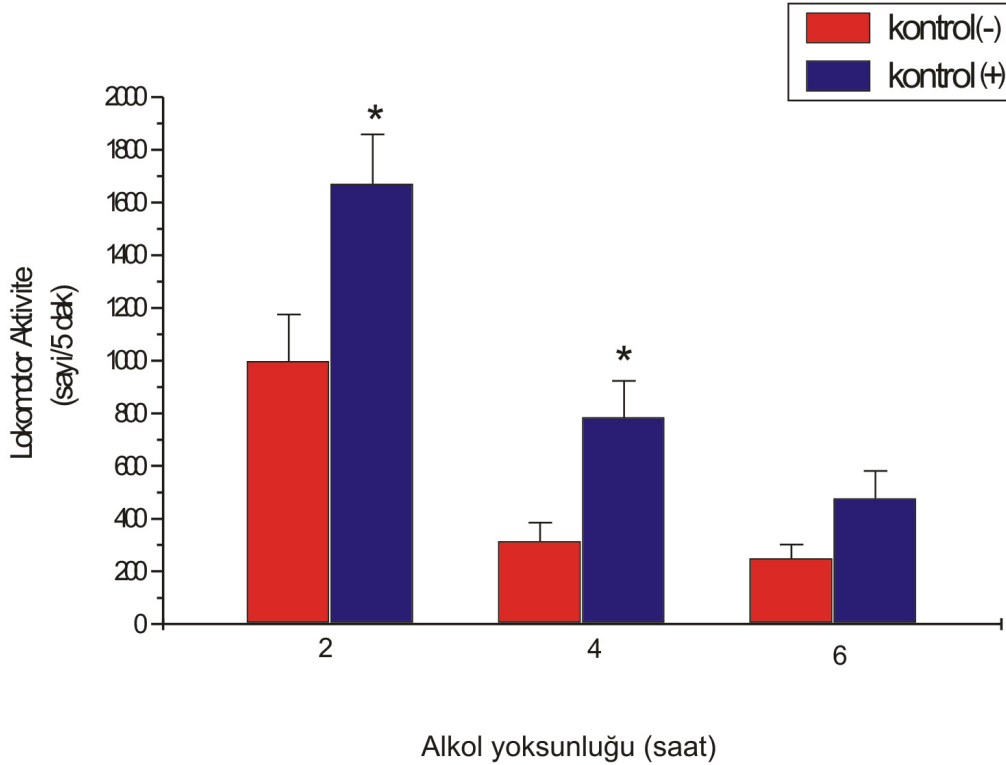
Kontrol (-): Alkolsüz sıvı diyet alan grup; kontrol (+): alkol içeren sıvı diyet alan grup. Veriler ort. \pm SH olarak verilmiştir. $*p<0.05$ Deney başlangıcında ve sonundaki vücut ağırlıkları grupların kendi içinde karşılaştırılırken Paired t testi, kontrol(-) ve kontrol (+) arasındaki karşılaştırmada unpaired t test kullanılmıştır.

Gruplar	Vücut ağırlığı (g)		
	çalışma başlangıcı	çalışma sonu	çalışma süresince değişim
Kontrol (-) (n=8)	240.17 \pm 6.39	282.5 \pm 5.93*	%17.6
Kontrol (+) ve ilaç grupları (n= 56)	233.75 \pm 9.83	244.37 \pm 7.82	%4.5

4.2 Alkol Yoksunluk Sendromunda Görülen Davranışsal Değişiklikler

Deneklerin horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktiviteleri “toplam lokomotor aktivite” olarak değerlendirilmiş ve ortalama \pm SH olarak ifade edilmiştir.

Alkol-bağımlı sıçanlarda, alkol-bağımlı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yoksunluk sendromunun 2. ve 4. saatlerinde belirgin bir lokomotor hiperaktivite görülmüştür (student's t testi, $p < 0.05$) (Şekil 4-2).



Şekil 4-2 AYS'nun ilk 6 saatlik döneminde sıçanlarda gözlenen lokomotor aktivite değişiklikleri

* $p < 0.05$ alkol-bağımlı olmayan kontrol (-) grup ile karşılaştırıldığında.

Stereotipik davranışlar, anormal postür, yürüme bozukluğu, kuyruk sertliği ve ajitasyon gibi etanol yoksunluk sendromunun diğer belirtileri sıçanları izlem süresince görülmüştür (Şekil 4.4- 8).

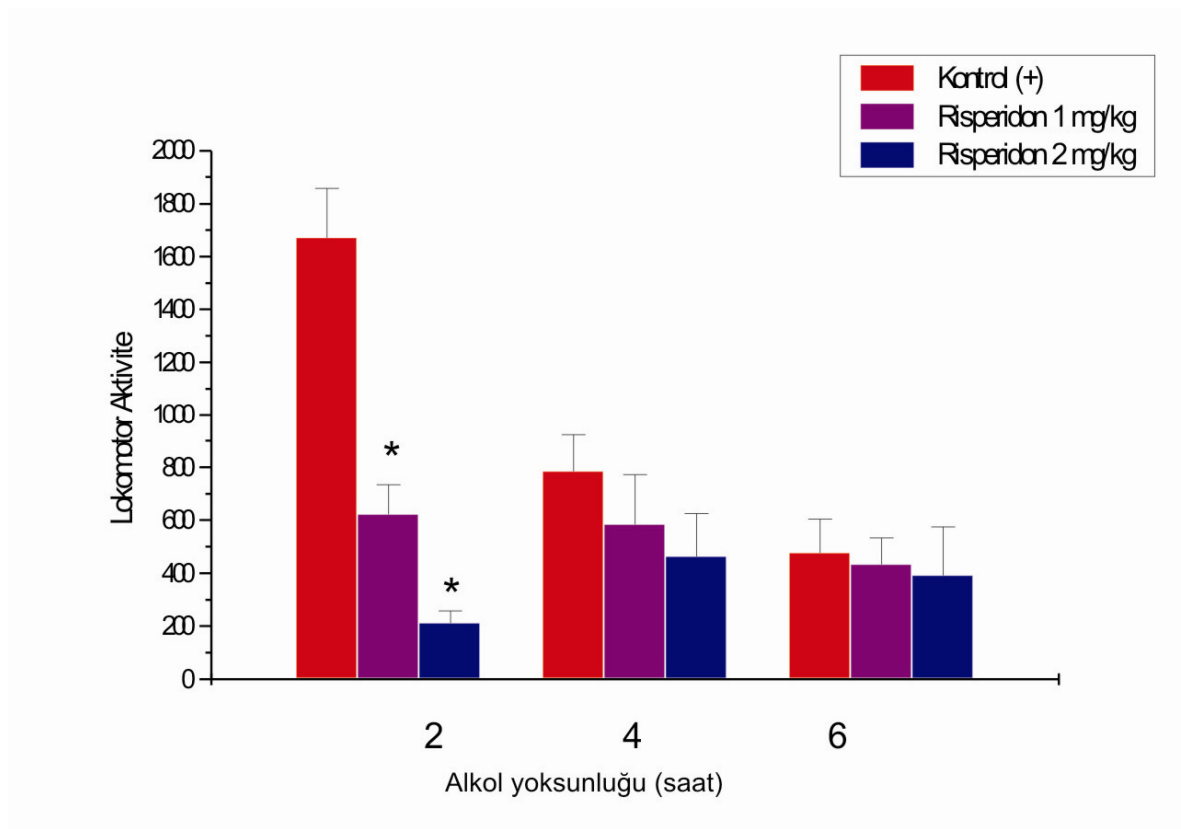
Alkol yoksunluğunun 6.saatinde zil sesi ile indüklenen odiojenik nöbetler, alkol-bağımlı kontrol grubunda deneklerin % 50 sinde ve 12.25 ± 6.55 saniyelik latent süre ile ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.2). Alkol bağımlı olmayan grupta etanol yoksunluk sendromu belirtileri görülmemiştir.

4.3 Risperidonun Alkol Yoksunluk Sendromu Üzerine Etkileri

4.3.1 Lokomotor Hiperaktivite

Risperidon çalışmada kullanılan 1 ve 2 mg/kg'lık dozlarında AYS'nun 2.ve 4. saatlerde gözlenen lokomotor hiperaktiviteyi azaltmıştır.

Ancak, risperidonun lokomotor aktivite üzerindeki inhibitör etkisi sadece 2. saatte istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmıştır [$F(2,21)= 3.31, 2.73, 0.15$] $p < 0.05$) (Şekil 4-3)



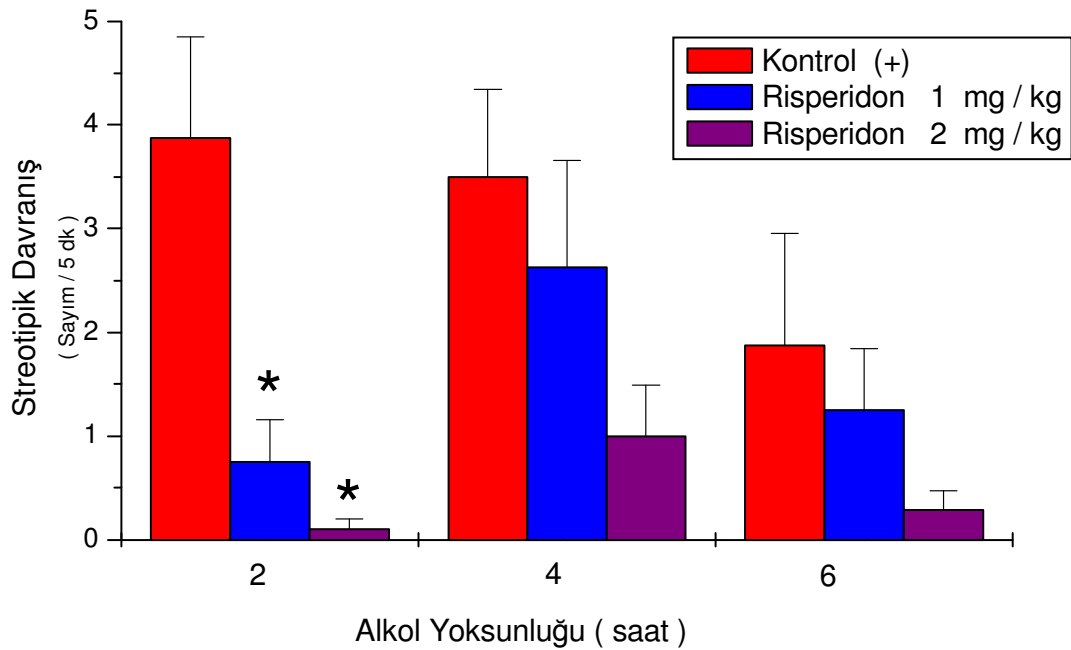
Şekil 4-3 Risperidonun AYS'nun ilk 6 saatlik döneminde sıçanların lokomotor hiperaktivitesi üzerine etkileri

Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p < 0.05$ ANOVA, Dunnett testi).

Risperidon (1 mg/kg ve 2 mg/kg) alkol-bağımlı olmayan (naive) sıçanların lokomotor aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (data verilmemiştir).

4.3.2 Stereotipik aktivite

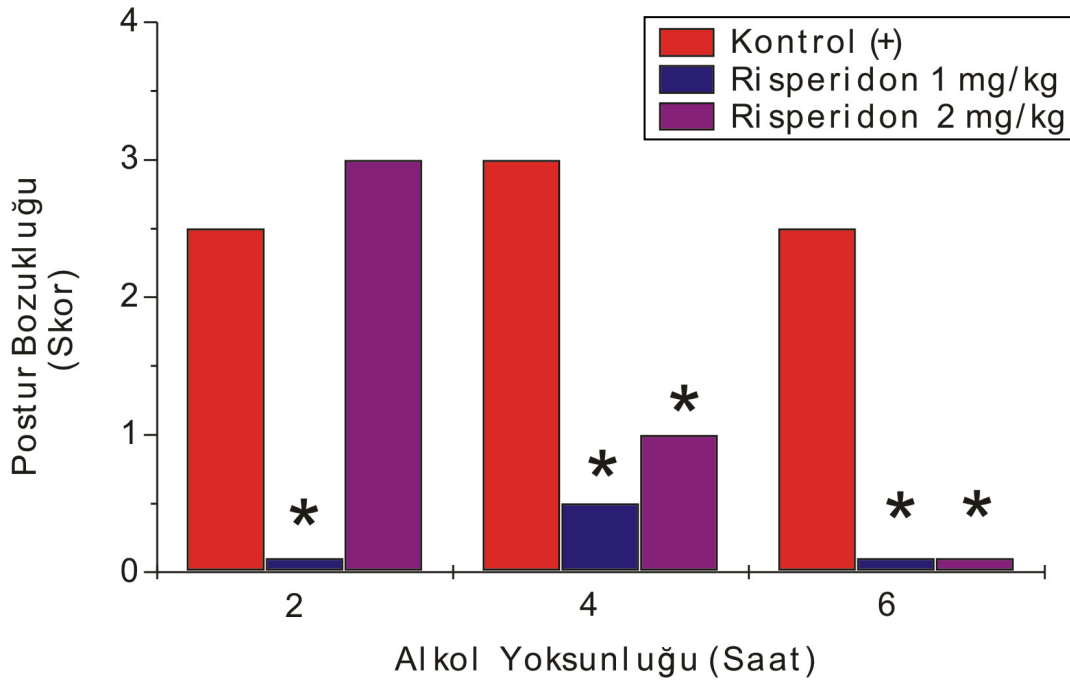
Risperidon alkol yoksunluğundaki sıçanlarda gelişen stereotipik davranışlar üzerine gözlem intervalinin 2. saatinde bazı anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur [$F(2,21)=11.376$; $p<0.05$]. Post hoc analiz risperidonun çalışmada kullanılan her iki dozunun da AYS'nun 2. saatinde stereotipik davranışları istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur ($p<0.05$, Dunnett's test) (şekil 4-4). Risperidon AYS'nun 4. ve 6. saatlerinde gözlenen stereotipi artışını da inhibe etmiş; ancak ilacın etkileri kullanılan her iki doz için de istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır [sırasıyla $F(2,21)=2.709$ ve $F(2,21)=1.314$; $p>0.05$].



Şekil 4-4 Risperidonun AYS'unda gelişen stereotipik davranışlar üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p<0.05$, ANOVA, Dunnett testi)

4.3.3 Postür Bozukluğu

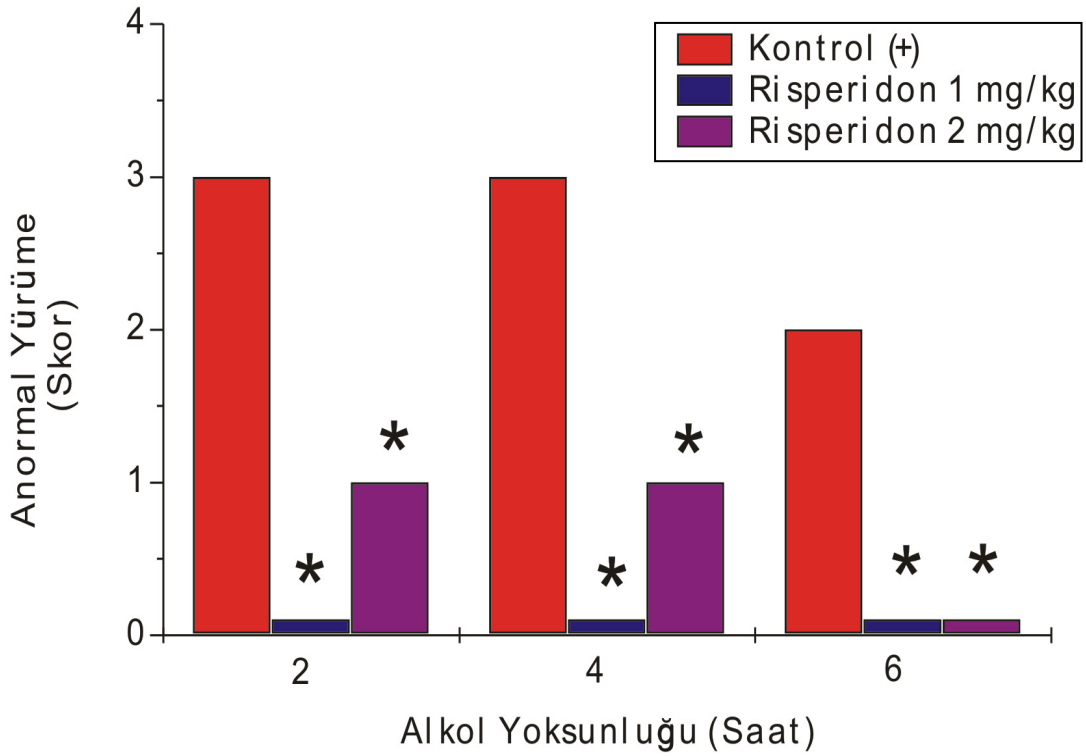
Risperidon çalışmada kullanılan dozlarda, AYS'nun 2., 4. ve 6. saatlerinde gelişen postür bozukluğu üzerine anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (sırasıyla KW= 16.584, 15.577 ve 14.538; $p < 0.05$). Post hoc analizler risperidonun 1 mg/kg dozunda bütün gözlem intervallerinde; 2 mg/kg dozunda ise sadece 4. ve 6. saatinde etkili olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.05$ Mann Whitney-U testi) (Şekil 4-5.).



