

Alkol Yoksunluğunun Nörobiyolojisi: Baskılayıcı ve Uyarıcı Nörotransmitterler

Dr. Ertuğrul EŞEL¹

ÖZET

Alkol yoksunluk sendromu beyin uzun süredir alınmakta olan alkole uyum sağlamasına bağlı olarak gelişen, birçok nörotransmitter, nöropeptid ve hormon sisteminde değişikliklerle giden bir tablodur ve azalmış merkezi baskılanma ve artmış uyarılmışlık durumu olarak karşımıza çıkar. Alkol yoksunluğunda ortaya çıkan klinik belirtilerden çoğu bu sistemlerdeki, özellikle gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamat sistemlerindeki değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişikliklerin bir kısmı aylarca sürerek uzamış yoksunluk belirtilerine de neden olabilmekte ve alkol bağımlılığının sürmesinde ve yinelenmelerde (relaps) de önemli olabilmektedir. Yoksunluk dönemindeki biyolojik değişiklikleri araştırmak, hem alkol bağımlılığının nasıl geliştiği hakkında önemli bilgiler vermekte, hem de yoksunluk döneminin ve yoksunluktan sonra yinelenmelerin önlenmesinde yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesini sağlamaktadır. Bağımlılıkla uğraşan psikiyatri uzmanlarının alkol yoksunluğunun biyolojik düzeneklerinden haberdar olması, onlara genel olarak bağımlılığın fizyopatolojisini anlamada da yardımcı olacaktır. Bu yazıda alkol yoksunluğunun gelişiminde rol oynadığı düşünülen ve birbirleriyle karşılıklı etkileşim içinde bulunan baskılayıcı ve uyarıcı nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler gözden geçirilecek ve yeri geldiğinde bu sistemlerin alkol bağımlılığının gelişiminde oynadıkları rollerden de söz edilecektir.

Anahtar Sözcükler: Alkol yoksunluğu, nörotransmitter, GABA, glutamat

SUMMARY: Neurobiology of Alcohol Withdrawal Inhibitory and Excitatory Neurotransmitters

Alcohol withdrawal is a syndrome that is the result of adaptive changes in the brain secondary to chronic alcohol use and is associated with changes in many neurotransmitter, neuropeptide, and hormonal systems. Long-term exposure to ethanol leads to an imbalance in different excitatory (especially glutamate, a major excitatory amino acid), and inhibitory neurotransmitter (especially GABA, a major inhibitory amino acid) systems. When alcohol consumption is reduced or completely ceases, these imbalances are behaviorally expressed in the form of alcohol withdrawal. Symptoms of alcohol withdrawal are mainly associated with the hypofunction of GABA receptors and enhanced function of NMDA receptors. The imbalance between receptors may be exacerbated by repeated withdrawal. Some of these alterations may last for months following alcohol cessation and cause symptoms of protracted alcohol withdrawal, which may contribute to the continuation of the cycle of alcohol addiction relapses. The search for biological alterations during alcohol withdrawal may not only render some important insights into the pathophysiology of alcohol dependence, but might also identify new targets for the treatment of alcohol withdrawal symptoms and for preventing relapses following withdrawal. Therapists specializing in the treatment of addiction should be cognizant of the underlying biological mechanisms of alcohol withdrawal in order to more adequately understand the physiopathology of substance dependence in general. In this paper, we will review the changes in the inhibitory and excitatory neurotransmitter systems involved in alcohol withdrawal, and we will discuss their roles in the development of alcohol dependence.

Key Words: Alcohol withdrawal, neurotransmitter, gamma aminobutyric acid, glutamate, calcium

¹Doç., Erciyes Ü Tıp Fak., Psikiyatri A D., Kayseri.
Dr. Ertuğrul Eşel, e-posta: ertugrulesel@hotmail.com

GİRİŞ

Alkolün beyin üzerine akut toksik etkileri davranışlarda ve bilişsel işlevlerde değişiklikler olarak kendini gösterir. Bu akut etkilerin alkolün birçok nörotransmitter, nöropeptid ve nöroendokrin sistemindeki ve voltaj kapılı iyon kanallarındaki etkilerinin sonucunda olduğu bilinmektedir.

Alkol yoksunluğunun nörobiyolojisi alkol bağımlılığının düzenekleri hakkında da önemli bilgiler verdiği için son yıllarda giderek artan bir ilgi çekmektedir. Alkol yoksunluk sendromu belirtileri tipik olarak aşırı ve sürekli alkol kullanılmasıyla kesilmesinden sonraki 6-24 saat içinde görülür. Yoksunluk süresince görülen belirtilerin çoğu, alkolün sürekli alınması sonucunda oluşan nörotransmitter, nöropeptid ve nöroendokrin sistemlerindeki uyumsal değişikliklerle (plastisite ya da allostatizis) ilişkili gibi görünmektedir (Koob 2003). Çünkü, sürekli alkol alımı sırasında alkolün beynin dengelerini bozucu etkilerine karşı telafi edici uyumsal (nöroadaptif) değişiklikler olur. Bu uyumsal değişikliklere bağlı olarak, alkol yoksunluğunda azalmış merkezi baskılanma [azalmış gama aminobütirik asit (GABA) etkinliği ve magnezyuma bağlı] ve artmış uyarılma [artan glutamat, dopamin (DA) ve noradrenaline (NE) bağlı] karşımıza çıkar (Nutt 1999). Ancak bu sistemlerin içinde yoksunluk belirtilerinin oluşmasında daha çok sorumlu olanlar GABA ve glutamat sistemleridir.

Alkol yoksunluğu sırasındaki olumsuz duygulanımın yineleyen her yoksunlukta giderek daha şiddetli hale geldiği ve kompulsif etanol alımının en büyük davranışsal tetikleyicisi (dolayısıyla olumsuz pekiştiricisi) olduğu düşünülmektedir (Koob 2003). Bu yüzden hem akut hem de uzamış (protracted) alkol yoksunluk sendromunda kişi tarafından olumsuz olarak algılanan belirtilerin ve olumsuz duygu durumunun alkol bağımlılığının sürmesinde, alkolü yeniden isteme (craving ya da aşerme) ve yinelemelerde (relaps) de önemli rolü vardır (McBride ve ark. 2002). Biz de bu yazıda alkol yoksunluğunun gelişiminde rol oynadığı düşünülen ve beyinde birbiriyle karşılıklı etkileşim içinde bulunan, baskılayıcı ve uyarıcı sistemlerdeki değişiklikleri gözden geçirecek ve yeri geldiğinde alkol yoksunluğunun altında yatan düzeneklerden yola çıkarak genel olarak alkol bağımlılığının gelişiminde rol oynayan biyolojik düzeneklere de göndermelerde bulunacağız.

