

171858

DENEYSEL ALKOL YOKSUNLUK
SENDROMU ÜZERİNE
HYPERICUM PERFORATUM EKSTRESİNİN
ETKİSİ
Uzm. Ecz. İlke COŞKUN
DOKTORA TEZİ

T. C.
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Anabilim Dalı

DENEYSEL ALKOL YOKSUNLUK SENDROMU ÜZERİNE
HYPERICUM PERFORATUM EKSTRESİNİN ETKİSİ

Uzm. Ecz. İlke COŞKUN
DOKTORA TEZİ

Danışmanlar: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY

Şubat - 2005

Uzm. Ecz. İlke Coşkun'un " DENEYSEL ALKOL YOKSUNLUK SENDROMU ÜZERİNE *HYPERICUM PERFORATUM* EKSTRESİNİN ETKİSİ " başlıklı Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki, DOKTORA TEZİ 23.02.2005 tarihinde, jürimizce Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı – Soyadı	İmza
Üye (Birinci Danışman)	: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK	
Üye (İkinci Danışman)	: Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY	
Üye	: Prof. Dr. Kevser EROL	
Üye	: Prof. Dr. Süleyman AYDIN	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Bülent ERGÜN	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 14.02.2005 tarih ve 07/1 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

ÖZET

Doktora Tezi

DENEYSEL ALKOL YOKSUNLUK SENDROMU ÜZERİNE *HYPERICUM PERFORATUM* EKSTRESİNİN ETKİSİ

İlke COŞKUN

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışmanlar: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY

2005

Bu tez çalışmasında, “sıvı diyet tekniği” yoluyla 21 gün boyunca kronik alkol verilerek alkole bağımlı yapılan sıçanlarda alkolün ani kesilmesi ile oluşturulan “deneysel alkol yoksunluk sendromu” üzerine *Hypericum perforatum* ekstresi (Hpe)’nin etkileri incelenmiştir. Çalışmada sıçanların günlük ortalama alkol tüketimi $12.38 \pm 0.30 - 16.04 \pm 0.32$ g/kg/gün (ortalama \pm OSH; n=40) arasında gerçekleşmiştir. Alkol almayan sıçanlara izokalorik alkolüz sıvı diyet verilmiştir. Alkol alan ve almayan gruplardaki sıçanların ağırlıklarında başlangıç değerlerine göre bir azalma gözlenmemiştir. Ön çalışma kapsamında naive (herhangi bir uygulama almayan) sıçanlar üzerinde *Hypericum perforatum* ekstresinin (25-400 mg/kg, i.p. doz aralığında) lokomotor aktivite ve motor koordinasyona etkileri, salin injeksiyonu yapılan kontrol grubu sıçanlara paralel olarak test edilmiştir. Böylece, sıçanlarda Hpe’nin motor koordinasyonu ve lokomotor aktiviteyi bozmayan dozları 25-200 mg/kg arasında saptanmıştır. Ön çalışmada saptanan Hpe dozları ve salin, yukarıda değinilen 21 günlük süreç sonunda alkol-bağımlısı durumuna gelmiş olan sıçanlara, alkol kesilmesini izleyen yoksunluk 2. saat ölçümlerinden 30 dakika önce ilk dozlar ve yoksunluk 6. saat ölçümlerinden yine 30 dakika önce (ilk dozdan 4 saat sonra ikinci doz) olmak üzere ikinci dozlar i.p. olarak uygulanmıştır. İlk injeksiyonlardan 30 dakika sonra başlamak üzere; alkol yoksunluğunun 2., 4., ve 6. saatlerindeki yoksunluk semptomları, bazı belirtiler için sayısal, bazıları için ise skor ölçütleri kullanılarak kaydedilmiş ve her bir grup için sayımla belirtilen verilerde “ortalama \pm OSH” olarak, skorlanmış verilerde “medyan” olarak ve deneklerde görülme oranı ile belirtilen verilerde ise “% oluş sıklığı” olarak kaydedilmiş ve istatistikleri gerçekleştirilmiştir. Bulgularımıza göre; (a) Hpe, tüm doz düzeylerinde, alkol yoksunluğunun 2. ve 6. saatindeki lokomotor hiperaktiviteyi alkolik kontrol grubuna göre belirgin şekilde ($p < 0.05$) azaltarak, alkol almamış kontrol grubu düzeylerine çekmiştir. (b) Çalışmada kullanılan tüm dozlarda, yoksunluğun 2. ve 6. saatlerindeki artmış stereotipik aktiviteyi alkolik kontrol grubuna göre belirgin şekilde