Şekil 4-5 Risperidonun AYS'nda gelişen postür bozukluğu üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p < 0.05$, Mann Whitney -U testi).

4.3.4 Yürüme Bozukluğu

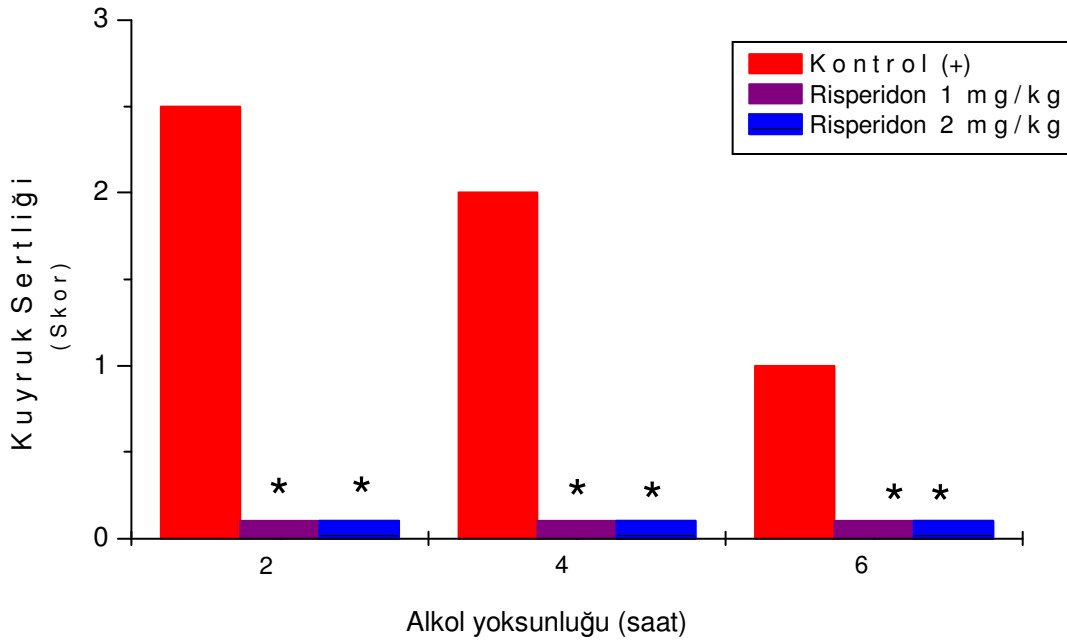
Risperidon çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun 2., 4. ve 6. saatlerinde gelişen postür bozukluğu üzerine bazı anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (sırasıyla KW= 19.581, 19.833 ve 13.743; $p < 0.05$). Post hoc analizler risperidonun her iki dozunun tüm gözlem intervallerinde anlamlı ölçüde etkili olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.05$ Mann Whitney-U testi) (Şekil 4.6.).



Şekil 4-6 Risperidonun AYS'nda gelişen yürüme bozukluğu üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p < 0.05$, Mann Whitney-U testi).

4.3.5 Kuyruk sertliği

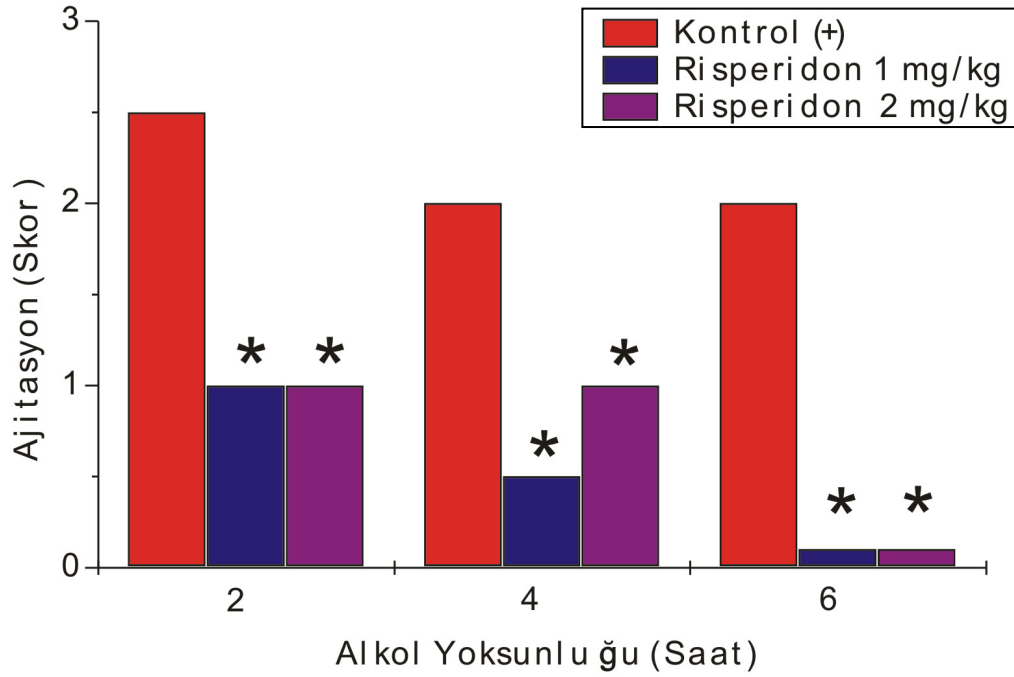
Risperidon çalışmada kullanılan dozlarında, AYS'nun 2., 4. ve 6. saatlerinde gelişen kuyruk sertliği üzerine anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (sırasıyla KW=16.997, 17.298 ve 19.330; $p < 0.05$). Post hoc analizler risperidonun her iki dozunun tüm gözlem intervallerinde kuyruk sertliğini anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur ($p < 0.05$ Mann Whitney U testi) (şekil 4.7).



şekil 4-7 Risperidonun AYS'nda gelişen kuyruk sertliği üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p < 0.05$,Mann Whitney U testi).

4.3.6 Ajitasyon

Risperidon çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun 2., 4. ve 6. saatlerinde kaydedilen ajitasyon üzerine anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (sırasıyla KW=18.334, 15.352 ve 21.998; $p < 0.05$). Post hoc analizler risperidonun her iki dozunun tüm gözlem intervallerinde anlamlı ölçüde etkili olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.05$ Mann Whitney-U testi) (Şekil 4.8).



Şekil 4-8 Risperidonun AYS'nda gelişen ajitasyon üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p < 0.05$ Mann Whitney-U testi).

4.3.7 Odiyojenik Nöbetler

Risperidonun AYS'nun 6. saatinde 100 dB'lik zil ile indüklenen odiyojenik nöbetler üzerine etkileri Çizelge 4.2 de gösterilmiştir.

Risperidon (1 ve 2 mg/kg) alkolik kontrol grubunda denekleri %50 sinde görülen nöbetleri tamamen önlemiştir. ($\chi^2=5.33$, $p<0.05$) Risperidon 1 ve 2 mg/kg'lık dozlarında nöbetleri tamamen ortadan kaldırdığından latent süre ölçümü yapılmamıştır.

Çizelge 4-2 Risperidonun etanol-bağımlı sıçanlarda odiyojenik nöbetlerin insidansı ve latent süresi üzerine etkileri (n=8; * $p<0.05$; % değerler için Ki-kare testi). Parantez içindeki rakamlar odiyojenik uyarıdan sonra nöbet geçiren sıçanların gruptaki toplam sıçanlara oranını göstermektedir.

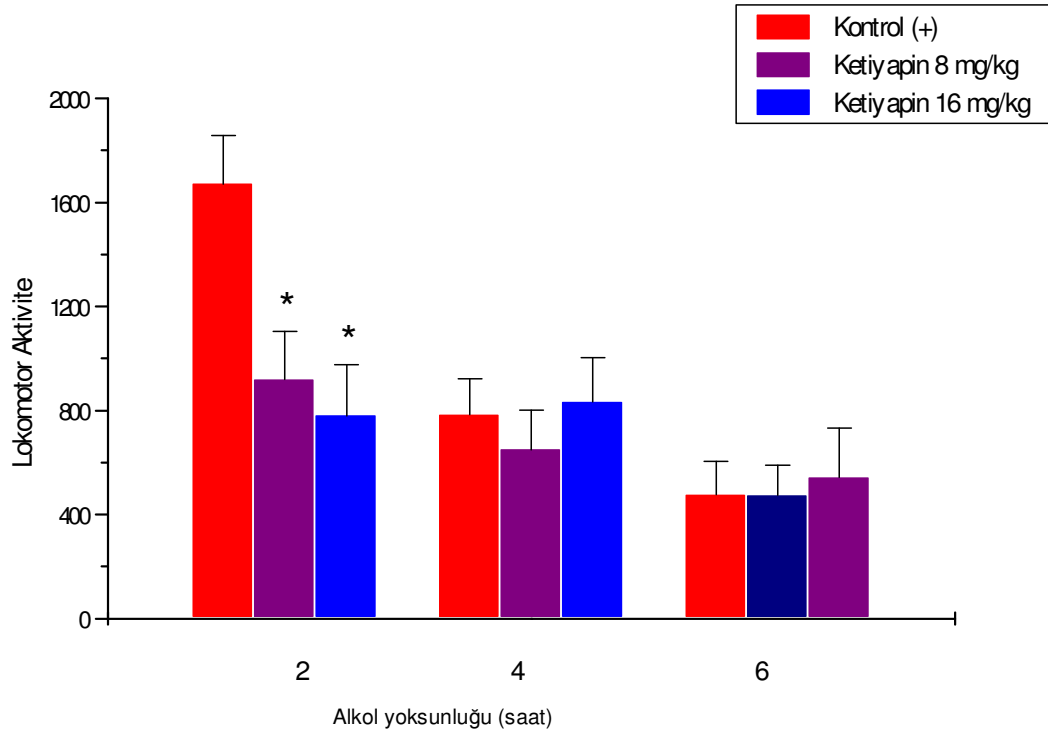
Tedavi (n=8)	Nöbet insidansı (%)	Nöbet latent süresi (saniye) (ort. \pm SH)
Kontrol (alkolik)	50 (4/8)	12.25 \pm 6.55
Risperidon 1 mg/kg	0*	Değerlendirme yapılamadı (Denek sayısı yetersiz)
Risperidon 2 mg/kg	0*	Değerlendirme yapılamadı (Denek sayısı yetersiz)

4.4 Ketiyapinin Alkol Yoksunluk Sendromu Üzerine Etkileri

4.4.1 Lokomotor hiperaktivite

Ketiyapin çalışmada kullanılan 8 ve 16 mg/kg'lık dozlarında AYS'nun 2.ve 4. saatlerinde gözlenen lokomotor hiperaktiviteyi azaltmıştır. Ancak risperidonda olduğu gibi lokomotor hiperaktivite üzerindeki inhibitör etkileri sadece 2. saatte istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmıştır [sırasıyla $F(2,21)= 6.41, 0.45$ ve $0.15; p < 0.05$] (Şekil 4.9).

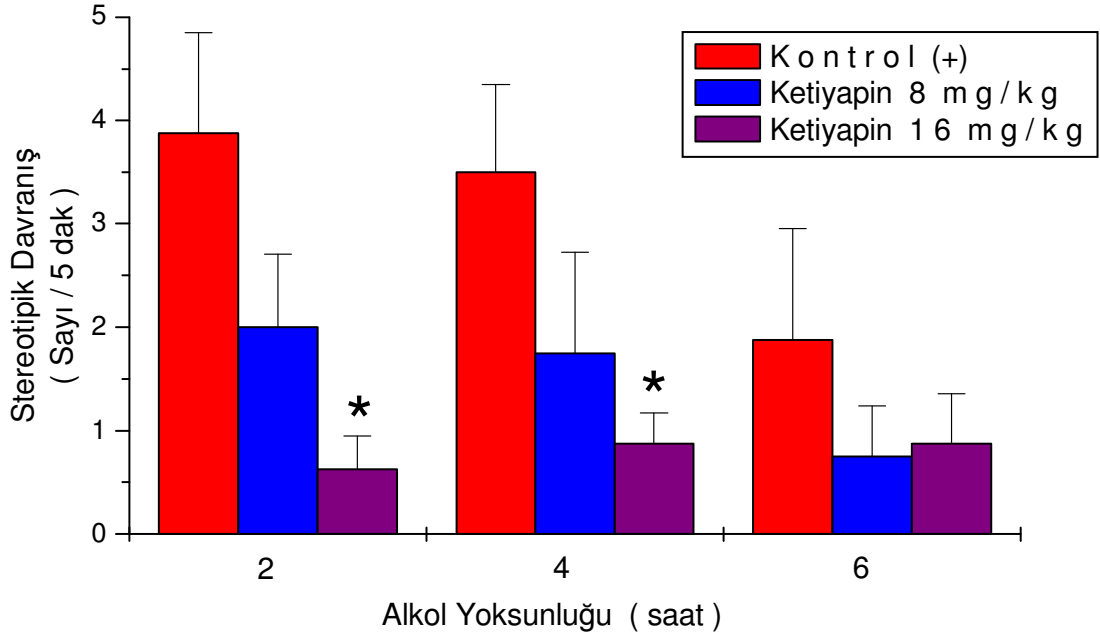
Ketiyapin (8 mg/kg ve 16 mg/kg) alkol-bağımlı olmayan kontrol (naive) sıçanların lokomotor aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (data verilmemiştir).



Şekil 4-9 Ketiyapinin AYS'nun ilk 6 saatlik döneminde sıçanların lokomotor hiperaktivitesi üzerine etkileri
Kontrol (+):alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, *p< 0.05 ANOVA, Dunnett testi).

4.4.2 Stereotipik Aktivite

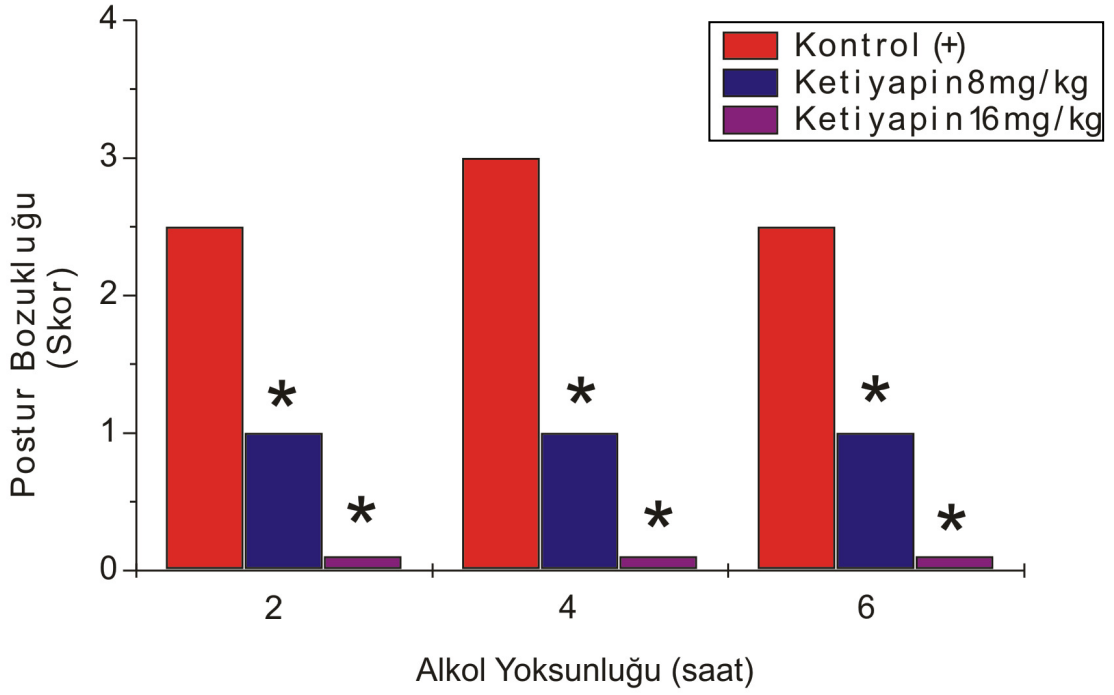
Ketiypin AYS'nda gelişen artmış stereotipik davranışlar üzerine gözlem intervalinin 2. ve 4. saatlerinde anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur [sırasıyla $F(2,21)= 5.154$ ve 4.152 ; $p<0.05$]. Post-hoc analizler ketiypinin sadece 16 mg/kg'lık dozunun AYS'nun 2. ve 4. saatindeki stereotipik davranışları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur (Dunnett's testi $p<0.05$). Ketiypin AYS'nun 6. saatinde gözlenen stereotipi artışını da inhibe etmiş; ancak bu inhibisyon istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır [$F(2,21)= 0.7$, $p>0.05$] (Şekil 4.10).



Şekil 4-10 Ketiypinin AYS'nda gelişen stereotipik davranışlar üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu, (n=8, * $p< 0.05$, ANOVA, Dunnett testi)

4.4.3 Postür Bozukluğu

Ketiyapin çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun 2., 4. ve 6. saatlerinde gelişen postür bozukluğu üzerine anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (sırasıyla KW = 13.035, 18.646 ve 15.713; $p < 0.05$). Post hoc analizler ketiyapinin her iki dozunun tüm gözlem intervallerinde anlamlı ölçüde etkili olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.05$ Mann Whitney-U testi) (Şekil 4.11).