GABA sistemi

Etanolün GABA sistemi üzerine etkilerinin onun pekiştirici etkisi ile bir şekilde ilişkili olduğu eskiden beri düşünülür. Etanol, GABA_A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü olarak rol oynar. Dolayısıyla akut alkol yoksunluğu sırasında merkezi GABA etkinliğindeki azalma, yoksunluk sırasındaki aşırı uyarılmışlığın ve ödül eşiğinin yükselmesine bağlı olumsuz duygulanımın en önemli nedenlerinden biridir (Koob 2003).

GABA'nın asıl olarak GABA_A ve GABA_B olmak üzere iki reseptörü vardır. GABA_A reseptör kompleksi bir klorid kanalına bağlıdır ve bu şekilde hücre içine klor 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 ve GABA bu yüzden baskılayıcı bir nörotransmitterdir. GABA_B reseptörü ise G proteinine bağlı çalışan reseptörlere aittir.

Alkol, akut merkezi etkilerinin önemli bir kısmını (anksiyolitik, sedatif, antikonvülsan ve motor koordinasyonun bozulması gibi etkiler) GABA_A reseptörleri üzerine yaptığı agonistik etki ile oluşturur. Ancak bu, beynin her bölgesinde, hatta aynı bölgedeki bütün hücrelerde aynı düzeyde olmamaktadır. Etanolün daha çok beyin korteksindeki ve medial septal nöronlarda ve hipokampal nöronların bir kısmında GABA_A'nın baskılayıcı etkisini artırdığı bilinir (Faingold ve ark. 1998).

Kronik alkol alımı sonucunda GABA_A reseptöründe reseptör alt birimlerinin gen ifadesinde (gene expression) azalmaya bağlı olarak zamanla bir aşağı-ayarlılık (down regulation) olduğu düşünülmektedir (Cagetti ve ark. 2003, Malcolm 2003). Bunu doğrular biçimde, görüntüleme çalışmalarında alkol bağımlılarının özellikle frontal loblarında GABA_A-benzodiazepin (GABA_A-Bz) reseptör kompleksi sayısının azalmış olduğu bulunmuştur (Lingford-Hughes ve ark. 1998). Ancak bazı yazarlar bu azalmanın sürekli alkol alımına bağlı olmayıp, alkol bağımlısı olmaya eğilimli kişilerde önceden var olan bir özellik, yani bir yatkınlık belirleyicisi (trait-marker) olabileceğini de ileri sürerler (Eşel 2003, Lingford-Hughes ve ark. 2003). Ama yukarıda söz ettiğimiz çalışmalarda GABA_A-Bz reseptörlerinin azalmasının tüketilen alkol miktarı ile ve bağımlılığın şiddeti ile ilişkili olması bu durumun alkol kullanımının sonucu olduğunu düşündürür. Her iki durumda da GA-

TABLO 1. Alkol Yoksunluk Döneminde Yararlı Olan ya da Olabileceği Düşünülen İlaçlar.

1. GABA_A agonistleri
 - Benzodiazepinler
2. Kısmi GABA agonistleri
 - Abekarnil
 - Flumazenil
3. GABA_B agonistleri
 - Baklofen
4. Diğer GABA'erjik ilaçlar
 - Vigabatrin
 - Tiagabin
 - Gama-hidroksi bütirikasit
5. Glutamat antagonistleri
 - Akamprosot
 - Memantin
 - MK-801
6. Allopregnanolon
7. Ca kanal blokerleri
8. NE'i azaltan ilaçlar

GABA: Gamaamino bütirik asit; NE: Norepinefrin; Ca: Kalsiyum

BA_A-Bz reseptör kompleksi azlığı alkol alımının sürdürülmesi ve bağımlılık gelişimi için önemli bir etken olmaktadır.

Kaynağı ne olursa olsun, GABA_A reseptörlerindeki aşağı-ayarlanma, akut alkol yoksunluğundaki merkezi inhibisyonda yetersizlik ve dolayısıyla aşırı uyarılmışlık belirtilerinin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hayvan çalışmaları da etanol yoksunluğu sırasında GABA aktivitesinin azalmış olduğunu doğrulamaktadır. Sıçanlarda alkol yoksunluğu sırasında akustik uyarılarla kolayca epileptik nöbetler tetiklenebilmektedir (Faingold ve ark. 2000). Bu nöbetlere akustik nöbetler adı verilir ve normalde işitsel bilginin işlendiği bölge olan inferior kollikulusun (IC) bu nöbetlerin oluşumundan sorumlu bölge olduğu düşünülür. Sıçanlarda alkol yoksunluğu ve akustik nöbetler sırasında IC'de GABA'erjik nöronal iletimin azaldığı, glutamaterjik iletimin ise arttığı deneysel olarak ortaya konmuştur (Faingold ve ark. 2000). İnsanlarda da alkol yoksunluğu sırasında beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda GABA düzeyi düşük olarak bulunmuştur (Tsai ve ark. 1998). Dolayısıyla, alkol yoksunluğu sırasındaki aşırı uyarılmışlık ve nöbetlerin GABA_A'nın yaptığı baskılamada azalma ve glutamatın yaptığı uyarılmadaki artışa bağlı olduğu fikri mantıklı görünmektedir. Nitekim, GABA agonist ya da GABA'ya benzeyen maddelerin alkol yoksunluğunun belirtilerini azaltması ve GABA antagonistlerinin bu belirtileri artırması bu bilgiyi doğrulamaktadır (Poldrugo ve Addolorato 1999,

Jung ve ark. 2000, Anton 2001). Yine GABA'nın yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimi basıklayıcılarının (vigabatrin gibi) yoksunluk belirtilerini hafifletmeleri de bunu destekler (Sherif ve ark. 1997) (Tablo 1).

Tekrarlayan yoksunluk dönemlerinin yoksunluk sırasındaki GABA reseptör işlev azlığını giderek artırdığı ve bu şekilde yoksunluk belirtilerinin her yineleyen yoksunlukla arttığı da bildirilmektedir (De Witte ve ark. 2003). Bu olay bir tür tutuşma (kindling) gibi görülebilir. Bu tutuşma olayının GABA_A α4 alt biriminde zamanla oluşan değişikliklerle ilişkili olduğu ileri sürülür (Mahmoudi ve ark. 1997).