(p < 0.05) azaltmıştır. (c) Yoksunluk semptomlarından postür ve yürüme bozukluğu üzerine Hpe'nin hafifletici etkileri, yoksunluğun özellikle 4. saatinde belirgin olarak gerçekleşmiştir. Bu zamandaki ölçümlerde Hpe, postür bozukluğunu tüm doz düzeylerinde anlamlı şekilde (p < 0.05) azaltırken; yürüme bozukluğunu ise, 25, 50, 100 mg/kg dozlarında anlamlı şekilde (p < 0.05) azaltmıştır. Hem postür ve hem de yürüme bozukluğunu azaltıcı etkiler açısından özellikle 50 ve 100 mg/kg dozlarının etkinlikleri dikkat çekicidir. (d) Yoksunluk semptomlarından ajitasyon üzerine Hpe'nin olumlu ya da olumsuz olarak yorumlanabilecek istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisi oluşmamakla birlikte; yoksunluğun özellikle 4. saatinde 50 ve 100 mg/kg dozları ile oluşan, ajitasyonu azaltıcı yönde bir eğilimden söz etmek olasıdır. (e) Alkol yoksunluğundaki sıçanlarda gözlenen kuyruk sertliği üzerine Hpe dozları, her üç zamandaki ölçümlerde azaltıcı yönde bir eğilim sergilemiş olmakla birlikte, 100 mg/kg Hpe dozunun yoksunluğun 4. ve 6. saatlerinde anlamlı azaltıcı etkisi (p < 0.05) oluşmuştur. (f) Alkol yoksunluğundaki sıçanlarda oluşan "ıslak köpek silkinmesi" (wet dog shake) ve katatoni üzerine Hpe'nin anlamlı bir etkisi saptanamamıştır (g) Tremor % sıklığı üzerine de Hpe'nin tüm dozlarının tüm zamanlardaki değerlendirmelerde oluşan etkilerinin, tremorları azaltıcı yönde eğilimleri bulunmasına karşın; bu azalmalardan, yoksunluğun 4. saatindeki 50 ile 100 mg/kg Hpe dozlarıyla oluşan azalmalar istatistiksel olarak anlamlı (p < 0.05) bulunmuştur. (h) Alkol yoksunluk sendromunun 6. saatinde zil sesi ile indüklenen odijojenik tutarıkların % sıklığı üzerine Hpe 100 mg/kg dozunda istatistiksel olarak anlamlı azalma (p < 0.05) oluşturmuştur. 25 ve 50 mg/kg Hpe dozlarının nöbet sıklığını azaltma eğilimleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, bu dozlar, tutarıkların latent sürelerinde anlamlı (p < 0.05) uzamalara neden olmuştur. Bulgularımıza dayanarak, çalışmamız kapsamındaki alkol yoksunluk sendromunun belirtileri üzerine, kullandığımız Hpe dozlarından hiç birinin öncelikle, olumsuz yani semptomları daha kötü duruma getiren herhangi bir etkisinin olmadığı ve genel olarak Hpe'nin bu doz düzeylerinde alkol yoksunluk sendromunun bir çok önemli semptomunu hafifletici yönde belirgin etkiler oluşturduğu söylenebilir. Sonuç olarak; Türkiye'de yetişen *Hypericum perforatum* bitkisinden elde edilen ve bu çalışmada kullanılan ekstrenin özellikle 100 mg/kg'lık i.p. dozunun, modelimizdeki yoksunluk sendromunu hafifletici etkisi ortaya konmuş olup, alkol yoksunluk sendromu tedavisinde Hpe'nin terapötik bir etkiye sahip olabileceği ileri sürülebilir.