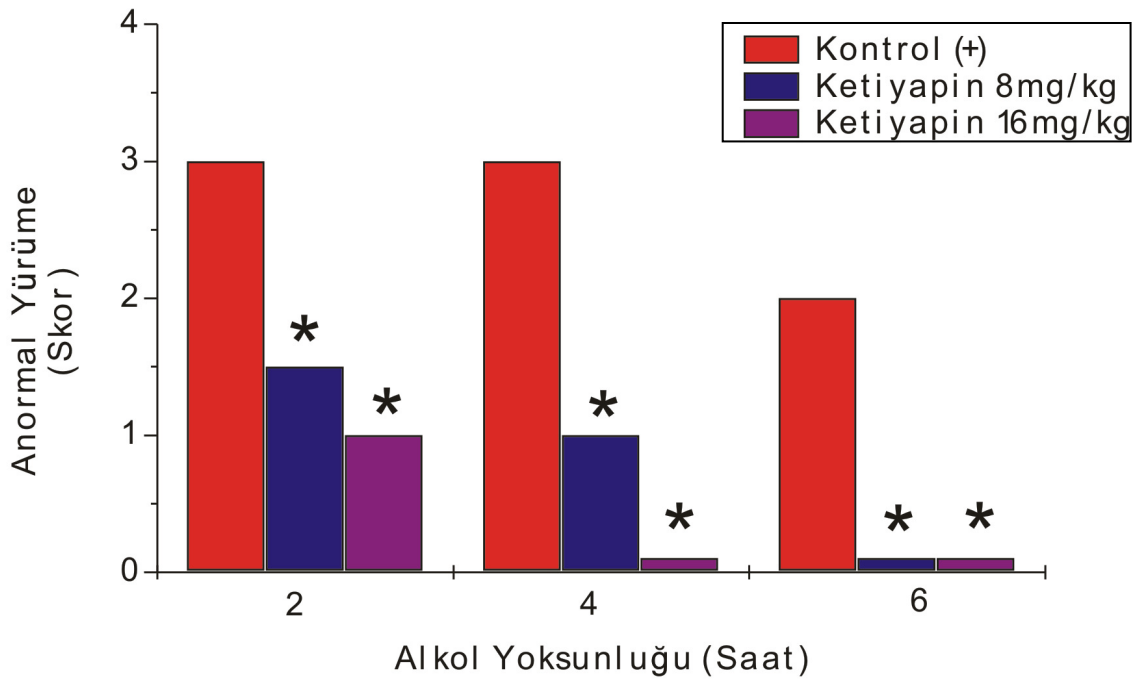


Şekil 4-11 Ketiyapinin AYS'unda gelişen postür bozukluğu üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p < 0.05$, Mann Whitney U testi).

4.4.4 Yürüme Bozukluğu

Ketiyapin çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun 2., 4. ve 6. saatlerinde gelişen yürüme bozukluğu üzerine anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (sırasıyla KW = 17.721, 17.027 ve 17.455; $p < 0.05$). Post hoc analizler ketiyapinin her iki dozunun tüm gözlem intervallerinde anlamlı ölçüde etkili olduğunu ortaya koymuştur.

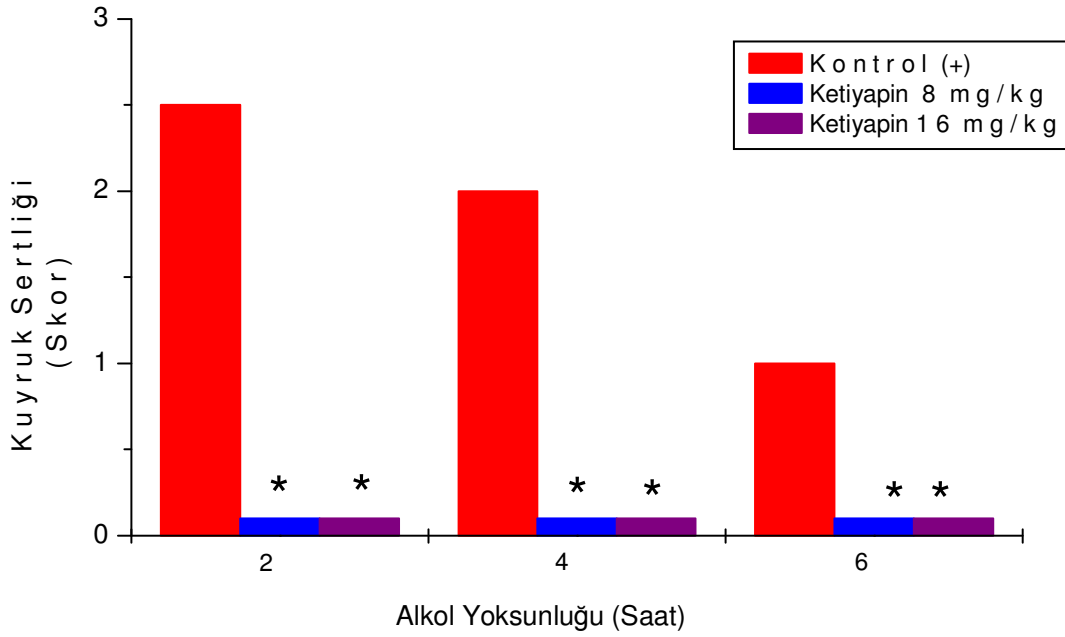
($p < 0.05$ Mann Whitney-U testi) (Şekil 4.12).



Şekil 4-12 Ketiyapinin AYS'nda gelişen yürüme bozukluğu üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p < 0.05$ Mann Whitney U testi).

4.4.5 Kuyruk sertliği

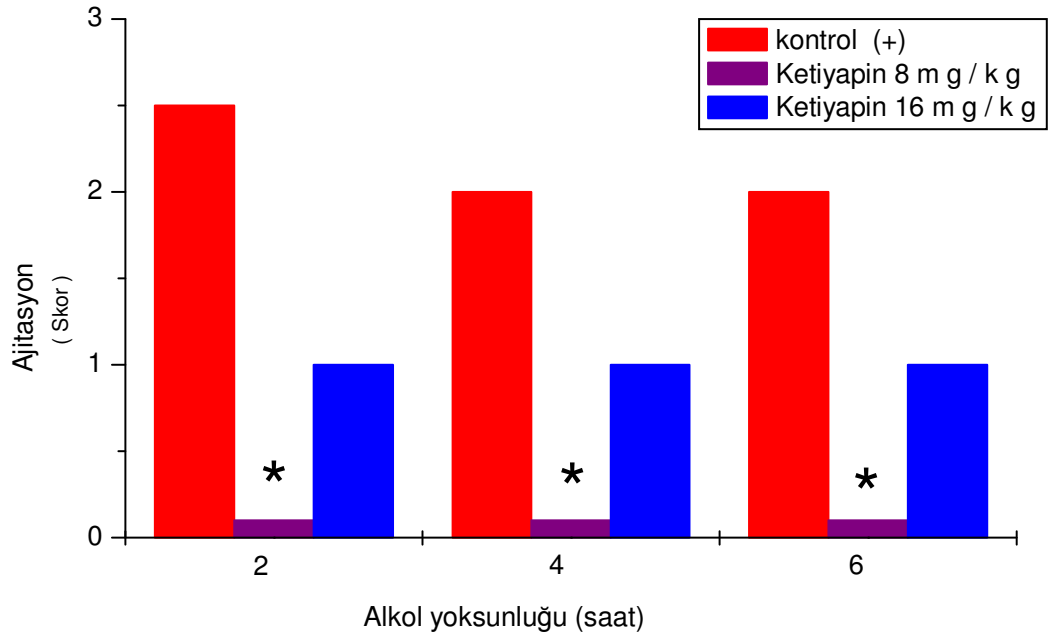
Ketiypin çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun 2., 4. ve 6. saatlerinde gelişen kuyruk sertliği üzerine anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (sırasıyla KW= 15.026, 11.200 ve 17.501; $p < 0.05$). Post hoc analizler ketiypinin her iki dozunun tüm gözlem intervallerinde anlamlı ölçüde etkili olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.05$ Mann Whitney-U testi) (şekil 4.13).



şekil 4-13 Ketiyapınin AYS'nda gelişen kuyruk sertliği üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu ($n=8$, $*p < 0.05$,Mann Whitney U testi).

4.4.6 Ajitasyon

Ketiypin 8 mg/kg da AYS'nun 2., 4. ve 6. saatlerinde gelişen ajitasyon üzerine bazı anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (sırasıyla KW = 10.571, 9.039 ve 14.763; $p < 0.05$). Post hoc analizler ketiypinin sadece 8 mg/kg'lık dozunun tüm gözlem intervallerinde anlamlı ölçüde etkili olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.05$ Mann Whitney-U testi) (Şekil 4.14).



Şekil 4-14 Ketiyapinin AYS'nda gelişen ajitasyon üzerine etkileri
Kontrol (+):alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p < 0.05$, Mann Whitney U testi).

4.4.7 Odiyojenik Nöbetler

AYS'nun 6. saatinde sesli uyarılarla indüklenen odiyojenik nöbetler açısından değerlendirildiğinde, ketiyapin 8 mg/kg dozunda nöbet insidansı %12.5 iken ,16 mg/kg da nöbetleri tamamen önlemiştir ($\chi^2=5.33$ $p<0.05$).

Ketiyapin 8 mg/kg dozunda, nöbetlerin tipik şekli olan “vahşi koşunun başlama zamanını” esas alan nöbet latent süresini nöbet geçiren 1 sıçanda kısaltmış ancak nöbet geçiren sıçan sayısı 3 ten az olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4-3 Ketiyapinin etanol-bağımlı sıçanlarda odiyojenik nöbetlerin insidansı ve latent süresi üzerine etkileri (n=8; * $p<0.05$; % değerler için Ki-kare testi kullanılmıştır. Parantez içindeki rakamlar odiyojenik uyarıdan sonra nöbet geçiren sıçanların gruptaki toplam sıçanlara oranını göstermektedir).

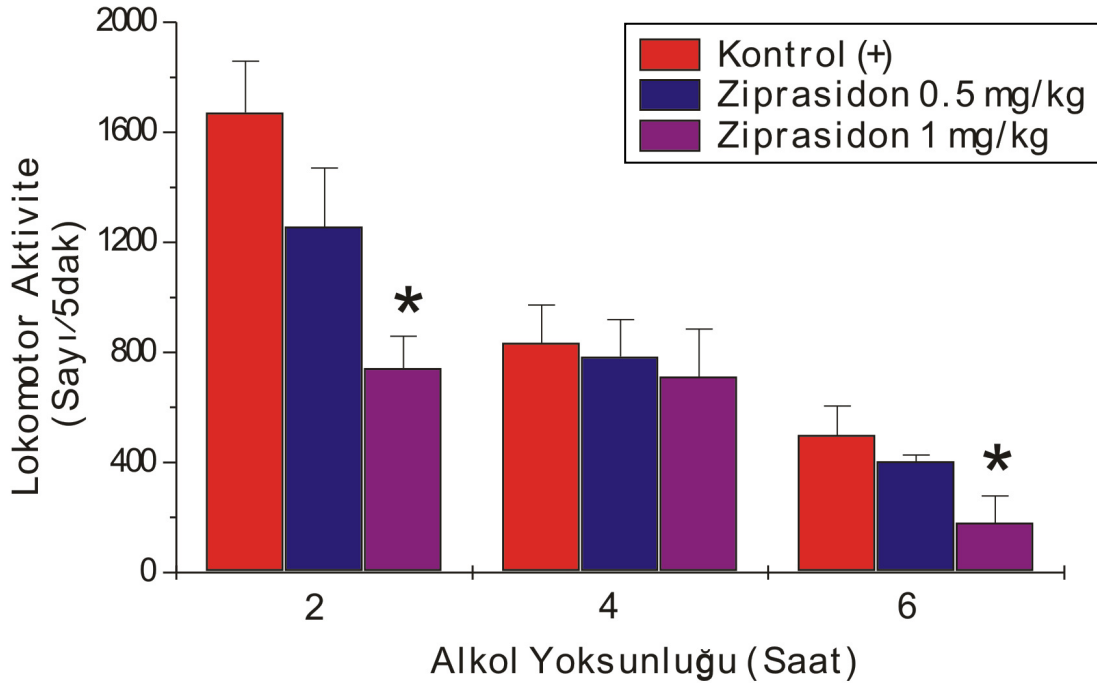
Tedavi	İnsidans (%)	Latans (saniye)
Kontrol	50 (4/8)	12.25±6.55
Ketiyapin 8 mg/kg	12.5 (1/8) *	Değerlendirme yapılamadı (Denek sayısı yetersiz)
Ketiyapin 16 mg/kg	0*	Değerlendirme yapılamadı (Denek sayısı yetersiz)

4.5 Ziprasidonun Alkol Yoksunluk Sendromu Üzerine Etkileri

4.5.1 Lokomotor Hiperaktivite

Ziprasidon 1 mg/kg dozunda AYS'nun 2. ve 6. saatinde lokomotor hiperaktiviteyi anlamlı ölçüde inhibe etmiştir ($p<0.05$). Post hoc Dunnett test ile analiz alkol yoksunluğunun 2. saatinde ve 6. saatinde ortaya çıkan anlamlı inhibitör etkinin ziprasidonun sadece 1 mg/kg'lık dozu için geçerli olduğunu ortaya koymuştur. Ziprasidon çalışmada kullanılan dozlarında alkol yoksunluğunun 4. saatlerindeki lokomotor hiperaktivite üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmamıştır [sırasıyla $F(2,21)= 1.120$ ve 2.922 ; $p>0.05$]. Bununla beraber, post hoc analiz 1 mg/kg'lık dozun lokomotor hiperaktiviteyi anlamlı olarak azalttığını göstermiştir ($p<0.05$ Mann Whitney U testi). (Şekil 4.15)

Ziprasidon çalışmada kullanılan dozlarında alkol-bağımlı olmayan kontrol (-) (naive) sıçanların lokomotor aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (data verilmedi).

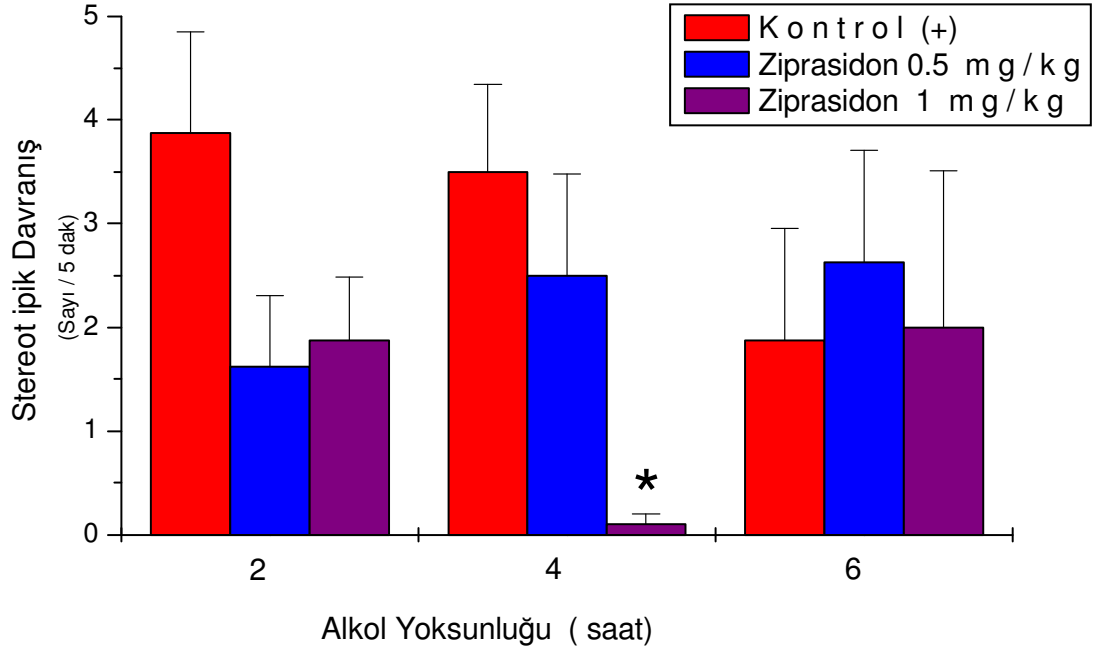


Şekil 4-15 Ziprasidonun AYS'nun ilk 6 saatlik döneminde sıçanların lokomotor hiperaktivitesi üzerine etkileri

Kontrol (+):alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p< 0.05$ ANOVA, Dunnett testi).