Baklofen gibi GABA_B reseptör agonistlerinin, ya da tiagabin gibi GABA geri alım pompası basıklayıcılarının da yoksunluk belirtilerini azaltıyor olması, yoksunlukta GABA_A reseptörleri dışındaki başka yollarla da GABA işlev bozukluğunun oluşabileceğini düşündürmektedir (Malcolm 2003). GABA, GABA_B reseptörleri aracılığıyla dopaminerjik ve glutamaterjik nöronları baskılar. Baklofen bu yolla DA ve glutamat salınımını basıklayarak yoksunluk belirtilerini azaltıyor olabilir. Ayrıca DA alkolün ödüllendirici etkisinde önemli bir nörotransmitter olduğu için, baklofen aynı yoldan alkol bağımlılığının tedavisinde de umut vaat eden bir ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır (Malcolm 2003). GABA benzeri olan gama-hidroksi bütirik asitin de alkol yoksunluğu belirtilerini ileri düzeyde azalttığı bildirilmiştir (Korninger ve ark. 2003).

Alkol yoksunluğundaki GABA işlevi azalması ile glutamat etkinliğinin artışı aslında birbirleriyle ilişkili olan olaylardır. Çünkü GABA'erjik nöronlar glutamat reseptörleri içerirler ve özellikle NMDA reseptörleriyle ilişkili glutamaterjik nöronlar da glutamat salıverilmesini kontrol eden presinaptik GABA_B reseptörleri vasıtasıyla GABA'erjik etkiye maruz kalırlar (Fadda ve Rossetti 1998).

Son yıllarda alkolün akut GABA'erjik etkilerinin ve yoksunlukta görülen bazı belirtilerin nörosteroidler aracılığıyla ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (Khisti ve ark. 2002, Kartalcı ve Eşel 2004, Finn ve ark. 2004). Etanolün hipnotik ve anksiyolitik etkileri gibi bazı davranışsal etkilerini 3α, 5α-tetrahidro progesteron (yani allopregnanolon) ve 3α, 5α tetrahidro DOC gibi nörosteroidlerin GABA'erjik etkileri sonucunda yaptığı, alkolün akut alımının bu maddelerin plazma dü-

zeylerini artırdığı, alkol yoksunluğunda ise allopregnanolonun azaldığı ve bunun yoksunluk döneminde görülen depresyonla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Morrow ve ark. 2001, Khisti ve ark. 2002). Bu nedenle alkol yoksunluğunun tedavisinde allopregnanolon verilmesinin uygun olabileceği düşünülmektedir ve hayvanlarda olumlu sonuçlar da alınmıştır (Morrow ve ark. 2001). Alkol yoksunluğunun bazı belirtileri pregnan nörosteroidlerine beynin duyarlılığının değişmesi ya da bunların sentezinin değişmesine bağlı olabilir. Bu nedenle nörosteroid sentezi alkolicizmin tedavisinde hedef alınması gereken yeni bir yer olabilir (Finn ve ark. 2004).

Glutamat sistemi

Glutamat beynin asıl uyarıcı nörotransmitteridir. Glutamat reseptörlerinin glutamat tarafından uyarılması sonucunda hemen bütün nöronlar depolarize olurlar. Glutamat reseptörleri başlıca iki büyük sınıfa ayrılır: Metabotropik ve iyonotropik reseptörler. Metabotropik reseptörler G proteinleri aracılığı ile hücre içi ikincil habercilerle iş gören reseptörlerdir. İyonotropik reseptörler ise sodyum, kalsiyum (Ca) ve potasyum geçişinde hızlı değişimleri yöneten ligand kapılı iyon kanallarıdır. İyonotropik olanların alt tipleri N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleridir. NMDA reseptörleri hem hücre zarı potansiyeli hem de ligandın bağlanması olmak üzere iki bileşence kontrol edilir. AMPA ve kainat reseptörlerinden bazıları hücre içine Ca geçişine izin verirken, tüm NMDA reseptörleri Ca geçirgendir. Glutamat, bu şekilde öğrenme ve belleği sağlayan hücredeki uzun süreli değişikliklerle giden uyumsal süreçlerin başlatıcısı ve yürütücüsü gibi görünmektedir (Wirkner ve ark. 1999, Demirci ve Eşel 2004).

Glutamat sisteminin alkolün akut davranışsal etkileri, alkol bağımlılığının gelişmesi, alkol yoksunluk sendromu ve hatta alkol bağımlılığına ailesel yatkınlıkta rol oynadığı bilinmektedir (Krystal ve ark. 2003a). Alkolün kronik olarak alınması sonucunda gelişen tolerans, maddenin akut etkilerini azaltarak beyin homeostazisini sağlamaya yönelik nöroadaptif bir süreçten başka bir şey değildir. Etanolün beyindeki çeşitli nöronlarda NMDA reseptörleri üzerine baskılayıcı etkisi vardır (Faingold ve ark. 1998). Bu nedenle etanolün NMDA reseptörünün yaptığı hücre içi Ca artışını baskılaması beklenir. Gerçekten de, alkolün yaptığı

bu Ca azalması kortikal nöronlarda, serebellar granüler hücrelerde ve mezensefalik nöronlarda gösterilmiştir (Bhave ve Hoffman 1997). Ayrıca etanol hipokampal nöronlarda NMDA kanal işlevini baskılayarak belleğin hücrel karşılığı olarak kabul edilen uzun süreli potansiyasyonu (LTP) da baskılamaktadır (Schummers ve ark. 1997).

Buna karşın, etanolün NMDA reseptör kanalını tam olarak hangi bölgeden bloke ettiği bilinmemektedir. Magnezyumun NMDA reseptör kanalını voltaja bağlı olarak bir hızlı açık kanal blokajı yoluyla baskıladığı kabul edilir. MK-801 (dizosilpin), ketamin ve memantin gibi NMDA reseptör antagonistleri de benzer biçimde açık kanal blokörleridir. Etanol reseptörü bu yolla baskılıyor gibi görünmemektedir (Wirkner ve ark. 1999). Etanolün glutamat üzerine akut baskılayıcı etkisinin glisin ve protein kinaz C (PKC) inhibitörleri tarafından geriye döndürülebildiği bulunmuştur. Dolayısıyla etanolün NMDA reseptör işlevini baskılayıcı etkisi PKC'yi etkilemesi yoluyla olabilir (Faingold ve ark. 1998).