Anahtar kelimeler: Alkol, Alkol Yoksunluk Sendromu, *Hypericum perforatum*, Sıçan

ABSTRACT

Doctorate Thesis

EFFECTS of *HYPERICUM PERFORATUM* EXTRACT on the EXPERIMENTAL ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

İlke COŞKUN

Anadolu University

Institute of Health Sciences

Department of Pharmacology

Supervisors: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY

In this thesis study, the effect of *Hypericum perforatum* extract (Hpe) on experimental withdrawal syndrome induced in alcohol addicted rats by a sudden cease of alcohol administration following its regular application throughout 21 days was investigated. The mean amount of alcohol consumption by rats is $12.38 \pm 0.30 - 16.04 \pm 0.32$ g/kg/day (mean \pm SEM; n=40). The rats which do not receive alcohol were given an isocaloric liquid diet without alcohol. No weight loss in rats with alcoholic and alcohol-free diets was observed in pre-post treatment comparison. As a part of pre-test, the effect of *Hypericum perforatum* extract (25-400 mg/kg, i.p. dose interval) on locomotor activity and motor coordination of naive rats was compared against the control group rats which were injected saline. Thus, the ineffective dose interval of Hpe on locomotor activity and motor coordination was found to be 25-200 mg/kg. The pre-tested Hpe doses and saline were given to rats which were made alcohol-addicted in 21 days of regular alcohol application. The first doses were intraperitoneally injected to the rats 30 minutes before the 2nd hour assessment of alcohol withdrawal symptoms. The second doses were intraperitoneally applied right 30 minutes before the 6th hour assessment of withdrawal symptoms. This means, the first and second doses followed with a 4 hour interval in-between. The withdrawal symptoms started after 30 minutes of first injections and they were assessed in the 2nd, 4th and 6th hours of alcohol withdrawal. Data for different signs values were gathered and for numeric data "mean", for scored data "median" and for incidence level "incidence percentage" values were calculated. The results showed that (a) Hpe administration at the 2nd hour and 6th hour at all doses reduced the locomotor hyperactivity significantly ($p < 0.05$) compared with the alcoholic control group, and pulled it down to the same level as the control group which did not receive any alcohol. (b) The stereotypic activity at the 2nd and 6th hours of withdrawal was reduced significantly ($p < 0.05$) when compared with the alcoholic group (c) The posture and walking abnormality was affected seriously from the alleviating influence of Hpe, especially at the 4th hour. At 4th hour assessments, the posture abnormality was decreased significantly ($p < 0.05$) at all doses of Hpe. The walking abnormality was decreased significantly ($p < 0.05$) at the 25, 50, 100 mg/kg doses. The alleviating effects of 50 and 100 mg/kg doses on posture and walking abnormality was particularly meaningful (d) Though it has an alleviating effect at 50 and 100 mg/kg doses, the effect of Hpe on agitation was not found to be statistically significant (e) The tail stiffness symptom was reduced by Hpe administration at all time points; particularly at the 4th and 6th hour, 100 mg/kg Hpe was significantly ($p < 0.05$) effective (f) Wet-dog-shake and catatonia symptoms were not found to be significantly influenced by Hpe (g) The frequency percentage of tremors was reduced by Hpe, especially at the 4th hour of withdrawal, 50 and 100 mg/kg Hpe administration significantly ($p < 0.05$) decreased the tremors (h) The frequency percentage of audiogenic seizures induced via bell voice at the 6th hour of withdrawal was significantly ($p < 0.05$) reduced by 100 mg/kg Hpe administration. Although the tendency of 25 and 50 mg/kg Hpe to decrease seizures frequency was not statistically significant, these doses had significant ($p < 0.05$) effect on increasing the latency of seizures. As a result, the findings unveiled that Hpe doses used in this study do not deteriorate the symptoms of alcohol withdrawal; instead, these doses alleviated a number of major withdrawal symptoms. This means, the extract of the plant *Hypericum perforatum* domestic to Turkey, alleviated the withdrawal syndrome particularly at 100 mg/kg i.p dose in this model. Therefore, Hpe could be claimed to have therapeutic effects on the treatment of alcohol withdrawal syndrome.

Key words: Alcohol, Alcohol Withdrawal Syndrome, *Hypericum perforatum*, Rat

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

“Merak”, “gerçeğe ulaşma tutkusu”ndan başka bir şey değildir.

Bilimsel “erek” ve “erinç”; dürüstlük, mantık, bilgi, içgörü, öngörü vizyonu ile birlikte, önyargısız yaklaşım tarzı, bilimsel analiz, sentez, değerlendirme yetisi, bilimsel felsefe ve idealizmin, özveri ve kararlılığın toplam gücüdür.

“Farmakoloji Bilim Dalı’nda doktora derecesine ulaşma” idealimi gerçekleştirmiş bulunmaktayım.