4.5.2 Stereotipik Aktivite

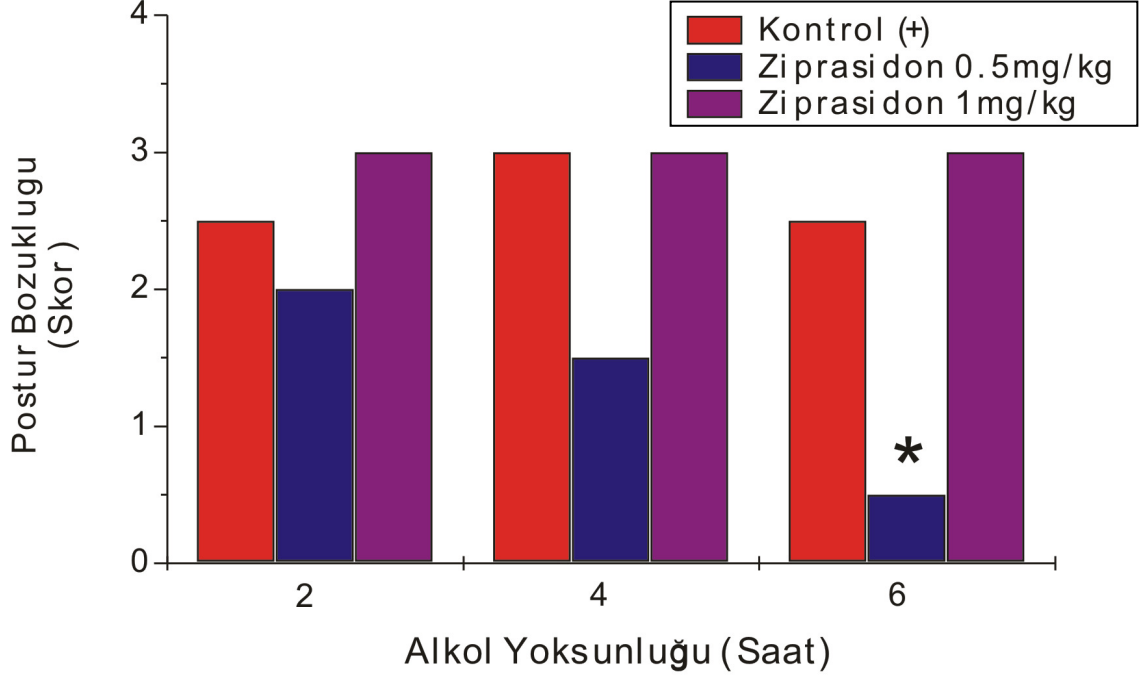
Ziprasidon çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun 2. ve 6. saatlerinde gözlenen artmış stereotipi üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturmamıştır. [sırasıyla $F(2,21)=2.32$, 0.277 ve 1.170; $p>0.05$]. Post- hoc analize göre ziprasidon 1 mg/kg dozunda AYS'nun 4. saatinde artmış stereotipik aktiviteyi anlamlı ölçüde azaltmıştır ($p<0.05$, Dunnett testi) (şekil 4.16).



Şekil 4-16 Ziprasidonun AYS'nda gelişen stereotipik davranışlar üzerine etkileri
Kontrol (+): alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p<0.05$, ANOVA, Dunnett testi).

4.5.3 Postür bozukluğu

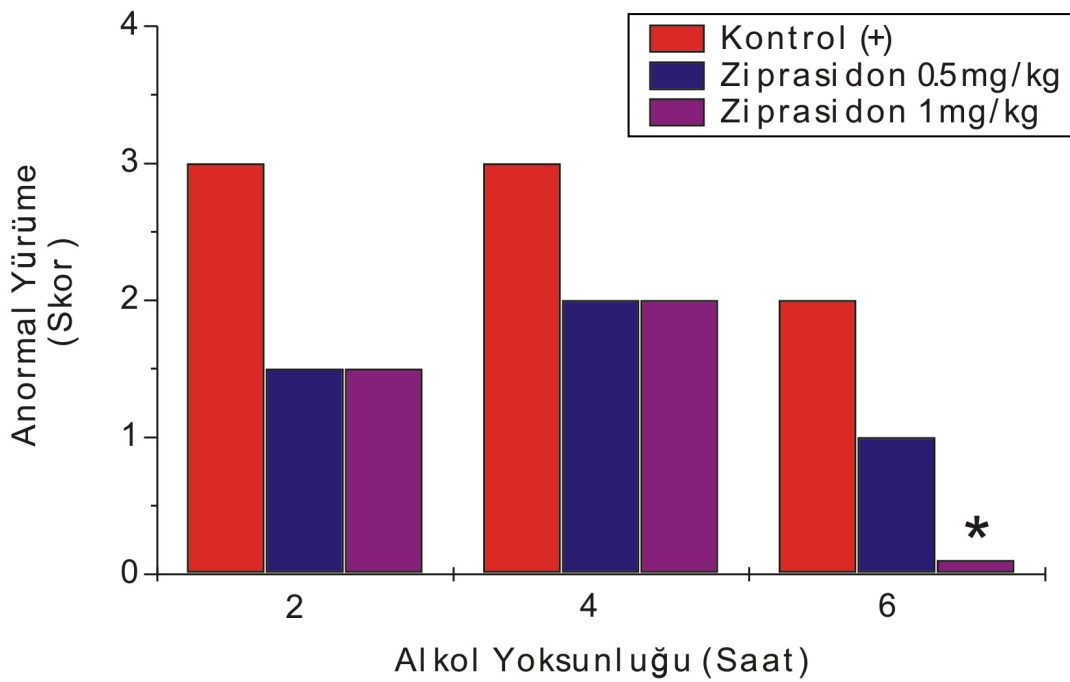
Ziprasidon çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun 2. ve 4. saatlerinde gözlenen anormal postür üzerine istatistikçe anlamlı bir etki oluşturmamıştır. [KW< 2.5; p> 0.05]. Post- hoc analize göre ziprasidon 0.5 mg/kg dozunda AYS' nun 6. saatinde anormal postürü anlamlı ölçüde düzeltmiştir (p< 0.05, Mann Whitney-U testi) (şekil 4.17).



Şekil 4-17 Ziprasidonun AYS'nda gelişen postür bozukluğu üzerine etkileri
Kontrol (+):alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, *p< 0.05 , Mann Whitney U testi).

4.5.4 Yürüme Bozukluğu

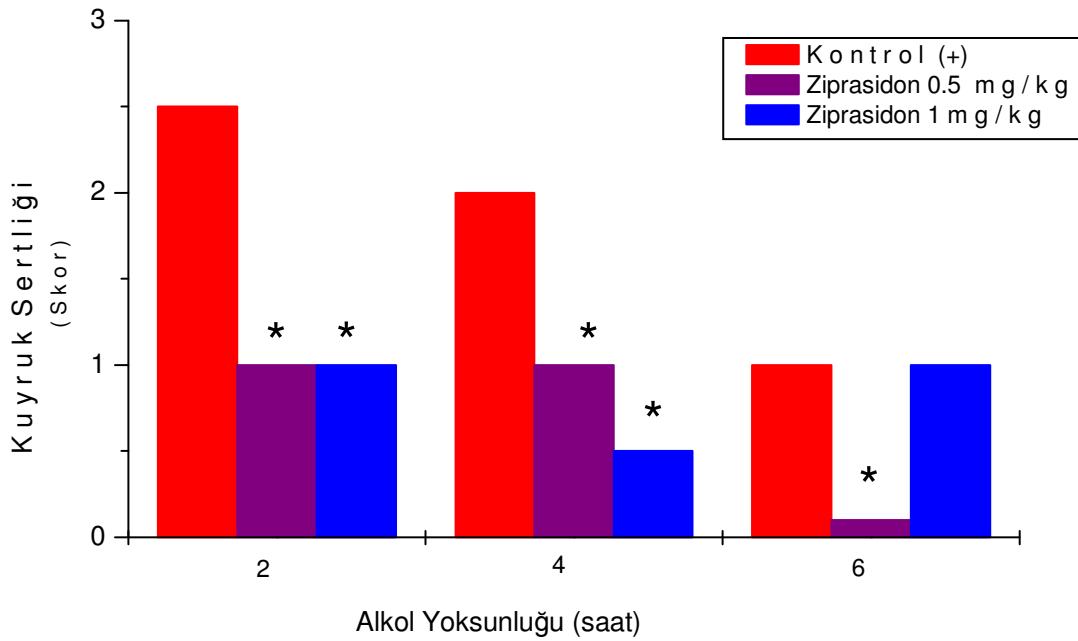
Ziprasidon çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun 6. saatinde gelişen yürüme bozukluğu üzerine anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (KW= 10.100; $p<0.05$). Post hoc analiz ziprasidonun 1 mg/kg'lık dozunun 6. saatte yürüme bozukluğunu anlamlı ölçüde düzelttiğini ortaya koymuştur ($p< 0.05$ Mann Whitney-U testi). Ziprasidon diğer gözlem intervallerinde yürüme bozukluğu üzerine etkisiz bulunmuştur ($p>0.05$ Mann Whitney-U testi) (Şekil 4.18).



Şekil 4-18 Ziprasidonun AYS' nda gelişen yürüme bozukluğu üzerine etkileri
Kontrol (+):alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p< 0.05$, Mann Whitney U testi).

4.5.5 Kuyruk Sertliği

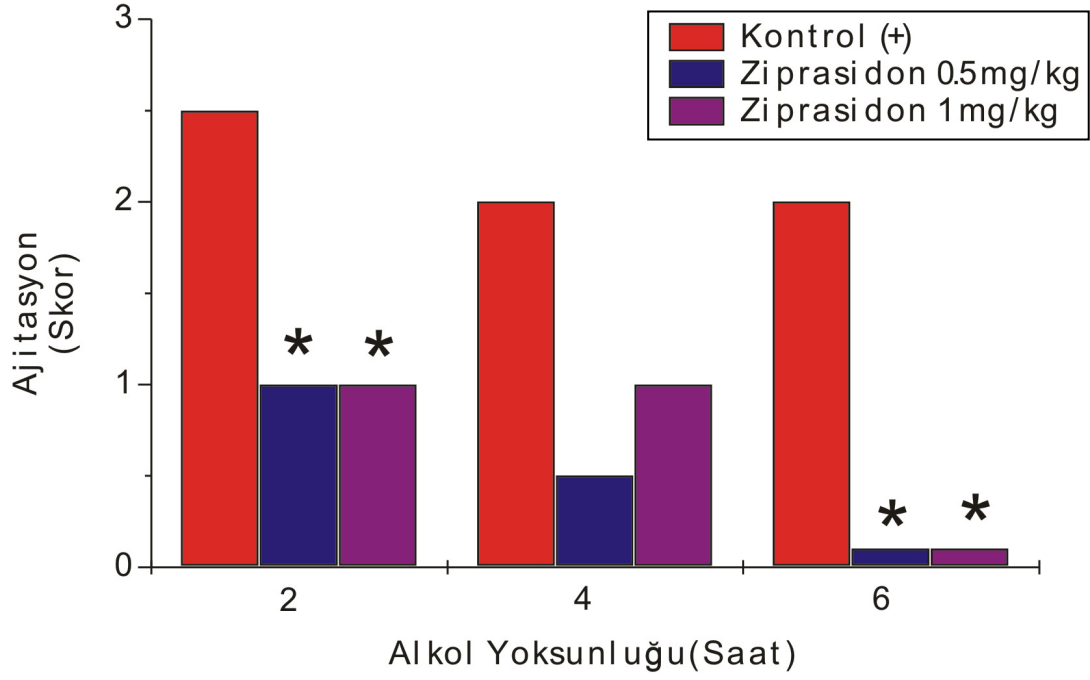
Ziprasidon çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun 2., 4. ve 6. saatlerinde gelişen kuyruk sertliği üzerine bazı anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur (sırasıyla KW =13.835, 11.515 ve 13.991; $p < 0.05$). Post-hoc analizler ziprasidonun 0.5 mg/kg'lık dozunun bütün gözlem saatlerinde anlamlı ölçüde etkili olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.05$ Mann Whitney-U testi). Ziprasidonun 1 mg/kg'lık dozu 2. ve 4. saatlerde etkili iken ($p < 0.05$) 6. saatte etkisiz bulunmuştur ($p > 0.05$) (Mann Whitney-U testi) (şekil 4.19).



şekil 4-19 Ziprasidonun AYS'nda gelişen yürüme bozukluğu üzerine etkileri Kontrol (+):alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, $*p < 0.05$, Mann Whitney U testi).

4.5.6 Ajitasyon

Ziprasidon çalışmada kullanılan dozlarında AYS' nun 2. ve 6. saatinde ajitasyonu anlamlı olarak azaltmıştır (sırasıyla KW = 9.721 ve 9.798; $p < 0.05$). Post hoc analizler ziprasidonun çalışmada kullanılan her iki dozunun 2. ve 6. saatlerde anlamlı etki oluşturduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.05$) (Mann Whitney U testi) (Şekil 4.20).



Şekil 4-20 Ziprasidonun AYS' nda görülen ajitasyon üzerine etkileri (Kontrol (+):alkol-bağımlı kontrol grubu (n=8, * $p < 0.05$,Mann Whitney U testi).

4.5.7 Odiyojenik Nöbetler

Ziprasidonun AYS'nun 6. saatinde 100 dB'lik zil sesi ile indüklenen odiyojenik nöbetler üzerine etkileri Çizelge 4.4'de gösterilmiştir. Ziprasidon 0.5 mg/kg dozunda nöbet insidansı %25 ve 1 mg/kg dozunda %12.5 olarak bulunmuştur. Ancak nöbet geçiren sıçan sayısı 3 ten az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. Ziprasidonun, nöbetlerin latent süresi üzerine etkisi de nöbet geçiren denek sayısı 3'ten az olduğu için değerlendirilememiştir.

Çizelge 4-4 Ziprasidonun AYS'nda ki odiyojenik nöbetlerin insidansı üzerine etkileri (n=8; * p<0.05; % değerler için Ki-kare testi) Parantez içindeki rakamlar odiyojenik uyarıdan sonra nöbet geçiren sıçanların sayısını göstermektedir.

Tedavi	İnsidans (%)	Latans (saniye)
Kontrol	50 (4/8)	12.25±6.55
Ziprasidon 0.5 mg/kg	25 (2/8)*	Değerlendirme yapılamadı
Ziprasidon 1 mg/kg	12.5 (1/8)*	Değerlendirme yapılamadı

5 TARTIŞMA

Alkol, kötüye kullanımı ve bağımlılığı dünyadaki hemen her ülke için önemli bir psikososyal problemdir. Farmakolojik etkileri bakımından değerlendirildiğinde, alkol doza bağlı olarak santral sinir sistemi stimüle veya deprese eder. Düşük dozları ve ilk kullanılışında stimülan etkiler oluştururken doz arttıkça depresan etkileri ön plana çıkar (Uzby, 1996). Yineleyen kullanımlarda alkolün stimülan ve öfori yapıcı etkilerine hızla tolerans gelişir. Bunu motor etkilere gelişen tolerans izler. Kişi başlangıçtaki etkileri tekrar duyumsamak için kullandığı alkolün miktarını ve sıklığını artırır. Bunun sonucunda alkole fiziksel bağımlılık gelişir. Alkole fiziksel bağımlılık gelişimi, beyinde alkolün etkileştiği santral nörotransmitter sistemlerinde kronik alkol etkisi altında gelişen ters adaptasyon (kontradaptasyon) ile yakından ilişkilidir. Fiziksel bağımlılık gelişimi, alkol alınmadığı zaman ortaya çıkan ve alkol alınarak veya alkol ile çapraz bağımlılığa sahip benzodiazepin verilmesi ile ortadan kalkan yoksunluk krizi belirtileri ile karakterizedir. Alkol alınmadığı dönemde ortaya çıkan yoksunluk krizi alkole fiziksel bağımlılık geliştiğinin en somut göstergesidir (Thomson, 1978).

Alkol santral sinir sisteminin bilinen tüm nörokimyasal sistemleri ile etkileşir. Alkol ile santral GABAerjik, glutamaterjik, kolinerjik, katekolaminerjik (noradrenerjik, DA-erjik ve serotonerjik) ve opiyaterjik sistemler arasında santral düzeyde önemli etkileşmeler söz konusudur. Ayrıca alkol ile prostanoidler, adenozin, nörotensin, tiroid saliverici hormon (TRH) ve santral nitrerjik sistem arasında santral düzeyde etkileşmeler olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Deitrich et al. 1989; Samson and Harris, 1992; Uzby and Oglesby, 2001). Bu durum alkol bağımlılığının etki mekanizmasının anlaşılmasını ve radikal tedavisini oldukça güçleştirmektedir.

Alkol bağımlılığının rasyonel farmakoterapisi için fazla bir olanağa sahip olunmamakla beraber özellikle yoksunluk sendromu belirtilerinin kontrolünde orta ve uzun etki süreli benzodiazepinler etkilidir. Bununla beraber, benzodiazepinlerin kendilerinin de bağımlılık yapması ve alkol ile aralarında çapraz bağımlılık ve tolerans bulunması nedeni ile benzodiazepinler ile yapılan tedavi sorunun kökten çözümünden çok, yerine geçme yoluyla yoksunluk semptomlarının hafifletilmesine yardımcı olur. Son zamanlarda alkol bağımlılığının tedavisinde, yeni arayışlara paralel olarak, başka ilaç gruplarının yanısıra özellikle serotonerjik etkilere sahip antidepressanların da gerek alkole özlemin (craving),

gerekse AYS belirtilerinin hafifletilmesi amacıyla kullanımları gündeme gelmiştir (Uzbay, 2008).

Alkolün kötüye kullanımı ve alkolizmin altında yatan nöronal mekanizmaları aydınlatmak amacıyla birçok araştırma yapılmıştır. Alkolizm tedavisinde günümüzde onay almış ilaç sayısı oldukça yetersizdir. DA-erjik sistem alkolün ödüllendirici etkilerinden sorumlu olan anahtar mediyatör olarak bilinmektedir (Wise, 1998). Son yıllardaki bulgular dopaminin direkt alkolün etkisinde hedef oluşundan çok beyinde ödül işlevinde anlamlı bir mediyatör oluşunu önemsemektedir (Grace, 2000). Preklinik ve klinik çalışmalarda alkolün ödüllendirici etkisinde 5-HT sisteminin de çok önemli bir yeri olduğuna dair bilgiler içermektedir. Alkolizmin subtipleri veya alkolik hayvan modellerinde beyin 5-HT içeriğinde bazı düzensizlikler gözlenmiştir (Johnson and Daoud, 2000).