Etanolün kronik olarak alınması ise NMDA reseptör işlevlerinde bir artışa yol açmaktadır. Başka deyişle sürekli alkol alımı sonucunda bu reseptörlerde telafi edici bir uyum, yani yukarı-ayarlama (upregulation) olmaktadır (Faingold ve ark. 1998). Ancak sürekli alkol kullanımının yol açtığı bu işlev artışı, NMDA reseptörlerinin tümünde bir artış şeklinde değil, farklı NMDA reseptör alt birimlerinde farklı yukarı-ayarlama biçiminde oluyor gibi görünmektedir (Nagy ve ark. 2004).

Sürekli alkol alımının NMDA reseptörlerinin etkinliğini artırmasının bir başka yolu NMDA reseptörlerinin hücre içi habercilerle etkileşiminin artması olabilir. Örneğin nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin nöronal aktivasyonu Ca'a bağlıdır. Nitrik oksit (NO)'in NMDA reseptörlerinin fizyolojik ve patolojik etkileri için önemli bir aracı olduğu ileri sürülmektedir. Alkol yoksunluğunda artmış olan NMDA etkinliği ile ilişkili olarak NO da artmakta ve yoksunluğun yol açtığı eksitotoksiteye katkıda bulunduğu gibi, belki yoksunluğun bazı belirtilerine de yol açmakta olabilir. Hayvanlarda nöronal kültürlerin uzun süreli alkole maruz bırakılmaları sonucunda NMDA'ya bağlı NOS aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Chandler ve ark. 1997). Bunun kronik alkole bağlı uyumsal bir değişiklik olduğu, alkole bağlı bellek bozukluğunun nedeni olabileceği de öne sürülmektedir (Uzbay ve Oglesby 2001).

Akut alkol alımı yalnızca NMDA reseptörlerini değil, AMPA ve kainat reseptörleri gibi diğer glutamat reseptörlerini ve voltaj kapılı Ca kanallarını da baskılamaktadır. Dolayısıyla sürekli alkol alımıyla bunlarda da bir yukarı-ayarlama olmakta ve yoksunluktaki aşırı uyarılmışlık belirtilerinden NMDA dışı bu yollar da kısmen sorumlu olmaktadır (Carta ve ark. 2002).

Alkolün sürekli alımı NMDA ve kısmen NMDA dışı reseptör etkinliğini artırmasının yanı sıra presinaptik glutamat salınışını da artırıyor gibi görünmektedir. Nitekim alkol yoksunluğunda hücre dışı glutamat miktarının artmış olduğu bulunmuştur (Gonzales ve ark. 1996). Bunu belki NO'nun geriye haberci olarak presinaptik nörona giderek onu uyarması yoluyla yapıyor olabilir. Gerçekten de mikrodializ çalışmaları hayvanlarda etanol yoksunluğunda striatumda, nükleus akumbensta ve hipokampusta hücre dışı glutamatın arttığını göstermiş, insanlarda da BOS'ta uyarıcı nörotransmitterlerin arttığı bildirilmiştir (Tsai ve ark. 1998, Dahchour ve ark. 1998, Rossetti ve ark. 1999). Yine bu düşüncüyü destekler biçimde NOS baskılayıcılarının sıçanlarda alkol yoksunluğuna bağlı nöbetleri ve diğer belirtileri azalttığı, NO ön maddesi olan L-arginin verilmesinin ise bu belirtileri artırdığı bildirilmiştir (Uzbay ve ark. 1997, 2000, Gören ve ark. 2002). Böylece alkol yoksunluğunda glutamat salınışı ve NMDA reseptör duyarlılığının ve sayısının artışının birbirlerini arttırmasıyla bir ileri besleme zinciri gelişmektedir. Tüm bunlara bağlı olarak nöronlarda hem NMDA'ya bağlı katyonik akım (Grover ve ark. 1998), hem de hücre içi Ca artışı (Smothers ve ark. 1997) belirgin hale gelir. Etanolün sürekli alımının glutamat sistemi üzerindeki etkileri de bölgeye özel gibidir. Örneğin neokorteksteki NMDA reseptör artışı etanolün uzun dönemde oluşturduğu amneziyle, lokus seruleustaki artış ise yoksunluk belirtileriyle ilişkili olabilir (De Witte 2004).

Kronik alkol alımının sonucunda gelişen glutamat etkinliğinde artış biçimindeki bu nöroadaptasyon, alkol yoksunluğundaki aşırı uyarılma, anksiyete, epileptik nöbetler gibi belirtilerden sorumludur. Yoksunluktaki NMDA aşırı aktivitesine bağlı belirtilerin tirozin kinaz ve PKC hücre içi iletim yollarıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Li ve Kendig 2003).

NMDA reseptör aktivitesinin artışı yoksunluğun birçok önemli belirtisinden sorumlu olduğu için, yoksunluk döneminin tedavisinde NMDA re-

septör antagonistlerinin kullanılabileceği düşünülebilir (tablo 1). Gerçekten de bu ilaçların yoksunluktaki belirtilerin şiddetini azalttığı ve nöbetleri önlediği bildirilmiştir (Karcz-Kubicha ve Liljequist 1995, Bisaga ve Popik 2000, Nagy ve ark. 2004). Örneğin NMDA reseptör antagonisti MK-801 etanol yoksunluk nöbetlerini azaltır (Morgan ve ark. 1992).

Bunun dışında, alkolün NMDA reseptörlerinde yaptığı uyumsal artışın alkole karşı tolerans ve bağımlılığın gelişiminde ve alkolün ödüllendirici etkisinde de rolünün olduğu ileri sürüldüğü için, memantin ve akamprosat gibi NMDA reseptör antagonistlerinin ve lamotrijin gibi presinaptik glutamat salıverilmesi baskılayıcılarının alkol bağımlılığının tedavisinde ve yinelemelerin önlenmesinde de etkili olabilecekleri düşünülmektedir (Bisaga ve Popik 2000, Kotlinska 2001, Mason 2003, Nagy ve ark. 2004). Metabotropik glutamat reseptör antagonistlerinin de hayvanlarda alkol almayı azalttıkları bulgusu bunu destekler (Marcon ve ark. 2003). Çünkü glutamat antagonistleri yoksunluk ve geç yoksunluk dönemindeki fiziksel belirtileri azaltabilmelerinin yanı sıra, alkol alınmayan dönemlerdeki duygudurumu bozukluklarını düzeltebilmekte ve bu şekilde alkole aşermeyi azaltabilmektedirler.