Bu süreçte edindiğim bilimsel deneyimler ve bilgi, bundan sonraki yaşantımda etkin şekilde kullanarak, insanlığa katkısı olabilecek bilimsel araştırmalar ile bilgi üretmeye devam etmemde, “özellikle psikofarmakoloji” alanında daha da derinleşmemde özel olarak faydalanacağım değerli bir birikim şeklinde kişiliğimde yer almış bulunmaktadır.

Çalışmamın deneysel kısımlarının gerçekleştirilmesi için desteklerini esirgemeyen Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı’na ve Dekanlığı’na,

İdealime ulaşmamda ve bu bağlamda “nitelikli ve tutkulu biliminsanı” olarak yetişme sürecimde, bilimsel coşkumda, araştırma merakımda, saygıdeğer bilimsel yaklaşımları, bilgi ve deneyimlerinden güç aldığım ve almaya devam edeceğim biliminsanları, danışman hocalarım;

“Sayın Prof. Dr. Yusuf Öztürk’e ve Sayın Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay’a”,

Değerli emekleri ve bilimsel yaklaşımlarından yararlandığım ve araştırmamıza konu olan ilacımızın uzun ve sabırlı bir analiz çalışması ile elde edilmesini gerçekleştiren Sayın Yrd. Doç. Dr. Nilgün Öztürk’e,

Bu tutkulu doktora eğitimim sürecinde derin ve değerli bilgileri, tarafsız yaklaşımları ile tutkulu biliminsanı yetiştirmedeki emeklerinden yararlandığım Hocam Sayın Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp’e,

Nitelikli biliminsanı olarak yetişen ve deneysel çalışmalarına değerli bilgileri ve emekleri ile katkıda bulunan Sayın Dr. Hakan Kayır’a,

Deneysel alkol bağımlılığı oluşturma sürecindeki sıvı diyet tekniği uygulama aşamasında katkısından dolayı Sayın Selami Alan’a,

Biliminsanı olmak yolundaki tutkumu ve beni anlayarak saygı ve sevgi duyan; yer yer oluşan özellikle kritik engelleri aşmadaki kararlılığımı anlayarak desteklerini benden esirgemeyen aileme,

Eğitim – Öğretim alanına ilk adımı attığım günlerden başlayarak, eğitim-bilgi ve insanlığın önemi konusunda değerli tutumları ve idealist yaklaşımlarından örnek aldığım, Sayın Emekli İlkokul Öğretmenim İbrahim Uzel'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Alkol (Etil Alkol)	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Alkol (Etil Alkol) ’ün Farmakokinetiği	1
1.1.3. Alkol (Etil Alkol) ’ün Farmakolojisi	2
1.1.4. Alkol (Etil Alkol) ile İlişkili Nöronal Etki Mekanizmaları	6
1.2. Alkol Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığı	9
1.2.1. Tanımı	9
1.2.2. Psikososyal Yönü	9
1.2.3. Türkiye’de Alkol Bağımlılığı	10
1.2.4. Alkol Bağımlılığının Özellikleri	11

1.3.	Alkol Bağımlılığının Tedavisi	14
1.4.	Alkol Bağımlılığı ve Depresyon	18
1.5.	Alkol Bağımlılığının Tedavisinde Antidepresanların Yeri	19
1.6.	Alkolik Hayvan Modelleri ve Deneysel Alkol Yoksunluğu Sendromu	20
1.6.1.	Deney Hayvanlarında Alkol Bağımlılığı Oluşturulması Amacıyla Sıvı Diyet Tekniği Kullanımı	24
1.7.	<i>Hypericum perforatum</i> L.	26
1.7.1.	Genel Özellikleri ve Etnomedikal Kullanımı	26
1.7.2.	<i>Hypericum perforatum</i> Ekstresinin Antidepresan Etkisi ve Biyoaktif Bileşenleri ile İlişkili Genel Bilgi	28
1.7.3.	<i>Hypericum perforatum</i> Ekstrelerinin Standardizasyonu ve Etkileyen Faktörler	31
1.7.4.	Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri	32
1.7.4.1.	Farmakolojik Özellikleri	32
1.7.4.2.	Farmakokinetik Özellikleri	36
1.8.	Amaç	39
2.	MATERYAL VE YÖNTEM	40
2.1.	Materyal	40
2.1.1.	Laboratuvar	40
2.1.2.	Deney Hayvanları	40
2.1.3.	Kullanılan Maddeler	40
2.1.4.	Kullanılan Aletler	41
2.1.4.1.	Lokomotor Aktivite Cihazı	41
2.1.4.2.	Rotarod ve Akselerod Performans Test Cihazı	41