Serotonerjik sistem üzerinden etki eden birçok farmakolojik ajan, hayvanlarda ve insanlarda alkol kullanımını etkilemektedir (Wilson et al. 1998). Selektif 5-HT₂ reseptör antagonisti olan ritanserin alkol kullanımını azalttığı gösterilmiştir (Meert, 1994). Selektif bir 5-HT_{2A} reseptör antagonisti olan amperozidin kemirgenlerde alkol kullanımını doza bağımlı bir şekilde azalttığı gözlemlenmiştir (Overstreet et al. 1997). Atipik antipsikotik ilaçlar olan risperidonun alkol tercih eden sıçanlarda alkol tüketimini azalttığı (Ingman et al. 2003); ketiyapinin alkolik hastalarda alkol tüketimini, alkole olan özlemi ve psikiyatrik semptomları azalttığını bildirmiştir (Martinotti et al. 2008).

Kronik alkol alımı, alkol tercihi ve bağımlılığında nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler arasında dopamin ve 5-HT'nin rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, alkolün pekiştirici etkisinden mezolimbik dopamin sistemi sorumlu tutulmaktadır. İnsan alkoliklerde, dopamin nörotransmisyonu ile bağımlılık seviyesi arasında ilişki kurulmuş ve alkoliklerde azalmış olan DA-erjik fonksiyonun ciddi bağımlılık ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Schmidt, 1996). Brodie'nin (2002) çalışmasında da, 21 gün boyunca alkol alan farelerde VTA daki DA-erjik nöronlarda alkole bağlı artmış eksitasyon saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise bir yıl boyunca kronik alkol alan sıçanlarda mezostriatal sistemde dopamin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (Rothblat et al. 2001).

Kronik alkolik insanlarda reseptör düzeyinde yapılan çalışmalarda, bu insanların beyinde dopamin D₂ reseptör yoğunluğunda ve fonksiyonunda azalma bulunmuştur (Tupala and Tiihonen, 2004). Prefrontal korteks ve VTA ndaki DA-erjik aktivitede disregulasyon alkoliklerde görülen bilişsel işlev bozukluğuna neden olabilmektedir (Fadda and Rosetti, 1998). Alkol alımı, alkol tercihi ve alkol bağımlılığının düzenlenmesinde serotonerjik sistemin ve özellikle posterior VTA ndaki 5-HT₃ reseptörlerinin alkol

kendine- vermede ve pekiştirici etkisinde beyinde önemli rol oynadığını göstermişleridir (Mc Bride et al. 2004). VTA, nukleus akkumbens ve amigdalaadaki 5-HT₃ reseptör antagonizmasının, alkolle ilişkili etkileri ve alkol kendine- vermeyi azalttığı prelinik çalışmalarda gösterilmiştir (Engleman, 2008).

Bütün bu veriler, DA-erjik ve serotonerjik sistem üzerinden etkili olan santral ilaçların alkol bağımlılığı tedavisinde katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Benzodiazepinler dışında yoksunluk sürecini etkili bir şekilde kontrol edebilen ilaçların azlığı ve benzodiazepinlerin de bağımlılık yapıyor olması bu alana yeni seçenekler sunmanın önemini artırmaktadır. Klasik antipsikotiklerin çeşitli madde bağımlılığı tiplerinde yoksunluk krizi sürecinde hezeyanların ve agresyonun azaltılması veya kontrolünde etkili olduğu ve kullanıldığı eskiden beri bilinmektedir. Bu ilaçların nöbet eşliğini düşürücü etkileri, alkol yoksunluğu gibi epileptik atakları da içerebilen durumların tedavisinde kullanımlarını kısıtlamaktadır. Atipik antipsikotikler klasiklere göre daha iyi tolere edilebilen ve yan etkileri bakımından daha emniyetli ilaçlardır. Atipik antipsikotikler olan klozapin (Kayir and Uzbay, 2008) ve olanzapinin (Unsalan et al. 2008) sıçanlarda alkol yoksunluk belirtileri üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda AYS'nun bazı belirtilerinin olanzapin ve klozapin ile kontrol edilebileceği gösterilmiş, olanzapinin klozapine göre daha sınırlı bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. İlginç olarak, her iki çalışmada da ilaçların alkol yoksunluğu esnasında gözlenen odiojenik konvulsiyonlar üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Diğer bir çalışmada (Kayir et al. 2009), klozapinin sıçanlarda nikotin ile indüklenen lokomotor duyarlılaşmayı da inhibe ettiğini gösterilmiştir. Bu veriler atipik antipsikotiklerin alkol ve madde bağımlılığı tedavisinde etkili olabileceğine işaret etmektedir. AYS'nun çeşitli belirtileri üzerine klozapin ve olanzapinin farklı etkilere sahip olması, diğer atipik antipsikotiklerin de aynı düzenek üzerinde değerlendirilmesinin alkol bağımlılığının etki mekanizması ile ilişkili verilere katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, atipik antipsikotiklerden dopamin ve 5-HT sistemi üzerinden etkili olan diğer önemli üç üyesinin- risperidon, ketiyapin ve ziprasidonun AYS üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda alkol, sıvı diyet içinde sıçanlara verilmiştir (Uzbay, 1992; Uzbay and Kayaalp, 1995). Sıvı diyet tekniği ile sıçanlara kronik alkol verilmesinin diğer tekniklere göre birçok avantajları vardır. Bunlar arasında en önemlileri yeterli kan alkol düzeyi sağlanması, travmatik olmaması ve insanlardaki alkol almayı intragastrik entübasyon gibi başka yöntemlerden daha iyi taklit etmesi sayılabilir (Lieber and DeCarli, 1989; Uzbay, 1992). Sıvı diyet tekniği ile alkolik yapma çalışmalarında kontrol grubuna da izokalorik

olarak hazırlanmış alkolsüz sıvı diyetin verilmesi, günlük alkol tüketim miktarları, deneklerin alkol aldıkları süre içinde vücut ağırlıklarında oluşabilecek değişiklikler ve kan alkol düzeylerinin belli bir yükseklikte olması önem kazanmaktadır. Çalışmada hazırlanan alkol içeren sıvı diyet Lieber ve DeCarli (1989) tarafından tanımlanan ideal sıvı diyet formülasyonu ile sağlanan enerji ile (1000 kcal) yaklaşık olarak aynı miktardadır. Kontrol grubuna alkol içermeyen sıvı diyet verilirken diyetten çıkarılan alkolün yerine doğrudan aynı miktarda enerji sağlayan şeker ilave edilerek izokalorik alkol içermeyen sıvı diyet yapılmıştır.

Çalışma başlangıcı ile sonunda deneklerin ağırlıkları karşılaştırıldığında hem alkolsüz sıvı diyet ile beslenen grupta hem de alkol verilen grupta ağırlık kaybı gözlenmediği gibi kontrol grubunda % 17.6, alkol alan grupta ise % 4.5'lik bir artış gözlenmiştir. Bu gözlem gerek alkol alan gerekse almayan gruplarda sıvı diyetin yeterli bir besleme sağladığına işaret etmektedir. Elde edilen bulgular aynı yöntem kullanılarak daha önce gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları ile de uyumludur (Uzbay and Kayaalp, 1995; Uzbay et al. 1995; Bilgi et al. 2003, Coskun et al. 2006). Öte yandan, çalışma süresince alkol verilen gruplarda herhangi bir deney hayvanı kaybı yaşanmamıştır. Alkol verilen grupta ağırlık artışının daha az olması beklenen bir durumdur. Burada kronik alkolün karaciğer üzerine olumsuz etkilerinin katkısı vardır. Ayrıca, kronik alkol verilen sıçanlarda belli bir miktar ağırlık kaybı da kabul edilebilir ölçütler içerisinde. Bazı çalışmalarda kronik alkol verilen sıçanlarda bir miktar ağırlık kaybı olabileceği bildirilmiştir (Parale ve Kulkarni, 1986; Pirola ve Lieber, 1992; Achagiotis-Laure et al. 1990; Uzbay, 1992). Kronik alkol verilen çalışmalarda gözlenen ağırlık kayıplarının nedeni mikrozomal enzim okside edici sistemin (MEOS) alkol ile stimülasyonu olabilir (Lieber and DeCarli, 1989).

Çalışmada sıçanların günlük alkol tüketimleri 11.5-16 g/kg arasında değişmiştir. Bu, sıvı diyet ile kronik alkol çalışmaları ve alkole fiziksel bağımlılık gelişimi için oldukça yeterli bir tüketim aralığıdır. Majchrowicz (1975) intragastrik entübasyon yöntemi ile 9-15 g/kg arasında değişen konsantrasyonda 5 gün süre alkol verilmesinin sıçanlarda alkole fiziksel bağımlılık gelişimi ve AYS belirtilerinin ortaya çıkması için yeterli olduğunu göstermiştir. Bu tez çalışmasında alkol deney hayvanlarına daha yüksek bir tüketim sağlanarak daha uzun süre verilmiştir. Yukarıda verilen alkol tüketimi aralığı ve süresi daha önce aynı yöntem kullanılarak sıçanlarda belirgin AYS oluşturulan çalışmalardakine de oldukça yakın düzeydedir. Alkol alan grupların hiçbirinde, alkol aldıkları süre içinde günlük tüketim ortalaması 10 g/kg'ın altına düşmemiştir. Aynı yöntem ile 2-3 hafta 10-17 g/kg alkol tüketen sıçanlarda alkole fiziksel bağımlılık gelişiminin en önemli göstergesi

olan AYS belirtileri gözlenmiştir (Uzbay et al. 1994; Uzbay and Kayaalp, 1995; Uzbay et al. 1995, Uzbay et al. 1997; Uzbay and Erden, 2003; Uzbay et al. 2004b; Uzbay et al. 2006; Sağlam et al. 2006; Unsalan et al. 2008).

Bu tez çalışmasında kan alkol düzeyi ölçülmemiştir; ancak bu önemli bir eksiklik veya kısıtlılık değildir. Aynı yöntemin, aynı laboratuvar koşullarında ve aynı tür sıçanlara uygulandığı birçok çalışmada kan alkol düzeyi de değerlendirilmiş ve alkol yoksunluk döneminin hemen öncesinde 150 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur (Uzbay and Kayaalp, 1995; Uzbay et al. 1995a ;Uzbay et al. 1997; Bilgi et al. 2003; Uzbay et al. 2004). Bu sıvı diyet yöntemi ile yapılan çalışmalar için yeterli bir değerdir. Daha da önemlisi, çalışmada alkolün kesildiği dönemlerde başta lokomotor hiperaktivite ve odiyjenik konvulsiyonlar olmak üzere, stereotipik davranışlar, ajitasyon, anormal yürüme ve postür ve kuyruk sertliği gibi rodentlerde tanımlanan AYS belirtilerinin ortaya çıkması sıçanların çalışma boyunca yeterli alkol tükettiğine ve buna bağlı olarak fiziksel bağımlılık geliştiğine işaret etmektedir.

Rodentlerde AYS'nun en objektif belirtisi olarak odiyjenik konvulsiyonların ortaya çıkması gösterilmektedir. Bu nöbetler 100dB şiddetinde zilin çalınmasını izleyen 60 saniye içinde alkole bağımlılık gelişmiş deneklerin % 50-80'inde ortaya çıkar (Trzaskowska et al. 1989; Uzbay and Kayaalp, 1995; Uzbay et al. 1997; Uzbay and Erden, 2003). Çalışmamızda alkole bağımlı kontrol grubunda odiyjenik nöbet sıklığı % 50 olarak bulunmuştur. Bu değer kabul edilebilir sınırlar içindedir. Ayrıca alkol verilmeyen deneklerde odiyjenik nöbetler oluşmamıştır.

Lokomotor hiperaktivite başta olmak üzere, ajitasyon, artmış stereotipik davranışlar, anormal yürüme ve postür ve kuyruk sertliği parametreleri üzerine değerlendirme yapılabilecek şiddet veya sıklıkta ortaya çıkmıştır. Çalışmada diş çatırdaması, ıslak köpek silkinmesi, tremor ve katatoni semptomları alkole bağımlı kontrol grubunda yeterli şiddet ve sıklıkta oluşmamıştır. Bu gözlemler bu tür çalışmaların doğası ile uyumludur. Gerek klinik çalışmalarda gerekse deneysel çalışmalarda alkole fiziksel bağımlılık gelişmesinde aynı tür ve cinsiyet içinde belirgin bireysel farklılıklar ortaya çıkabilmekte ve bunlar yoksunluk sendromu belirtilerine de yansiyabilmektedir. Örneğin, gruptaki denekler arasında aynı tip yoksunluk belirtilerini sergileme bakımından bir tutarlılık olmamaktadır. Bazen bir denek tüm belirtileri sergileyebilirken başka bir denek belirtilerden sadece birini veya ikisini de sergileyebilmektedir. Bazı belirtiler ise bazı çalışmalarda hiç ortaya çıkmayabilmektedir (Majchrowicz, 1975; Uzbay, 1992; Uzbay and Kayaalp, 1995). Bu çalışmada da değerlendirilebilir AYS belirtileri olarak lokomotor hiperaktivite, ajitasyon,

artmış stereotipik davranışlar, postür ve yürüme bozukluğu, kuyruk sertliği ve odiyojenik nöbetler ön plana çıkmış ve test edilen atipik antipsikotiklerin etkileri bu parametreler üzerinden değerlendirilmiştir.

Çalışmada test edilen atipik antipsikotik ilaçlar olan risperidon, ketiyapin ve ziprasidonun dozları bu ilaçlarla daha önce sıçanlarda gerçekleştirilen davranış çalışmaları ve laboratuarda gerçekleştirilen ön çalışmalarla saptanmıştır. Ön değerlendirmelerde risperidon 2 mg/kg, ketiyapin 16 mg/kg ve ziprasidon 1 mg/kg'dan yüksek dozlarında lokomotor aktivitede bozukluk ve bazı ekspiramidal yan etkiler ortaya çıktığından, ilaçların daha yüksek dozları alkol yoksunluğu üzerine etkilerin değerlendirilmesinde kullanılmamıştır. Bu nedenle, çalışmada her üç ilacın alkol yoksunluk belirtileri üzerine anlamlı etkileri spesifik ve kas gevşetici, sedatif veya motor koordinasyonu bozucu başka yan etkileri veya aşırı dozları ile ilişkili olamaz.

Risperidon ve ketiyapin çalışmada kullanılan dozlarında AYS'nun artmış lokomotor aktivite, stereotipik aktivite, anormal postür, anormal yürüme, kuyruk sertliği ve ajitasyon gibi belirtileri üzerine anlamlı inhibitör etkiler oluşturmuştur. İlave olarak, yoksunluğun 6. saatinde zil ile indüklenen odiyojenik konvulsiyonların sıklığını da bu ilaçlar kullanılan dozlarda önemli ölçüde azaltmıştır. Verilerimiz risperidon ve ketiyapinin AYS üzerine bazı faydalı etkileri olabileceğini ve AYS'nun kontrol edilmesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde risperidon ve ziprasidonun alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı üzerine etkilerini inceleyen herhangi bir makaleye rastlanmamıştır. Çalışma bu konuda elde edilmiş ilk verileri sunmaktadır. Öte yandan, bu çalışmada gözlenenlerin aksine sınırlı sayıda çalışmada risperidonun opioid bağımlısı hastalarda yoksunluk belirtilerini presipite ettiği (Wines and Weiss, 1999) ve kokain bağımlılığının tedavisinde ise herhangi bir etkisinin olmadığı (Amato et al. 2007) ileri sürülmüştür. Bu bulgular çalışmamızda sunulan risperidon ile ilişkili verileri desteklememekle beraber, farklı gözlemlerin nedeni alkol, opioid ve kokain tipi bağımlılığın etki mekanizmaları arasındaki farklılıklara bağlı olabilir. Öte yandan bu çalışmadan elde edilen veriler klozapin gibi atipik antipsikotiklerin alkol yoksunluğu üzerine yararlı etkileri olabileceğini gösteren önceki çalışma sonuçlarını da destekler nitelidir (Kayir and Uzbay, 2008).

Risperidon ve ziprasidon dopamin D₂ reseptörlerine haloperidol kadar yüksek bir afiniteye sahiptir. Bununla beraber, serotonerjik 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerini de bloke ederler. 5-HT_{2A}'yı bloke edici etkileri diğer atipiklerden daha güçlüdür. Histaminerjik H₁ ve adrenerjik α₁ reseptörleri de bloke ederken kolinerjik reseptörleri etkilemezler (Schotte

et al. 1996; Stefan et al. 2002). İlaçların özellikle artmış stereotipik aktivite üzerine etkileri D₂ antagonistik özellikleri göz önüne alındığında sürpriz değildir. Daha önce de tanımlandığı gibi, sıçanlarda DA-erjik reseptörlerin uyarılması stereotipik davranışları aktive eder (Longoni et al. 1987; Dall'Olio et al. 1988; Feldman et al. 1997). Dopamin reseptör antagonistleri de stereotipik aktiviteyi inhibe eder (Magnusson et al. 1986). Bu çalışmada risperidon, ketiyapin ve sınırlı da olsa ziprasidon ile gözlenen stereotipik aktivite üzerine inhibitör etkiler bu ilaçların dopamin D₂ reseptör blokajı yapma özellikleri ile ilişkili olabilir.