Bütün bunların yanı sıra, glutamat reseptör sistemi bellek ve öğrenme işlevlerinde önemli olduğu için, alkol almanın pekiştirici etkileri ve çevreyle ilgili hatırlatıcıların öğrenilmesi (ya da koşullanması) yoluyla da alkol bağımlılığının yinelemelerinde önemli olabilir. Bu yüzden glutamat antagonistleri bu yolla da, yani alkole bağlı koşullanmayı engelleyerek de bağımlılık tedavisinde uygun seçenekler olabilir (Bisaga ve Popik 2000, Le ve Shaham 2002).

Kronik alkol alımıyla oluşan glutamat yukarı-ayarlamasının, yoksunluğun duyarlılaşması, yani geçirilen her yoksunluk dönemiyle birlikte yoksunluk belirtilerinin şiddetinin ve nöbet riskinin artması (bir tür tutuşma oluşması) durumunda da rolü var gibi görünmektedir (Gonzales ve ark. 2001, De Witte ve ark. 2003). Çünkü tekrarlayan yoksunluk dönemleriyle GABA_A reseptör işlevi gittikçe azalmakta, NMDA reseptör işlevi ise giderek artmaktadır. Nitekim, sıçanlarda yineleyen yoksunluk dönemleri sırasında glutamat ve aspartat gibi uyarıcı aminoasitlerin hipokampüste giderek arttığı bulunmuştur (Dahchour ve De Witte 2003). Dolayısıyla yoksunluğa bağlı nöroplastisiteyi (ya

da tutuşma oluşmasını) glutamat antagonistleri vererek önlemenin, doğrudan yoksunluk belirtilerini azaltmanın yanısıra, dolaylı yoldan alkol isteğini ve ilerideki yoksunlukların şiddetini azaltması gibi ek yararları da olacaktır (Anton 2001, Krystal ve ark. 2003b).

Alkole bağımlı kişiler uzamış yoksunluk dönemi (protracted abstinence) denen, akut yoksunluk döneminin bitmesinden sonra aylarca sürebilen, uyku bozukluğu, depresif duygulanım, enerji azlığı gibi belirtilerin görülebildiği bir dönem yaşarlar. Bu uzamış yoksunluk döneminin de nökslerde önemli olduğu bilinir (De Soto ve ark. 1985). Bu dönemde de glutamat aktivitesinin değişmiş olduğu bildirilmektedir (Krystal ve ark. 2003b). Uzun süreli alkol alımı ventral tegmental alandaki NMDA reseptör sayısını artırmaktadır. Bu mezolimbik DA yollarında aşırı uyarılmaya ve uzun dönemde de depolarizasyon blokajına neden olmaktadır. Bu nedenle, yoksunluk ve uzamış yoksunlukta aşırı glutamat etkinliği, her yoksunlukta artan biçimde DA salınışının azalmasına neden oluyor, bu da bu dönemlerdeki depresyona katkı sağlıyor olabilir (Fadda ve Rossetti 1998).

NMDA reseptörlerinin alkolizme yatkınlığın gelişmesinde de önemli olabileceği, alkol bağımlısı aileden gelen bireylerin ketamin gibi glutamat antagonistlerine azalmış cevap verdikleri bildirilmiştir (Krystal ve ark. 2003b). Yani alkol bağımlılarındaki glutamat reseptör değişiklikleri kendilerinin yatkınlık etkenleri olarak doğuştan getirdikleri özelliklerle, sonradan sürekli alkol almaya bağlı gelişen değişikliklerin bir kombinasyonu olabilir (Krystal ve ark. 2003a).

Alkolün sürekli alımının beyin bazı bölgelelerinde dejeneratif değişikliklere yol açtığı bilinir. Genel olarak, sürekli alınan alkol diensefalon, medial temporal lob yapıları, bazal ön beyin, neokortikal yapılar ve serebellumda dejenerasyona neden olur. Kronik alkol alımının sonucunda gelişen glutamat etkinliğinde artış biçimindeki nöroadaptasyon, alkol yoksunluğundaki belirtilerin yanı sıra, bu yoksunluk dönemlerinin sonucunda gelişen nörodejenerasyondan da sorumlu gibi görülmektedir (Wirkner ve ark. 1999, Dahchour ve De Witte 2003). Yoksunluk dönemlerinde BOS uyarıcı nörotransmitterleriyle birlikte oksidatif stresin göstergeleri olan süperoksit dismutaz, lipid hidroperoksitaz gibi belirleyicilerin de arttığı, bunun da yoksunluğa bağlı nörotoksositeye yol açtığı bildirilmiştir (Tsai ve ark. 1998, Thomas ve Morri-

sett 2000, De Witte ve ark. 2003). Bu nörodejenerasyonun alkolün sürekli alınmasından çok alkol yoksunluklarına bağlı olduğu, bunda da esas rolü glutamat sisteminin oynadığı ileri sürülmektedir (Lundqvist ve ark. 1995). Yoksunluğa bağlı nörotoksosite için NMDA reseptör işlevinin artmasının olmazsa olmaz bir koşul olduğu ve nörotoksitenin daha çok yoksunluğun ilk günlerinde olduğu bildirilmektedir (Thomas ve Morrisett 2000, Nagy ve ark. 2003). Dolayısıyla NMDA antagonistleri alkol yoksunluğuna bağlı nörodejenerasyonu da engelleyebilir.

Bunların dışında, glutamat sisteminin deprivasyon fenomeni denen, hayvanlarda ve sosyal içici insanlarda gösterilmiş olan alkolü bırakma dönemlerinden sonra daha fazla alkol tüketerek dönüş yapma olayında da rolü olabilir. Akamprosat ve diğer bazı NMDA antagonistlerinin bu alkol deprivasyon etkisini azalttığı bildirilmiştir (Le ve Shaham 2002). Ayrıca, glutamat reseptör antagonistleri alkolün hatırlatıcılarına bağlı alkole dönüş olayını (cue-induced reinstatement) da azaltmaktadır (Backstrom ve Hyttia 2004). Bu nedenle bu tür ilaçların yinelemeleri önlemede bu yollarla da faydaları olabilir.