Olanzapinin alkol yoksunluğunda gözlenen anormal postür ve yürümeyi daha da kötüleştirdiği gösterilmiş ve bunun nedeninin ilacın DA-erjik antagonistik özelliği olduğu ileri sürülmüştür (Unsalan et al. 2008). Bu bulguların aksine, çalışmamızda olanzapin yakın etki mekanizmasına sahip olan risperidon, ketiyapin ve ziprasidon ile anormal postür veya yürümeyi daha kötüleştirici bir etki gözlenmemiştir. Aksine, risperidon ve ketiyapin alkol yoksunluğunda gözlenen anormal yürüme ve postürü düzeltmiştir. Bunun nedeni olanzapinin tersine, risperidon ve ketiyapinin kolinerjik reseptörlerle etkileşmemesi (Schotte et al. 1996; Stefan et al. 2002) olabilir. Bununla beraber, kolinerjik reseptörlerle ketiyapin ve risperidondan daha fazla etkileşen klozapin ile de alkol yoksunluğunda anormal yürüme ve postür üzerine olumsuz bir etki bildirilmemiştir (Kayir and Uzbay, 2008). Risperidon ve ketiyapinin anormal yürüme ve postür üzerine olumlu etkilerini açıklayabilmek ve burada olanzapinden farklılığını ortaya koyabilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmada kullanılan her üç ilacın alkol yoksunluğu esnasında gözlenen kuyruk sertliği ve ajitasyon üzerine olumlu etkilerinden ise 5-HT₂, özellikle de 5-HT_{2C} reseptör antagonize edici özellikleri sorumlu olabilir. Overstreet ve arkadaşları (2003) sıçanlarda alkol yoksunluğunun indüklediği anksiyeteyi 5-HT_{2C} reseptör antagonistlerinin anlamlı ölçüde inhibe ettiğini ve bu reseptörlerin alkol yoksunluğu süreci ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Özellikle agresyonla karakterize ajitasyon davranışının inhibisyonuna ilaçların anti-DA-erjik etkilerinin de katkısı olabilir. Ziprasidonun dorsolateral prefrontal korteksten dopamin salıverilmesini artırıcı ve zayıf NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu yapıcı etkileri de vardır (Markowitz et al. 1999). Bu özelliği nedeni ile antidepresan ve anksiyolitik etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu özellikleri ilacın çalışmada gözlenen sınırlı bazı inhibitör etkilerinden de sorumlu olabilir.

Ketiyapin ilginç bir ilaçtır. Çeşitli tipte bağımlılar üzerinde bazı olumlu etkileri bildirilmiş ve bağımlılık tedavisinde kullanılmıştır (Brown et al. 2002; Monnelly et al.

2004; Sattar et al. 2004; Pinkowsky et al. 2005). Bu yönü ile çalışmada elde edilen veriler önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Keti yapının alkol yoksunluğu ve diğer bağımlılık türlerinin kontrolündeki etkileri yukarıda da bahsedildiği gibi onun dopamin ve 5-HT antagonistik özellikleri ile açıklanabilir. Mezolimbik sistemdeki reseptörlere afinitesinin nigrostriatal sistemdekilerden çok daha yüksek olması da (Schotte et al. 1996; Stefan et al. 2002) bu olumlu etkilerine katkı sağlayabilir. Bununla beraber, son yıllarda yapılan bir çalışma sonuçları keti yapının kötüye kullanım potansiyeli olabileceğine işaret etmektedir (Morin, 2007). Bu çalışmada, keti yapın ile ilişkili etkiler ziprasidonun daha belirgin olmakla beraber, risperidona göre daha güçlü ve belirgin olmamıştır. Eğer bağımlılık yapma potansiyeli varsa, keti yapın ile gözlenen yararlı etkilerin nedeni metadon-opioid ilişkisinde olduğu gibi “yerine geçme” de olabilir. Bu konunun netleştirilebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim bulunmaktadır. Eğer keti yapının kötüye kullanım potansiyeli varsa, bu çalışmada en az onun kadar etkili bulunan risperidonun da bu yönden değerlendirilmesi veya gözlenmesi gerekebilir.

Antipsikotik ilaçların, özellikle de klasik antipsikotiklerin epilepsi eşiğini düşürdüğü iyi bilinmektedir (Alldredge, 1999; Hedges et al. 2003). Bazı araştırma sonuçları klozapin ve olanzapin gibi atipik antipsikotiklerin de nöbet eşiğini düşürdüğüne işaret etmektedir (Camacho et al., 2005; Wong and Delva, 2007). Keti yapın ile tedavide doz aşımı esnasında da epileptik nöbetler ortaya çıkmaktadır (Yalug et al., 2007). Risperidon ve ziprasidonun epilepsi eşiği üzerine etkileri ile ilişkili veriler ise oldukça kısıtlıdır. Daha önceki çalışmaların sonuçları, beklentilerin aksine olanzapin ve klozapin ile alkol yoksunluğu esnasında gözlenen odijojenik konvülsiyonları ne iyileştirici ne de kötüleştirici yönde bir etki ortaya koymamıştır (Unsalan et al. 2008; Kayir and Uzbay, 2008). Aynı çalışmada odijojenik konvülsiyonlar üzerine ziprasidon ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. İlginç olarak, beklentilerin tam aksine, çalışmamızda risperidon ve keti yapın yoksunluk sürecinde gözlenen odijojenik konvülsiyonların görülme sıklığını güçlü bir şekilde azaltmıştır. Odijojenik nöbetler üzerine risperidon ve keti yapın oldukça etkili görünmektedir. Risperidonun her iki dozunda da alkol yoksunluğuna sokulan deneklerin hiçbirinde odijojenik konvülsiyon oluşmamıştır. Risperidon ve keti yapının odijojenik nöbetler üzerine yararlı etkilerini ilaçların DA-erjik, serotonerjik veya adrenerjik reseptör blokajı yapıcı özellikleri ile açıklamak oldukça güçtür. Çünkü, küçük farklılıklarla benzer etki profiline sahip olan klozapin, olanzapin ve ziprasidon ile aynı sonuçlar elde edilememiştir. Alkol yoksunluğu esnasında gelişen odijojenik konvülsiyonlardan glutamat aktivitesinde ve NMDA reseptör uyarılmasındaki artışın sorumlu olabileceğine işaret eden güçlü veriler

bulunmaktadır (Faingold and Casebeer, 1999; Faingold et al. 2000). Risperidon (Choi et al. 2009) ve ketiyapinin (Yamamura et al. 2009) glutamat sistemi ve NMDA reseptörleri ile etkileştiğini gösteren son yıllarda yapılan bazı çalışmalar bulunmakla beraber, ilaçların buradaki etkileri glutamat sistemi ve özellikle NMDA reseptörlerle etkileşmeleri ile ilişkili olabilir. Ancak, bu spekülatif öngörünün doğrulanabilmesi için ileri araştırmalara gereksinim vardır.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada yeni nesil atipik antipsikotik ilaçlar olan risperidon, ketiyapin ve ziprasidon'un sıçanlarda oluşturulan deneysel AYS üzerine bazı iyileştirici etkileri gözlenmiştir. Risperidon ve ketiyapin ile gözlenen yararlı etkiler ziprasidona göre çok daha belirgindir. İlaçların AYS üzerine yararlı etkilerinden DA-erjik ve serotonerjik etki mekanizmalarının yanı sıra, glutamat sistemi gibi başka sistemlerle olan etkileşimleri de sorumlu olabilir. Bulgularımız özellikle risperidon ve ketiyapinin alkol bağımlılığının yoksunluk döneminde tedaviye yardımcı olabileceği izlenimini vermektedir.

7 KAYNAKLAR DİZİNİ

- Achagiotis-Larue, C., Poussard, A.M., Sylvestre-Louis, J. (1990). Alcohol drinking, food and fluid intakes and body weight gain in rats. *Physiol. Behav.* 47:545-548.
- Albanese, M.J. (2001). Safety and efficacy of risperidone in substance abusers with psychosis. *Am. J. Addict.* 10(2):190-1.
- Allredge, B.K. (1999). Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology.* 53:68-75.
- Altınbaş, K., Saatçioğlu, Ö., Çakmak, D. (2007). Madde Bağımlılığı ve Psikoz. *NöroPsikiyatri arşivi.* 44 (1):34-40.
- Amato, L., Minozzi, S., Pani, P.P., Davoli, M. (2007). Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 18; (3): CD006306.
- American Psychiatric Association (APA). (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition.* Washington, D.C.
- Asplund, C.A., Jacob, W.J., Aaronson, E. (2004). 3 regimens for alcohol withdrawal and detoxification. *J. Fam. Pract.* 53:545- 554.
- Aweeka, F., Jayesekara, D., Horton, M., Swan, S., Lambrecht, L., Wilner, K.D., Sherwood, J., Anziano, R.J., Smolarek, T.A., Turncliff, R.Z. (2000). The pharmacokinetics of ziprasidone in patients with normal and impaired hepatic function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49:27- 34.
- Bailey, C.P., Andrews, N., Mc Knight, A.T., Hughes, J., Little, H.J. (2000). Prolonged changes in neurochemistry of dopamine neurons after chronic ethanol consumption. *Pharmacol. Biochemistry. Behav.* 66:153:161.
- Bakken, G.V., Rudberg, I., Christensen, H., Molden, E., Refsum, H., Hermann, M. (2009). Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence or absence of cytochrome B5. *Drug Metab Dispos.* 37(2):254-8.
- Bayar, M.R., Yavuz, M. (2008). Alkol Bağımlılığı. *Sempozyum Dizisi.* 62: 221–230.
- Bayard, M., McIntyre, J., Hill, K.R., Woodside, J.Jr. (2004). Alcohol withdrawal syndrome. *J. Am. Fam. Physician.* 69:1443–50.
- Becker, H.C., Myrick, H., Veatch, L.M. (2006). Pregabalin is effective against behavioral and electrographic seizures during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol.* 41: 399–406.
- Bhana, N., Foster, R.H., Olney, R., Plosker, G.L. (2001). Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs.* 61(1): 111- 61.
- Biggio, F., Gorini, G., Caria, S., Murru, L., Sana, E., Follesa, P. (2007). Flumazenil selectively prevents the increase in alpha(4)-subunit gene expression and an associated change in GABA(A) receptor function induced by ethanol withdrawal. *J. Neurochem.* 102(3):657-66.
- Bilgi, C., Tokgoz, S., Aydin, A., Celik, T., Uzbay, I.T. (2003). The effects of chronic ethanol consumption and ethanol withdrawal on serum cholinesterase activity in rats. *Alcohol and Alcoholism.* 38:316-20.
- Bleich, S., Degner, D., Sperling, W., Bonsch, D., Thurauf, N., Kornhuber, J. (2004a) Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 28:453–64.
- Bleich, S., Loffelholz, K., Kornhuber, J. (2004b). Folate against hyperhomocysteinemia: a new approach for the prevention and therapy of alcoholism-associated disorders? *Nervenarzt.* 75:425–30.
- Bonnet, U., Schäfer, M., Richter, C., Milkereit, J., Wiltfang, J., Scherbaum, N., Lieb, B. (2009). Anticonvulsants in the treatment of alcoholism. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 77(4):192- 202.

- Boothby, L.A., Doering, P.L. (2005). Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin. Ther.* 27(6):695- 714.
- Borison, R.L., Pathiraja, A.P., Diamond, B.I., Meibach, R.C. (1992). Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* 28(2):213-8.
- Brathen, G. (2003). Alcohol and epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 123:1536–8.
- Brodie, M.S. (2002). Increase ethanol excitation of dopaminergic neurons of the ventral tegmental area after chronic ethanol treatment. *Alcohol. Clinical Exp. Res.* 26: 1024-30.
- Brook, S., Swift, R., Harrigan, E.P. (1997). The tolerability and efficacy of intramuscular ziprasidone. *European Neuropsychopharmacology.* 7:215.
- Brown, E.S., Nejtek, V.A., Perantie, D.C., Bobadilla, L. (2002). Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord.* 4:406-11.
- Camacho, A., García-Navarro, M., Martínez, B., Villarejo, A., Pomares, E. (2005). Olanzapine-induced myoclonic status. *Clin. Neuropharmacol.* 28:145-7.
- Charles, P.D., Esper, G.J., Davis, T.L., Maciunas, R.J., Robertson, D. (1999). Classification of tremor and update on treatment. *A. Fam. Physician.* 59:1565-72.
- Choi, Y.K., Gardner, M.P., Tarazi, F.I. (2009). Effects of risperidone on glutamate receptor subtypes in developing rat brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 19:77-84 .
- Conley, R. (2005). Second generation antipsychotics for schizophrenia: A review of clinical pharmacology and medication associated side effects. *Isr. J. Psychiatry. Relat. Sci.* 42:51- 60.
- Coskun, I., Uzbay, I.T., Ozturk, N., Ozturk, Y. (2006). Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 20(5):481- 8.
- Coskunol, H. (1996). Alkol bağımlılığı tanı ve tedavisi. Ege psikiyatri sürekli yayınları. Kitap 1.Ege Üniversitesi Basım Evi, Bornova, İzmir.
- Couvreur, G., Demougeot, C., Maugras, C., Marie, C., Beley, P., Giroud, M. (2002). 5-Hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid are not involved in the cerebrospinal fluid after a seizure in patients with Delirium Tremens. *Neurol Res.* 24(6):599- 600.
- Czachowski, C.L., Delory, M.J. (2009). Acamprosate and naltrexone treatment effects on ethanol and sucrose seeking and intake in ethanol-dependent and nondependent rats *Psychopharmacology.* 204(2):335- 48.
- Daepfen, J.B., Gache, P., Landry, U., Sekera, E., Schweizer, V., Gloor, S., Yersin, B. (2002). Symptom-triggered vs fixed- schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch. Intern. Med.* May 27;162(10):1117- 21.
- Dall'Olio, R., Gandolfi, O., Vaccheri, A. (1988). Changes in behavioural responses to the combined administration of D1 and D2 dopamine agonists in normosensitive and D1 supersensitive rats. *Psychopharmacology.* 95:381-5.
- Danchour, A., Philipe, W. (1999). Acamprosate decreases the hypermobility during repeated ethanol withdrawal. *Alcohol. Vol.* 18: 77- 81.
- Danki, D., Dilbaz, N., Okay, T. (2005). Madde kullanımına bağlı gelişen psikotik bozuklukta atipik antipsikotik tedavisi: Bir gözden geçirme. *Bağımlılık dergisi.* 6:136:41.
- Deitrich, R.A., Dunwiddie, T.V., Harris, R.A., Erwin, G. (1989). Mechanism of Ethanol: Initial Central Nervous System Actions. *Pharmacol. Rev.*41: 489- 537.
- Diana, M., Pistis, M., Carboni, S., Gessa, G.L., Rosetti, Z.L. (1993). Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 90: 7966-9.
- Ding, Z.M., Rodd, Z.A., Engleman, E.A., McBride, W.J. (2009). Sensitization of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons to the Stimulating Effects of Ethanol. *Alcohol. Clin. Exp.* 33(9):1-11.
- Ebert, M.H., Loosen, P.T., Nurcombe, B. (2000). *Current Diagnosis & Treatment in Psychiatry.* New York: Lange/ McGraw-Hill.

- Eisenhofer, G., Szabo, G., Hoffman, P.L. (1990). Opposite changes in turnover of noradrenaline and dopamine in the CNS of ethanol-dependent mice. *Neuropharmacology*. 29: 37- 45.
- Engleman, E.A., Rodd, Z.A., Bell, R.L., Murphy, J.M. (2008). The role of 5-HT₃ receptors in drug abuse and as a target for pharmacotherapy. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 7(5):454- 67.
- Eşel, E. (2006). Alkol Yoksunluğunun Nörobiyolojisi. *Türk Psikiyatri dergisi*. 17(2):129- 138.
- Fadda, F., Rosetti, Z.L. (1998). Chronic ethanol consumption from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog. Neurobiology*. 56:385- 431.
- Fahlke, C., Berggren, U., Balldin, J. (2000). Cardiovascular responses to clonidine in alcohol withdrawal: are they related to psychopathology and mental well-being? *Alcohol*. 21: 231-7.
- Faingold, C., Casebeer, D. (1999). Modulation of the audiogenic seizure network by noradrenergic and glutamatergic receptors of the deep layers of superior colliculus. *Brain Res*. 821 (Issue 2):392-9.
- Faingold, C., Li, Y., Evans, M.S. (2000). Decreased GABA and increased glutamate receptor-mediated activity on inferior colliculus neurons in vitro are associated with susceptibility to ethanol withdrawal seizures. *Brain Res*. 868: 287-95.
- Feldman, D.J., Frank, R.A., Kehne, J.H. (1997). Mixed D₂/5-HT₂ antagonism differentially affects apomorphine- and amphetamine-induced stereotyped behavior. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*. 58: 565- 72.
- Feng, H.J., Yang, L., Faingold, C.L. (2007). Role of the amygdala in ethanol withdrawal seizures. *Brain Res*. 13;1141: 65- 73.
- Funk, C.K., Zorrilla, E.P., Lee, M.J., Rice, K.C., Koob, G.F. (2007). Corticotropin-releasing factor 1 antagonists selectively reduce ethanol self-administration in ethanol-dependent rats. *Biol. Psychiatry*. 61(1): 78-86.
- Garbutt, J.C., Kranzler, H.R., O'Malley, S.S., Gastfriend, D.R., Pettinati, H.M., Silverman, B.L., Loewy, J.W., Ehrich, E.W. (2005). Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 13:1617- 25.
- Garcia, F.B., Pedraza, C., Navarro, J.F. (2006). Update on gamma-hydroxybutyric acid. *Rev. Neurol*. 43: 39–48.
- Glick, I.D., Berg, P.H. (2002). Time to study discontinuation, relapse, and compliance with atypical or conventional antipsychotics in schizophrenia and related disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 17(2):65-8.
- Gorwood, P., Limosin, F., Batel, P., Hamon, M., Ades, J., Boni, C. (2003). The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol withdrawal seizure. *Biol. Psychiatry*. 53: 85–92.
- Grace, A.A. (2000). The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*. 95 (Suppl. 2), 119–28.
- Hanley, M.J., Kenna, G.A. (2008). Quetiapine: treatment for substance abuse and drug of abuse. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 1;65(7):611- 8.
- Haugbol, S.R., Ebert, B., Ulrichsen, J. (2005). Upregulation of glutamate receptor subtypes during alcohol withdrawal in rats. *Alcohol Alcohol*. 40: 89- 95.
- Hawley, R.J., Nemeroff, C.B., Bissette, G., Guidotti, A., Rawlings, R., Linnoila, M. (1994). Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 18:1312- 6.
- Hedges, D., Jeppson, K., Whitehead, P. (2003). Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today*. 39: 551- 7.
- Heinala, P., Piepponen, T., Heikkinen, H. (1990). Diazepam loading in alcohol withdrawal: clinical pharmacokinetics. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol*. 28: 212-7.

- Hendricson, A.W., Maldve, R.E., Salinas, A.G., Theile, J.W., Zhang, T.A., Diaz, L.M., Morrisett, R.A. (2007). Aberrant synaptic activation of N-methyl-D-aspartate receptors underlies ethanol withdrawal hyperexcitability. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 321: 60-72.
- Hoffman, P.L., Tabakoff, B. (1996). Alcohol dependence: a commentary on mechanisms. *Alcohol Alcohol.* 31:(4):333-40 .
- Hussain, M.Z., Waheed, W., Hussain, S. (2005). Intravenous quetiapine abuse. *Am. J. Psychiatry.* 162(9):1755- 6.
- Imperato, A., Dazzi, L., Carta, G., Colombo, G., Biggio, G. (1998). Rapid increase in basal acetylcholine release in the hippocampus of freely moving rats induced by withdrawal from long-term ethanol intoxication. *Brain Res.* 784:347-50.
- Ingman, K., Honkanen, A., Hyytia, P., Huttunen, M.O., Korpi, R.E. (2003). Risperidone reduces limited access alcohol drinking in alcohol-preferring rats. *European Journal of Pharmacology.* 468:121-7.
- Jacobson, S., Schreiber, B. (1997). Behavioral and pharmacologic treatment of delirium. *Am. Fam. Physician.* 56:2005-12.
- Johns, L.C., Cannon, M., Singleton, N. (2004). Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br. J. Psychiatry.* 185: 298- 305.
- Johnson, B.A., Ait-Daoud, N. (2000). Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology.* 149: 327-44.
- Johnson, B.A., Rosenthal, N., Capece, J.A., Wiegand, F., Mao, L., Beyers, K., McKay, A., Ait-Daoud, N., Anton, R.F., Ciraulo, D.A., Kranzler, H.R., Mann, K., O'Malley, S.S., Swift, R.M. (2007). Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 10;298(14):1641- 51.
- Kalluri, H.S., Mehta, A.K., Ticku, M.R. (1998). Up-regulation of NMDA receptor subunit in rat brain following chronic ethanol treatment. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 508:221-4.
- Kayaalp, S.O. (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.61.konu: Alkoller. 2.Cilt 12. baskı. Pelikan Yayıncılık. 739-50.
- Kayir, H., Goktalay, G., Yildirim, M., Uzbay, I.T. (2009). Clozapine inhibits development and expression of nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Synapse.* 63: 15-21.
- Kayir, H., Uzbay, T. (2008). Effects of Clozapine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Alcohol and Alcoholism.* 43(6):619-25.
- Kim, S.G., Han, B.D., Park, J.M., Kim, M.J., Stromberg, M.F.(2004). Effect of the combination of naltrexone and acamprosate on alcohol intake in mice. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 58(1):30-6.
- Kohnke, M., Schick, S., Lutz, U., Kohnke, A., Vonthein, R., Kolb, W., Batra, A. (2006). The polymorphism GABABR1T1974C[rs29230] of the GABA-B receptor gene is not associated with the diagnosis of alcoholism or alcohol withdrawal seizures. *Addict. Biol.* 11: 152-6.
- Koob, G.F. (2000). Neurobiology of Addiction. Toward the development of new therapies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 909:170 -85.
- Koob, G.F. (2003). Alcoholism: Allostasis and Beyond. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 27:232- 43.
- Koob, G.F., Roberts, A.J., Schulteis, G., Parsons, L.H., Heyser, C.J., Hyytia, P., Merlo-Pich, E., Weiss, F. (1998). Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 22: 3- 9.
- Korninger, C., Roller, R.E., Lesch, O.M. (2003). Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol withdrawal syndrome in patients admitted to hospital. *Acta. Med. Austriaca.* 30: 83- 6.
- Kosobud, A.E., Crabbe, J.C. (1993). Sensitivity to NMDA induced convulsions is genetically associated with resistance to ethanol withdrawal seizures. *Brain res.* 610: 176- 9.
- Kovacs, G.L., Soroncz, M., Tegyei, I., (2002). Plasma catecholamins in ethanol tolerance and withdrawal in mice. *Eur.J. Pharmacol.* 448:151-6.

- Le Marquand, D., Pihl, R.O., Benkelfat, C. (1994). Serotonin and alcohol intake, abuse and dependence finding of animal studies. *Biological Psychiatry*. 36: 395-421.
- Lieber, C.S., DeCarli, L.M. (1989). Liquid diet technique of ethanol administration: 1989 update. *Alcohol Alcohol*. 24 (3), 197-211.
- Limosin, F, Loze, J.Y., Boni, C., et al. (2004). The A9 allele of the dopamine transporter gene increases the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependent women. *Neurosci Lett*. 362: 91-4.
- Litten, R.Z., Allen, J.P., (1991). Pharmacotherapies for alcoholism: Promising agents and clinical issues. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 15:620-633.
- Longoni, R., Spina, L., Di Chiara, G. (1987). Permissive role of D-1 receptor stimulation for the expression of D-2 mediated behavioral responses: a quantitative phenomenological study in rats. *Life Sciences*. 41 : 2135-2145.
- Lum, E., Gorman, S.K., Slavik, R.S. (2006). Valproic acid management of acute alcohol withdrawal. *Ann. Pharmacother*. 40: 441-8.
- Magnusson, O., Fowler, C., Köhler, C. (1986). Dopamine D2 receptors and dopamine metabolism. Relationship between biochemical and behavioural effects of substituted benzamide drugs. *Neuropharmacology*. 25, 187-197.
- Majchrowicz, E. (1975). Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacologia*. 43, 245- 254 .
- Malcolm, R., Myrick, H., Roberts, J., Wang, W., Anton, R.F., Ballenger, J.C., (2002): The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J. Gen. Intern. Med*. 17: 349- 355.
- Marder, S.R. (1996). Clinical experience with risperidone. *J. Clin. Psychiatry*. 57- 61.
- Marder, S.R., Meibach, RC. (1994). Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 151: 825- 835.
- Mark, G.P., Finn, D.A. (2002). The relationship between hippocampal acetylcholine release and cholinergic convulsant sensitivity in withdrawal seizure prone and withdrawal seizure resistant selected Mouse lines. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 26: 1141- 52.
- Markowitz, J.S, Brown, C.S, Moore, T.R. (1999). Atypical antipsychotics, Part I: pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann. Pharmacother* 33: 73- 85.
- Martijena, I.D., Lacerra, C., Bustos, S.G., Molina, V.A. (2001). Chronic benzodiazepine administration facilitates the subsequent development of ethanol dependence. *Brain Res*. 9; 891(1- 2):236- 46.
- Martinotti, G. (2008). Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Human Psychopharmacology*. 23:417:424.
- Mayo-Smith, M.F. (1997). Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA*. 278:144- 151.
- Mc Bride, W.J., Lovinger, D.M., Machu, T., Thielen, R.J., Rodd, Z.A., Murphy, J.M., Roache, J.D., Johnson, B.A. (2004). Serotonin-3 receptors in the action of alcohol, alcohol reinforcement, and alcoholism. *Alcohol Clin. Exp Res*. 28: 257 -267.
- McKeon A., Frye M.A., Delanty, N. (2008). The alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 79:854-862.
- Meert, T.F. (1994). Ritanserin and alcohol abuse and dependence. *Alcohol Alcohol*. 2: 523- 530.
- Micelli J.J., Wilner, K.D., Hansen, R.A., Johnson, A.C., Apseloff, G., Gerber N. (2000). Single and multiple dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers. *Br. J. Clin Pharmacol*. 49(S1): 5S-13S.
- Monnelly, E.P, Ciraulo, D.A, Knapp, C., LoCastro, J., Sepulveda, I. (2004). Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J. Clin. Psychopharmacol* 24: 532- 535.
- Morin, A.K. (2007). Possible intranasal quetiapine misuse. *Am J. Health Syst. Pharm*. 64: 723- 725.

- Myrick, H., Brady, K.T. (2003). The use of divalproex in the treatment of addictive disorders. *Psychopharmacol Bull.* 37:2:89- 97.
- N'Gouemo, P., Morad, (2003): Ethanol withdrawal seizures susceptibility is associated with upregulation of L- and P-type Ca channel currents in rat inferior colliculus neurons. *Neuropharmacology.*45:429-437.
- Newcomer, J.W. (2005). Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 19,1:1- 93.
- Ngo, A., Ciranni, M., Olson, K.R. (2008). Acute quetiapine overdose in adults: a 5-year retrospective case series. *Ann. Emerg. Med.* 52(5):541- 7.
- Nutt, D.J., Glue, P. (1990). Neuropharmacological and clinical aspects of alcohol withdrawal. *Ann Med.* 22:275-81.
- O'Brien, C.P. (2005). Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J. Clin. Psychiatry* 66 Suppl 2:28- 33.
- Overstreet, D.H., Knapp, D.J., Moy, S.S., Breese, G.R. (2003). A 5-HT_{1A} agonist and a 5-HT_{2c} antagonist reduce social interaction deficit induced by multiple ethanol withdrawals in rats. *Psychopharmacology.* 167: 344-352.
- Overstreet, D.H., McArthur, R.A., Rezvani, A.H., Post, C. (1997). Selective inhibition of alcohol intake in diverse alcohol-preferring rat strains by the 5-HT_{2A} antagonists amperozide and FG 5974. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 21: 1448– 1454.
- Parale, M.P., Kulkarni, S.K. (1986). Studies with α -2 adrenoceptor agonists and alcohol abstinence syndrome in rats. *Psychopharmacology.* 88, 237- 239.
- Patkar, A.A., Gopalakrishnan, R., Naik, P.C., Murray, H.W., Vergare, M.J. and Marsden, C.A. (2003). Changes in plasma noradrenaline and Serotonin levels and craving during alcohol withdrawal. *Alcohol* 38:224-231.
- Petrakis, I., Ralevski, E., Nich, C., Levinson, C., Carroll, K., Poling, J., Rounsaville, B. (2007). Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression. *J Clin Psychopharmacol.*27(2):160- 5.
- Pinkofsky, H.B., Hahn, A.M, Campbell, F.A, Rueda, J., Daley, D.C, Douaihy, A.B. (2005). Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. *J. Clin. Psychiatry.* 66: 1285- 1288.
- Pirola, R.C., Lieber, C.S. (1972). The energy cost of the metabolism of drugs, including ethanol. *Pharmacology.* 7, 185- 196.
- Potvin, S., Stip, E., Roy, J.Y. (2003). Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: Towards testable hypotheses. *Int clinical psychopharmacology.* 18: 121- 32.
- Prakash, C., Kamel, A., Cui, D., Whalen, R.D, Micelli, J.J, Tweedie, D. (2000). Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49: 35- 42.
- Prakash, C., Kamel, A., Gummerus, J., Wilner, K. (1997). Metabolism and excretion of a new antipsychotic drug, ziprasidone, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 25: 863- 872.
- Preuss, U.W., Koller, G., Zill, P., Bondy, B., Soyka, M. (2003). Alcoholism-related phenotypes and genetic variants of the CB1 receptor. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 253:275–80.
- Przewlocka, B., Turchan, J., Laso, W., Przewlocka, R., (1997). Ethanol withdrawal enhances prodynorphin system activity in the rat nucleus accumbens. *Neurosci. Lett.* 238:13- 16.
- Rich, S.S., Friedman, J.H., Ott, B.R. (1995). Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes. *J. Clin. Psychiatry.* 56 (12):556- 559.
- Richardson, H.N., Lee, S.Y., O'Dell, L.E., Koob, G.F. and Rivier, C.L. (2008). Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state. *European Journal of Neuroscience,* 28,1641–1653.
- Riihioja, P. (2006) Ethanol Withdrawal Symptoms and Ethanol-induced Neuropathology. Effects of Dexmedetomidine Treatment and Aging. Academic Dissertation . University of Tampere.

- Riihioja, P., Jaatinen, P., Oksanen, H., Haapalinn, A., Heinonen, E., Hervonen, A. (1997). Dexmedetomidine, Diazepam and Propranolol in the treatment of Ethanol Withdrawal Symptoms in the Rat. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*.21,5, 804-808.
- Ripley, T.L., Dunworth, S.J., Stephens, D.N. (2002). Effect of CGP39551 administration on the kindling of ethanol-withdrawal seizures. *Psychopharmacology*. 163, 2, 157- 65 .
- Riss, J., Cloyd, J., Gates, J., Collins, S. (2008). Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol. Scand*.118: 69–86.
- Ritvo, J.I., Park, C. (2007). The psychiatric management of patients with alcohol dependence. *Curr. Treat Options Neurol*. 9: 381–92.
- Rogawski M.A. (2005). Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Curr*. 5: 225–30.
- Romach, M.K., Sellers, E.M. (1991). Management of the alcohol withdrawal syndrome. *Annu. Rev. Med*. 42: 323-40.
- Rothblat, D.S., Rubin, E., Schneider, J.S. (2001):Effets of chronic alcohol ingestion on the mesostriatal dopamine system in the rat. *Neurosci. Lett*. 300:63- 66.
- Roy, A., Pandey, S.C. (2002).The decreased cellular expression of neuropeptide Y protein in rat brain structures during ethanol withdrawal after chronic ethanol exposure. *Alcohol Clin. Exp. Res*.26(6):796- 803.
- Rujescu, D., Soyka, M., Dahmen, N., Preuß, U., Hartmann, A.M., Giegling, I., Koller, G., Bondy, B., Möller, H.J., Szegedi, A. (2005). GRIN1 locus may modify the susceptibility to seizures during alcohol withdrawal. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet*. 122B:85–7.
- Rustembegovic, A., Sofic, E., Kroyer, G. (2002): A pilot study of Topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Med. Arh*. 56:211- 212.
- Rustembegovic, A., Sofic, E., Tahirovic, I., Kundurovic, Z. (2004): A study of gabapentin in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndrome. *Med. Arh*. 58:5-6.
- Sadock, B. J., Kaplan, H. I., Sadock, V.A. (2003). Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioural Sciences Clinical Psychiatry.Ninth Edition.
- Saglam, E., Kayir, H., Çelik, T., Uzbay, T. (2006). Effects of escitalopram on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 30: 1027-1032.
- Samson, H.H., Harris R.A. (1992). Neurobiology of alcohol abuse. *Trends in pharmacological sciences*. 13:206- 211.
- Sattar, S.P., Schultz, S.K., Arndt, S., Soundy, T., Petty, F. (2007).Long-term adjunctive quetiapine may reduce substance use--a preliminary retrospective study. *S D Med*. 60: 439- 41
- Schmidt, A.W., Lebel, L.A., Howard, H.R. Jr, Zorn, S.H. (2001). Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur. J. Pharmacol*. 17;425(3):197- 201.
- Schmidt, L.G., Dettling, M.,Graef, K.J., Heinz, A., Kuhn, S., Podschus, J., Rommelspacher, H. (1996).Reduced dopaminergic function in alcoholics is related to severe dependence. *Biol.Psychiatry*. 39:193- 198.
- Schotte, A., Janssen, P.F., Gommeren, W., Luyten, W.H., Van Gompel, P., Lesage, A.S., De Loore, K., Leysen, J.E. (1996). Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*. 124: 57-73.
- Seeger T.F., Seymour, P.A., Schmidt, A.W., Zorn, S.H., Schulz, D.W., Lebel, L.A., McLean, S.,Guanowsky, V., Howard, H.R., Lowe, J.A. (1995). Ziprasidone (CP- 88, 059): a new antipsychotic with combined dopamine and Serotonin receptor antagonist activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther*.275(1):101- 13.
- Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Canadian journal of psychiatry*. 47:27- 38.
- Seifert, J., Peters, E., Jahn, K., Metzner, C., Ohlmeier, M., te Wildt, B., Emrich, H.M., Schneider, U. (2004): Treatment of alcohol withdrawal: chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance- a pilot study. *Addict. Biol*. 9:43- 51.