Voltaj kapılı Ca kanalları

Alkolün yalnızca NMDA'ya bağlı Ca iletimini değil, aynı zamanda voltaj kapılı (L-tipi) Ca kanallarını da etkilediği bilinmektedir. Akut alkol alımı IC'deki voltaj kapılı Ca kanallarındaki akışı baskılar ve kronik alkol alımı bu kanallarda yukarı-ayarlamaya yol açabilir (N'Gouemo ve Morad 2003). Bu nedenle yoksunluk dönemlerinde bu kanallardaki Ca akımı da artmakta, bu da NMDA'yla ilişkili aşırı uyarılmanın, epileptik nöbetlerin ve hücre hasarının daha da artmasına yol açmaktadır (Nutt 1999, N'Gouemo ve Morad 2003). Dolayısıyla alkol yoksunluk sendromunun tedavisinde ve yoksunlukların duyarlılaşmasının önlenmesinde Ca kanal baskılayıcılarının da yararlı olabileceği düşünülebilir (Tablo 1) (Veatch ve Gonzales 2000, Uzbay 2004).

Norepinefrin sistemi

Alkol yoksunluğunda artmış uyarılmışlığın bir nedeni de NE aktivitesinin artışıdır. Alkol erken yoksunluk döneminde NE aşırı işlevi olduğu (Linnola 1988), uzun süredir alkolü bırakmış kişilerde ise aksine azalmış adrenerjik etkinliğin olduğu bildirilmiştir (Borg ve ark. 1983). Daha yeni çalışmalarda alkol yoksunluğunun ilk birkaç gününde

plazma ve BOS NE düzeyinin artmış olduğu ancak ilerleyen haftalarda normal düzeye indiği görülmüştür (Kovacs ve ark. 2002, Patkar ve ark. 2003). Alkolü kestikten bir ay sonra BOS 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyinin azalmış olması, DA'ı NE'e çeviren DA beta-hidroksilaz enziminin plazmada azalmış olması bulguları (Heinz ve ark. 1999, Köhnke ve ark. 2002) erken yoksunluk dönemi geçtikten sonra NE aktivitesinin giderek azaldığını göstermektedir. Bunun azalmış postsinaptik NE reseptör duyarlılığına bağlı olabileceği öne sürülür (Krystal ve ark. 1996). Uzun yoksunluk dönemindeki bu azalmış NE etkinliği, alkol bağımlılarında bu dönemde sık görülen depresyon ve belki de yinelemelerle ilişkili olabilir (Heinz ve ark. 1999).

Alkol erken yoksunluk dönemindeki NE aktivitesinin artışı, GABA işlevi azalması ve glutamat işlevi artışı ile paralel seyreder ve belki de onların bir sonucudur. Beyindeki NE aktivitesinin artışının yanısıra bunun çevre organlardaki yansımaları olarak yoksunlukta sempatik etkinlik artar ve çarpıntı, hipertansiyon, terleme ve tremor gibi bulgular ortaya çıkar. Bu NE işlev artışının nedeni NE nöronlarının artmış glutamat tarafından aşırı uyarılması ve presinaptik α_2 -adrenoseptör işlevindeki azalmaya bağlı olarak NE otoinhibisyonunun kaybı olabilir (Nutt 1999). Nöroendokrinolojik çalışmalarda yoksunlukta klonidine azalmış büyüme hormonu (GH) yanıtı alınması, sözü edilen presinaptik α_2 reseptörlerinde aşağı-ayarlamaların olduğu düşüncesini doğrulamaktadır (De Witte ve ark. 2003).

Adenozin

Adenozin, beyinde bulunan ve daha çok GABA gibi baskılayıcı ve anksiyolitik etki gösteren pürin yapısında bir nörotransmitterdir. Üç reseptörü vardır: A_1 , A_2 ve A_3 . Bunların hepsi de G proteinine bağlı iş gören reseptörlerdir. Akut alkol alımı adenozin taşıyıcı pompasını baskılayarak adenozin geri alımını azaltır ve hücre dışı adenozin miktarını artırır (Kaplan ve ark. 1999). Alkole bağlı atak-

si gibi belirtilerin adenozin artışı nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Nükleus akumbensteki bazı DA nöronlarının D_2 ve A_2 reseptörlerini aynı anda içerdiği ve bu iki reseptörün sinerjistik çalıştığı gösterilmiştir. Alkole bağlı adenozin artışı A_2 reseptörlerinin aktive olmasına, dolayısıyla sırasıyla Gs proteini, cAMP ve PKA'nın aktive olmasına, sonuçta cAMP'ye bağlı gen ifadesinin artışına yol açar. Nükleus akumbensteki aynı nöronlarda D_2 ve A_2 reseptörlerinin bulunması, hücrenin alkolün etkilerine daha duyarlı olmasına neden oluyor olabilir (Mailliard ve Diamond 2004). Dolayısıyla alkol bağımlılığının tedavisinde ve yinelemelerin önlenmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin yeri olabilir.

Kronik alkol kullanımı ise A_2 reseptörlerinde aşağı-ayarlamaya neden olarak cAMP üretimini azaltır (Kaplan ve ark. 1999). Alkol yoksunluğunda adenozin miktarı azalmaktadır ve bu, yoksunlukta nöbetlerle ve uyku bozukluğu ile ilişkili olabilir (Landolt ve Gillin 2001, De Witte ve ark. 2003).

SONUÇ

Alkol yoksunluk sendromu beyin uzun süredir alınmakta olan alkole uyum sağlamasına bağlı olarak gelişen, birçok nörotransmitter, nöropeptid ve hormon sisteminde değişikliklerle giden bir tablodur. Alkol yoksunluk döneminde beyin başta GABA ve glutamat olmak üzere birçok baskılayıcı ve uyarıcı nörotransmitter sistemlerinde birbirleriyle ve diğer nörotransmitter ve nöropeptid sistemleriyle çok karmaşık biçimde ilişkili değişiklikler olmakta ve bunun sonucunda artmış uyarılmışlık, anksiyete, otonomik aşırı aktivite bulguları, uyku bozuklukları, depresif duygu durumu ve epileptik nöbetler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle alkol yoksunluğunda da diğer birçok psikiyatrik hastalıktaki gibi birçok nörotransmitter sistemine etkili olabilecek çeşitli ilaçların aynı anda verilmesi gerekli gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Anton RF (2001) Pharmacologic approaches to the management of alcoholism. *J Clin Psychiatry*, 62 (suppl 20): 11-17.
- Backstrom P, Hyttia P (2004) Ionotropic glutamate receptor antagonists modulate cue-induced reinstatement of ethanol-seeking behavior. *Alcohol Clin Exp Res*, 28: 558-565.
- Bhave SV, Hoffman PL (1997) Ethanol promotes apoptosis in cerebellar granule cells by inhibiting the trophic effect of NMDA. *J Neurochem*, 68: 578-586.