- Shen, R.Y. (2003). Ethanol withdrawal reduces the number of spontaneously active ventral tegmental area dopamine neurons in conscious animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307:566- 572.
- Snell, L.D., Nunley, K.R., Lickteig, R.L., Browning, M.D., Tabakoff, B., Hoffman, P.L. (1996). Regional and subunit specific changes in NMDA receptor mRNA and immunoreactivity in mouse brain following ethanol ingestion. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 40: 71–8.
- Soyka, M., Kranzler, H.R., Berglund, M. (2008a). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World Journal of Biological Psychiatry*.9: 6- 23.
- Soyka, M., Preuss, U.W., Hesselbrock, V, Zill, P., Koller, G., Bondy, B. (2008b). GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *J. Psychiatr. Res.* 42: 184–91.
- Soyka, M., Täschner, B., Clausius, N. (2007). Neuroleptic treatment of alcohol hallucinosis: case series. *Pharmacopsychiatry.* 40(6): 291-2.
- Stahl, M.S. (2003). *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. 'Antipsychotics'*. Second edition. Cambridge University Press. 415- 423.
- Stahl, M.S. (2008a). *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. 'Alcohol'*. Third edition. Cambridge University Press. 968-977.
- Stahl, M.S. (2008b). *Essential psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Third edition. 'Antipsychotics'*.Cambridge University Press. 413- 423.
- Stahl, M.S. (2008c). *Essential psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Third edition. 'Psychosis and Schizophrenia'*.Cambridge University Press. 265-266.
- Stefan, M., Travis, M., Murray, RM. (2002). *An Atlas of Schizophrenia.* The Parthenon Publishing Group, London.
- Thompson, W.L.(1978). Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Advances in Internal Medicine.* 138, 278- 283 .
- Trzaskowska, E., Krzascik, P., Staniszeska, A., Pucilowski, O., Kostowski, W. (1989). On the Relative Importance of D-1 vs. D-2 Dopaminergic Receptors in the Control of Audiogenic Seizures in Ethanol Withdrawn Rats. *Drug Alcohol Depend.* 24: 265-67.
- Tsuang, J.W., Irwin, MR., Smith, T.L. (1994). Characteristics of men with alcoholic hallucinosis. *Addiction.* 89: 73- 8.
- Tupala, E., Tiihonen, J. (2004). Dopamine and alcoholism :neurobiological basis of ethanol abuse. *Prog Neuropsychopharmacology Biol. Psychiatry* 28:1221:247.
- Unsalan, N., Saglam, E., Kayir, H., Uzbay, T. (2008). Effects of olanzapine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Eur J Pharmacol.* 578: 208- 214.
- Uzbay, I.T, Celik, T., Aydin, A., Kayir, H., Tokgöz, S., Bilgi, C. (2004). Effects of chronic ethanol administration and ethanol withdrawal on 3,5 –monophosphate levels in rat brain. *Drug Alcohol Depend.* 74: 55-9.
- Uzbay, I.T, Usanmaz, S.E., Tapanyigit, E.E., Aynacioglu, S., Akarsu, E.S. (1998). Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs. *Drug Alcohol Depend.* 1;53(1):39- 47.
- Uzbay, I.T., Akarsu, E.S., Kayaalp, S.O. (1994). Effects of bromocriptine and haloperidol on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 49:969-974.
- Uzbay, I.T., Akarsu, E.S., Kayaalp, S.O.(1995) Effects of flumazenil (Ro 15-1788) on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Arzneim Forsch-Drug Res,* 45, 120-124.
- Uzbay, I.T., Erden, B.F. (2003). Attenuation of Ethanol Withdrawal Signs by High Doses of L-Arginine in Rats. *Alcohol and Alcoholism* 38 (3): 213- 218.
- Uzbay, I.T., Erden, B.F., Tapanyigit, E.E., Kayaalp, S.O. (1997). Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal syndrome in rats. *Life Sci,* 61: 2197- 2209.

- Uzbay, I.T., Kayaalp, S.O. (1995). A modified liquid diet of chronic ethanol administration: validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Res.* 31: 37- 42.
- Uzbay, I.T., Kayir, H., Çelik, T., Yüksel, N. (2006). Acute and chronic tianeptine treatments attenuate ethanol withdrawal syndrome in rats. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 30: 478-485.
- Uzbay, I.T., Saglam, E., Kayir, H., Çelik, T., Beyazyürek, M. (2004). Effects of Fluoxetine on Ethanol Withdrawal Syndrome in Rats. *Journal of Psychiatric Research*, 38: 445- 50.
- Uzbay, I.T., Sever, B., Celik, T., Ayhan, I.H. (1995). Investigation of the effects of moclobemide in chronic ethanol feeding rats. *Pharmacol.Res.*32, 287-292.
- Uzbay, İ.T. (1981). Mezopotamya uygarlığında eczacılık mesleğine dair bir inceleme. *Eczacılık Bülteni*, 23:57-60.
- Uzbay, İ.T. (1992) Alkole bağımlılık gelişmesi ve deneysel alkol yoksunluğu sendromu üzerinde dopaminerjik, antidopaminerjik ve benzodiazepin antagonisti ilaçların etkisi. Doktora tezi, T.C. Genelkurmay başkanlığı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri tıp fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı.
- Uzbay, İ.T. (1996). Alkol, Farmakolojik özellikleri ve alkol bağımlılığının nörofarmakolojik yönü. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları (Alkol kullanım bozuklukları ve tedavisi)*, 1(2), 227-254.
- Uzbay, İ.T. (2004). Psikofarmakolojinin temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Birinci Baskı. Ankara, Çizgi Tıp yayınevi 97- 165.
- Uzbay, İ.T., Oglesby, M.W. (2001). Nitric oxide and substance dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25: 43-52.
- Uzbay, T. (2008). Serotonergic anti-depressants and ethanol withdrawal syndrome: a review. *Alcohol & Alcoholism* 43:15–24.
- Vasconcelos, S.M. (2003). Effect of one-week ethanol treatment on monoamine levels and dopaminergic receptors in rat striatum. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 36(4):503- 9.
- Vengeliene, V., Heidbreder, C.A., Spanagel, R. (2007). The effects of lamotrigine on alcohol seeking and relapse. *Neuropharmacology.* 53(8):951-7.
- Weiss, F., Porrino, L.J. (2002). Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction: Recent Advances and Challenges. *The Journal of Neuroscience.* 22(9):3332- 3337.
- WHO. (2004).Global Status report on alcohol
- Wiese, J.G., Shlipak, M.G., Browner, W.S. (2000):The alcohol hangover. *Ann. Intern. Med.* 132: 897-902.
- Wilbur, R., Kulik, F.A. (1981): Anticonvulsant drugs in alcohol withdrawal: use of phenytoin, primidone, carbamazepine, valproic acid, and the sedative anticonvulsants. *Am. J. Hosp. Pharm.* 38:1138-1143.
- Wilhelm, J., von Ahsen, N., Hillemacher, T., et al. (2007). Apolipoprotein E gene polymorphism and previous alcohol withdrawal seizures. *J. Psychiatr. Res.* 41: 871–5.
- Wilner, K.D., Tensfeldt, T.G, Baris, B., Smolarek, T.A, Turncliff, R.Z, Colburn, W.A, Hansen, R.A. (2000). Single and multipl dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy young and elderly volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49:15S-20S.
- Wilson, A.W., Neill, J.C., Costall, B. (1998). An investigation into the effects of 5-HT agonists and receptor antagonists on ethanol self-administration in the rat. *Alcohol* 16, 249– 270.
- Wines, J.D., Weiss R.D. (1999). Opioid withdrawal during risperidone treatment. *J Clin Psychopharmacol.*19: 265- 267.
- Wise, R.A. (1998). Drug activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend.* 51:13-22.
- Woldbye, P.D.D., Ulrichsen, J., Haugbol, S., Bolwig, T.G. (2002). Ethanol withdrawal in rats is attenuated by intracerebroventricular administration of neuropeptide Y. *Alcohol and Alcoholism.*318- 321.
- Wong, J., Delva, N., (2007).Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiat.* 52: 457-463.

- Yalug, I., Tufan, A.E., Kayaalp, L. (2007). Quetiapine may be associated with new-onset seizures in patients with seizurogenic conditions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19: 341-342 .
- Yamamura, S., Ohoyama, K., Hamaguchi, T., Kashimoto, K., Nakagawa, M., Kanehara, S., Suzuki, D., Matsumoto, T., Motomura, E., Shiroyama, T., Okada, M. (2009). Effects of quetiapine on monoamine, GABA, and glutamate release in rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology*. s00213-009-1601-9.
- Yan, P., Li, C.S., (2009). Decreased Amygdala Activation during Risk Taking in Non-Dependent Habitual Alcohol Users: A Preliminary fMRI Study of the Stop Signal Task. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. 2:1.
- Yen, M.H., Ko, H.C., Tang, F.I., Lu, R.B., Hong, J.S. (2006). Study of hepatotoxicity of naltrexone in the treatment of alcoholism. *Alcohol*.38(2):117- 20.
- Zimmermann, U., Spring, K., Kunz-Ebrecht, S.R., Uhr, M., Wittchen, H.U., Holsboer, F. (2004). Effects of ethanol on hypothalamic-pituitary-adrenal system response to psychosocial stress in sons of alcohol dependent fathers. *Neuropsychopharmacology* 29: 1156- 1165.

ÖZGEÇMİŞ

F. İpek Komsuoğlu Çelikyurt

Adres
Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Umuttepe Kampüsü
Kocaeli

e-mail
ikomsu@hotmail.com

Tel: 0262- 3037457

Eğitim Bilgileri

- 2006-** Doktora, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı
- 2005- 1999** Tıp Doktoru,
Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce), İstanbul
- 1999-1991** Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi, İstanbul

Yabancı Dil

İngilizce

Akademik Deneyim

- 2006-** *Araştırma Görevlisi*
Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Farmakoloji ABD

Araştırma/Eğitim Etkinlikler

- 2008 Ocak** *Kurs Öğrencisi*
ODTÜ Biyoloji ABD
Ethovision Kursu
- 2007 Eylül** *Kurs Öğrencisi*
Ulusal Sinirbilim Kongresi
Psikofarmakolojide Deneysel Araştırma
Teknikleri Kursu

2007 -2008

Araştırmacı

GATA, Ankara Psikofarmakoloji Laboratuvarı
Deneysel Alkol Bağımlılığı Modeli alışmaları
Deneysel Şizofreni Modeli alışmaları

İdari Etkinlik

2008- 2009

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Öğrenci Temsilcisi,
TFD DUÖK üyesi

SCI, SSCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Akar F.Y., Celikyurt Komsuoglu I., Ulak G., Mutlu O: Effects of L-arginine on 7-Nitroindazole-induced Reference and Working memory performance of rats. *Pharmacology*. 2009;84:211-218.
2. Ulak, G., Mutlu, O., Akar, F.Y., Komsuoğlu, F.I., Tanyeri, P., Erden, B.F., (2008).Neuronal NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole augment the effects of antidepressants acting via serotonergic system in the forced swimming test in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 90(4):563-8.

Ulusal Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- Prof.Dr.M.Nejat Gacar,S.Selcen Göçmez,Dr.İpek Komsuoğlu. *Türkiye Klinikleri*. Otonom sinir sistemi ilaç/ilaç etkileşimleri,yıl:2007,cilt:3,sayı:31
- Prof. Dr. M. Nejat Gacar, Prof. Dr. Tijen Utkan, Araç. Gör. S. Selcen Göçmez, Araç. Gör. F. İpek Komsuoğlu, İlaç oluşumlu böbrek hastalıkları. *Sendrom*, 19(12):67-74,2007

Hakemli Konferans/Sempozyumların Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

Ulusal Bildiriler

1. F. İpek K. elikyurt, Oğuz Mutlu, Füzuan Yıldız, Güner Ulak, Faruk Erden. 2009. Risperidonun Yükselti miş Artı Labirent testinde Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri. Türk Farmakoloji Derneği Kongresi. Antalya.
2. Semil S.Göçmez, Nejat Gacar, Gülçin Gacar, İpek Komsuoğlu Çelikyurt, Tijen Utkan. 2009. Septik sıçan ileum düz kas yanıtları ve TNF-alfa düzeyi üzerine resveratrolün etkileri.Türk Farmakoloji Derneği Kongresi. Antalya.
3. Oğuz Mutlu,F.İpek K.Çelikyurt, Güner Ulak, Füzuan Yıldız, Faruk Erden. 2009. Sertindol ve klozapinin farelerde morris su labirenti testinde öğrenme ve bellek üzerine etkileri.Türk Farmakoloji Derneği . Kongresi. Antalya

Uluslararası Kongrelerde Sunulan Sözlü Bildiriler

1. Ipek Komsuoglu Celikyurt, Oguz mutlu, Guner Ulak, Faruk Erden. 2009. Effects of sertindole on MK-801 induced impairment of memory in radial arm maze test.9th World Congress of Biological Psychiatry, Paris, France.
2. Ipek Komsuoglu Celikyurt, Tijen Utkan, Semil Selcen Gocmez, Oguz Mutlu, Feyza Aricioglu. 2009.The role of cGMP-nitric oxide pathway on learning and memory in rats.9th World Congress of Biological Psychiatry, Paris, France.
3. F.I., Komsuoğlu, S.S., Gocmez, F., Aricioglu, T., Utkan. 2008.Deficit on learning and working but not on reference memory in rats treated with harmane. Fundamental and Clinical Pharmacology. Federation of European Pharmacological congress. Manchester. U.K.
4. F Yıldız, I Komsuoğlu, O Mutlu, G Ulak. 2008.Effect of 7-NI on working memory of rats in three panel runway test. Fundamental and Clinical Pharmacology. EPHAR. Federation of european pharmacological congress. Manchester, U.K.

Uluslararası Kongrelerde Sunulan Diğer Bildiriler

1. İ. Komsuoglu, O. Mutlu, G. Ulak, F. Yildiz Akar, F. Erden. 2009. Effect of olanzapine on MK-801-induced impairment of memory in the radial-arm maze test in mice. European Neuropsychopharmacology. The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology.19:4,563.İstanbul, Turkey.
2. O. Mutlu, I. Komsuoglu, G. Ulak, F. Erden, F. Yildiz Akar. 2009. Effects of olanzapine and sertindole on MK-801 induced visual memory deficit in mice. European Neuropsychopharmacology. The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology.19:4,559 İstanbul, Turkey.
3. Oguz Mutlu, Ipek Komsuoglu Celikyurt, Guner Ulak, Faruk Erden. 2009.Effects of olanzapine on visual recognition memory in mice.9th World Congress of Biological Psychiatry, Paris, France.
4. Mutlu O, Komsuoğlu İ, Ulak G, Yıldız F and Göçmez SS.Effects of citalopram and L-NAME on reference and working memory of rats in the three-panel runway. 12th Biennial meeting of the European Behavioural Pharmacology Society, August 31-September 3, 2007,. Behavioural Pharmacology 18 (suppl 1), 2007. Tubingen.
5. Komsuoğlu İ, Yıldız F, Ulak G, and Mutlu O, Effect of 7-NI on reference memory assessed in rats by a three-panel runway task. 12th Biennial meeting of the European Behavioural Pharmacology Society, August 31-September 3,2007,. Behavioural Pharmacology 18 (suppl 1), 2007, Tubingen.
6. P., Tanyeri, O., Mutlu, F., Yıldız Akar, I., Komsuoğlu, G. Ulak. 2008. The role of serotonergic system in the antidepressant like effect of TRIM in the rat forced swimming tes. Fundamental and Clinical Pharmacology. Federation of european pharmacological congress. Manchester, U.K.

7. Yıldız Akar F,Ulak G, Mutlu O, Komsuoğlu Fİ, Erden F,Utkan T,and Gacar N. Neuronal NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole augmenf the effects of antidepressants acting via serotonergic system in the forced swimming test in rats.12th Biennial meeting of the European Behavioural Pharmacology Society, August 31-September 3,2007,.Behavioural Pharmacology 18 (suppl 1),2007. Tubingen.
8. Komsuoglu, F.I., Mutlu, O., Ulak, G. 2009. Effects of olanzapine on learning and memory functions in mice. An update in Psychopharmacology. Drugs and the Brain. European Graduate School of Neuroscience, Porto.
9. Mutlu, O., Komsuoglu, F.I., Ulak, G., Belzung, C. 2009. Effects of TRIM on learning and memory im mice. European graduate school of neuroscience. Drugs and the brain. An update in Psychopharmacology. Porto.

Kitap Bölümleri (Çeviri ve Yazarlıklar)

- Nöroradyoloji Rehberi. Metodlar, Ana Hatlar ve Görüntüleme temelleri. Bölüm altı: Sinir Sisteminin Görüntülenmesinde önemli ilaçlar. Bölüm yedi: MR uyumluluk sorunları. Mauricio Castillo. Çeviri Editörü: Sezer Şener Komsuoğlu. Üçüncü Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri.
- Olgu Dosyaları. Farmakoloji. Çeviri Editörü: Prof.Dr. M. Nejat Gacar. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Sağlık Bilimlerinde yaşlılık. Adı Eylül. Editör: Nejat Gacar.

Meslek Dernek Üyelikleri

Türk Farmakoloji Derneği