Bisaga A, Popik P (2000) In search of a new pharmacological treatment for drug and alcohol addiction: N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Drug Alcohol Depend*, 59: 1-15.

Borg S, Czamecka A, Kvande ve ark. (1983) Clinical conditions and concentrations of MOPEG in the cerebrospinal fluid and urine of male alcoholic patients during withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*, 7: 411-415.

Cagetti E, Liang J, Spigelman I ve ark. (2003) Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition,

reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABA_A receptors. *Mol Pharmacol*, 63: 53-64.

Carta M, Olivera DS, Dettmer TS ve ark. (2002) Ethanol withdrawal upregulates kainite receptors in cultured rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 327: 128-132.

Chandler LJ, Sutton G, Norwood D ve ark. (1997) Chronic ethanol increases N-methyl-D-aspartate-stimulated nitric oxide formation but not receptor density in cultured cortical neurons. *Mol Pharmacol*, 51: 733-740.

Dahchour A, De Witte P (2003) Excitatory and inhibitory amino acid changes during repeated episodes of ethanol withdrawal: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol*, 459: 171-178.

Dahchour A, De Witte P, Bolo N ve ark. (1998) Central effects of acamprosate: part 1. Acamprosate blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate in ethanol-withdrawn rats. *Psychiatry Res*, 82: 107-114.

De Soto CB, O'Donnell WE, Allred LJ ve ark. (1985) Symptomatology in alcoholics at various stages of abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*, 9: 505-512.

De Witte Ph, Pinto E, Ansseau M ve ark. (2003) Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev*, 27: 189-197.

De Witte P (2004) Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol. *Addict Behav*, 29: 1325-1339.

Demirci S, Eşel E (2004) Öğrenme ve hafızanın hücresel düzenekleri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* (baskıda).

Eşel E (2003) Alkol bağımlılığına yatkınlığın biyolojik belirleyicileri. *Türk Psikiyatri Derg*, 14: 60-71.

Fadda F, Rossetti ZL (1998) Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, 56: 385-431.

Faingold C, Li Y, Evans MS (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: 287-295.

Faingold CL, N'Gouemo P, Riaz A (1998) Ethanol and neurotransmitter interactions – from molecular to integrative effects. *Prog Neurobiol*, 55: 509-535.

Finn DA, Ford MM, Wiren KM ve ark. (2004) The role of pregnane neurosteroids in ethanol withdrawal: behavioral genetic approaches. *Pharmacol Ther*, 101: 91-112.

Gonzales LP, Veatch LM, Ticku MK ve ark. (2001) Alcohol withdrawal kindling: mechanisms and implications for treatment. *Alcohol Clin Exp Res*, 25 (suppl 5): 197S-201S.

Gonzales R, Bungay PM, Kilanmaa K ve ark. (1996) In vivo links between neurochemistry and behavioral effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*, 20 (suppl 8): 203A-209A.

Gören MZ, Aricioğlu-Kartal F, Yurdun T ve ark. (2002) Investigation of extracellular L-citrulline concentration in the striatum during alcohol withdrawal in rats. *Neurochem Res*, 26: 1327-1333.

Grover CA, Wallace KA, Lindberg SA ve ark. (1998) Ethanol inhibition of NMDA currents in acutely dissociated medial septum/diagonal band neurons from ethanol dependent rats. *Brain Res*, 782: 43-52.

Heinz A, Weingartner H, George D ve ark. (1999) Severity of depression in abstinent alcoholics is associated with monoamine metabolites and dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations. *Psychiatry Res*, 89: 97-106.

Jung ME, Wallis CJ, Gatch MB ve ark. (2000) Abecarnil and alprazolam reverse anxiety-like behaviors induced by ethanol withdrawal. *Alcohol*, 21:161-168.

Kaplan GB, Bharmal NH, Leite-Morris KA ve ark. (1999) Role of adenosine A₁ and A₂ receptors in the alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol*, 19: 157-162.

Karcz-Kubicha M, Liljequist S (1995) Effects of post-ethanol administration of NMDA and non-NMDA receptor antagonists on the development of ethanol tolerance in C57B1 mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 120: 49-56.

Kartalçı Ş, Eşel E (2004) Nörosteroidler: psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14: 38-49.

Khisti RT, Penland SN, VanDoren MJ ve ark. (2002) GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions. *World J Biol Psychiatry*, 3: 87-95.

Köhnke MD, Zabetian CP, Anderson GM ve ark. (2002) A genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function. *Biol Psychiatry*, 52: 1151-1158.

Koob GF (2003) Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res*, 27: 232-243.

Korninger C, Roller RE, Lesch OM (2003) Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol withdrawal syndrome in patients admitted to hospital. *Acta Med Austriaca*, 30: 83-86.

Kotlinska J (2001) NMDA antagonists inhibit the development of ethanol dependence in rats. *Pol J Pharmacol*, 53 : 47-50.

Kovacs GL, Soroncz M, Tegyei I (2002) Plasma catecholamines in ethanol tolerance and withdrawal in mice. *Eur J Pharmacol*, 448: 151-156.

Krystal JH, Petrakis IL, Krupitsky E ve ark. (2003b) NMDA receptor antagonism and the ethanol intoxication signal: from alcoholism risk to pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci*, 1003: 176-184.

Krystal JH, Petrakis IL, Mason G ve ark. (2003a) N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward, dependence, treatment, and vulnerability. *Pharmacol Ther*, 99: 79-94.

Krystal JH, Webb E, Cooney NL ve ark. (1996) Serotonergic and noradrenergic dysregulation in alcoholism: m-chlorophenylpiperazine and yohimbine effects in recently detoxified alcoholics and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 153: 83-92.

Landolt HP, Gillin JC (2001) Sleep abnormalities during abstinence in alcohol-dependent patients. Aetiology and management. *CNS Drugs*, 15: 413-425.

Le AD, Shaham Y (2002) Neurobiology of relapse to alcohol in rats. *Pharmacol Ther*, 94: 137-156.

Li HF, Kendig JJ (2003) Ethanol withdrawal hyper-responsiveness mediated by NMDA receptors in spinal cord motor neurons. *Br J Pharmacol*, 139: 73-80.

Lingford-Hughes AR, Acton PD, Gacinovic S ve ark. (1998) Reduced levels of GABA-benzodiazepine receptor in alcohol dependency in the absence of grey matter atrophy. *Br J Psychiatry*, 173: 116-122.

Lingford-Hughes AR, Davies SJ, McIver S ve ark. (2003) Addiction. *Br Med Bull*, 65: 209-222.

Linnoila M (1988) Neurotransmitters and alcoholism: methodological issues. *Adv Alcohol Subst Abuse*, 7: 17-24.

Lundqvist C, Alling C, Knott R ve ark. (1995) Intermittent ethanol exposure of adult rats: hippocampal cell loss after one month of treatment. *Alcohol Alcohol*, 30: 737-748.

Mahmoudi M, Kang MH, Tillakaratne N ve ark. (1997) Chronic intermittent ethanol treatment in rats increases GABA (A) receptor alpha4-subunit expression: possible relevance to alcohol dependence. *J Neurochem*, 68:2485-2492.

Mailliard WS, Diamond I (2004) Recent advances in the neurobiology of alcoholism: the role of adenosine. *Pharmacol Ther*, 101: 39-46.

- Malcolm RJ (2003) GABA systems, benzodiazepines, and substance dependence. *J Clin Psychiatry*, 64 (suppl 3): 36-40.
- Marcon C, Andreoli M, Heidbreder CA (2003) Effect of antagonism at metabotropic glutamate mGlu5 receptors by MPEP on oral ethanol self-administration in the mouse. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13 (suppl 1): S23.
- Mason B (2003) Advanced treatment of alcohol and nicotine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13 (suppl 1): S12.
- McBride WJ, Le AD, Noronha A (2002) Central nervous system mechanisms in alcohol relapse. *Alcohol Clin Exp Res*, 26: 280-286.
- Morgan PF, Nadi NS, Karanian J ve ark. (1992) Mapping rat brain structures activated during ethanol withdrawal: role of glutamate and NMDA receptors. *Eur J Pharmacol*, 225: 217-223.
- Morrow AL, VanDoren MJ, Penland SN ve ark. (2001) The role of GABAergic neuroactive steroids in ethanol action, tolerance and dependence. *Brain Res Rev*, 37: 98-109.
- N'Gouemo P, Morad M (2003) Ethanol withdrawal seizure susceptibility is associated with upregulation of L- and P-type Ca² channel currents in rat inferior colliculus neurons. *Neuropharmacology*, 45: 429-437.
- Nagy J, Horvath C, Farkas S ve ark. (2004) NR2B subunit selective NMDA antagonists inhibit neurotoxic effect of alcohol-withdrawal in primary cultures of rat cortical neurones. *Neurochem Int*, 44: 17-23.
- Nagy J, Kolok S, Dezso P ve ark. (2003) Differential alterations in the expression of NMDA receptor subunits followings chronic ethanol treatment in primary cultures of rat cortical and hippocampal neurons. *Neurochem Int*, 42: 35-43.
- Nutt D (1999) Alcohol and the brain. *Br J Psychiatry*, 175: 114-119.
- Patkar AA, Gopalakrishnan R, Naik PC ve ark. (2003) Changes in plasma noradrenaline and serotonin levels and craving during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol*, 38: 224-231.
- Poldrugo F, Addolorato (1999) The role of γ -hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: from animal to clinical studies. *Alcohol Alcohol*, 34: 15-24.
- Rossetti ZL, Carboni S, Fadda F (1999) Glutamat-induced increase of extracellular glutamate through N-methyl-D-aspartate receptors in ethanol withdrawal. *Neuroscience*, 93: 1135-1140.
- Schummers J, Bentz S, Browning MD (1997) Ethanol's inhibition of LTP may not be mediated solely via direct effects on the NMDA receptor. *Alcohol Clin Exp Res*, 21: 404-408.
- Sherif FM, Tawai AM, Ahmed SS ve ark. (1997) Basic aspects of GABA-transmission in alcoholism, with particular reference to GABA-transaminase. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7: 1-7.
- Smothers CT, Mrotek JJ, Lovinger DM (1997) Chronic ethanol exposure leads to a selective enhancement of N-methyl-D-aspartate receptor function in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 283: 1214-1222.
- Thomas MP, Morrisett RA (2000) Dynamics of NMDAR-mediated neurotoxicity during chronic ethanol exposure and withdrawal. *Neuropharmacology*, 39: 218-226.
- Tsai GE, Ragan P, Chang R ve ark. (1998) Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry*, 155: 726-732.
- Uzbay İT (2004) Alkol ve madde bağımlılığı nörobiyolojisine giriş. 1. Ulusal Alkol ve Madde Bağımlılığı Kongresi kitabı, 2004 Mart 10-14; Antalya, 24-28.
- Uzbay IT, Erden BF, Tapanyigit EE ve ark. (1997) Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci*, 61: 2197-2209.
- Uzbay IT, Oglesby MW (2001) Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev*, 25: 43-52.
- Uzbay İT, Yeşilyurt Ö, Çelik T ve ark. (2000) Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behav Brain Res*, 107: 153-159.
- Veatch LM, Gonzales LP (2000) Nifedipine alleviates alterations in hippocampal kindling after repeated ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 484-491.
- Wirkner K, Poelchen W, Köles L ve ark. (1999) Ethanol-induced inhibition of NMDA receptor channels. *Neurochem Int*, 35: 153-162.

Şizofreni Dernekleri ruh hekimlerinin ilgi ve desteğini bekliyor

Şizofreni Gönüllüleri ve Dayanışma Derneği

Ethemefendi Cad. Fırın Sok., Can Apt. No: 5/5, Erenköy, İSTANBUL

Tel. 0216 363 77 26 • Faks. 0216 302 19 94

www.sizofrenigonulluleri.org

e-mail: bilgi@sizofrenigonulluleri.org

Şizofreni Dostları Derneği

Lamartin Cad., 23/4, Talimhane, Taksim, İSTANBUL

Tel. 0212 256 36 61 • Faks. 0212 256 53 91

Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Kuveyt Cad. (Güven Sokak) 7/18, Aşağıyabancı, ANKARA

Tel. 0312 466 54 66

İzmit Bizimbahçe Şizofreni Yakınları Dayanışma Derneği

Yenimahalle, KOCAELİ • Tel. 0262 226 69 54

Şizofreni Dayanışma Derneği

1469 Sok. Alsancak, Konak, İZMİR • Tel. 0232 465 05 15

Şizofreni Gönüllüleri Derneği

Ferhuniye Cad., No:1, KONYA • Tel. 0332 350 89 00

Şizofreni ile Yaşam Derneği

Tunca Mah. İzmir Cad. No: 172/2, Karaköy, Manisa

Tel: 0 236 239 64 71