2.2. Yöntem	42
2.2.1. <i>Hypericum perforatum</i> Ekstresi Optimum Doz Aralığının Saptanması ve Dozların Seçimi Amacıyla Yapılan Ön Çalışmalar	42
2.2.2. Çalışmamızda Kullandığımız <i>Hypericum perforatum</i> Ekstresinin Optimum Dozları ve Uygulama Yolu	42
2.2.3. Sıçanlarda Alkol Bağımlılığı ve Alkol Yoksunluk Sendromu Oluşturulması ve <i>Hypericum perforatum</i> Ekstresinin Etkileri ile İlgili Çalışmalar	43
2.2.3.1. Sıçanlarda Alkol Bağımlılığı Oluşturma Prosedürü (Kronik Alkol Uygulanması)	43
2.2.3.2. Alkol Yoksunluk Sendromu Oluşturulması ve <i>Hypericum perforatum</i> Ekstresinin İnjesiyon Prosedürü	45
2.2.3.3. Alkol Yoksunluk Sendromunda Gözlenen Semptomların (Parametrelerin) Değerlendirilmesi ve Sendrom Üzerine İlacın Etkileri ile İlgili Prosedür	46
2.2.4. İstatistiksel Analiz	49
3. BULGULAR	51
3.1. Günlük Alkol Tüketimi ile Alkollü ve Alkolsüz Sıvı Diyetin Sıçanların Vücut Ağırlıklarına Etkileri	51
3.1.1. Günlük Alkol Tüketimi	51
3.1.2. Alkolsüz ve Alkol İçeren Sıvı Diyetin Sıçanların Vücut Ağırlıklarına Etkileri	52
3.2. <i>Hypericum perforatum</i> Ekstresinin Motor Etkinlikler Üzerine Etkileri	52

3.3. Alkol Yoksunluğu Belirtilerinin Zamana Göre Seyri ve Bu Parametreler	
zerine <i>Hypericum perforatum</i> Ekstresinin Etkileri	53
3.3.1. Toplam Lokomotor Aktivite	53
3.3.2. Stereotipik Aktivite	54
3.3.3. Postür Bozukluğu	55
3.3.4. Yürüme Bozukluğu	56
3.3.5. Ajitasyon	57
3.3.6. Kuyruk Sertliği	58
3.3.7. "Islak Köpek Silkinmesi"	59
3.3.8. Tremor	59
3.3.9. Katatoni	60
3.3.10. Tutarıklar (Odiyojenik Nöbet)	61
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	62
5. KAYNAKLAR	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

3.1.	Günlük alkol tüketimi	51
3.2.	Alkol yoksunluk sendromunun ilk 6 saatlik döneminde sıçanlarda gözlenen lokomotor hiperaktivite ve <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	53
3.3.	Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen stereotipik davranışların zamana göre seyri ve <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	54
3.4.	Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen postür bozukluğunun zamana göre seyri ve <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	55
3.5.	Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen yürüme bozukluğunun zamana göre seyri ve <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	56
3.6.	Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen ajitasyonun zamana göre seyri ve <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	57
3.7.	Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen kuyruk sertliğinin zamana göre seyri ve <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	58
3.8.	Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen “ıslak köpek silkinmesi” (IKS) davranışının zamana göre seyri ve <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

1.1.	Kan alkol konsantrasyonu (mg/100ml) ve etki	3
1.2.	Rodentlerde gözlenen alkol yoksunluk sendromu belirtileri	20
2.1.	“Kronik alkol” uygulanmasında kullanılan sıvı diyetin kompozisyonu	43
2.2.	Deney grupları ve aldıkları uygulamalar	45
3.1.	Alkol içermeyen ve alkol içeren sıvı diyet alan sıçanların, çalışma başlangıcı ve sonundaki vücut ağırlığı ortalama değerleri	52
3.2.	Alkol yoksunluk sendromu sırasında tremor gelişen denek oranının zamana göre seyri ve <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	60
3.3.	Alkol yoksunluk sendromu sırasında katatoni gelişen denek oranının zamana göre seyri ve <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	60
3.4.	Alkol yoksunluk sendromununun 6. saatinde odijojenik nöbet gelişen % denek oranı ve nöbet latensleri üzerine <i>Hypericum perforatum</i> ekstresinin etkileri	61

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropin
AIDS	: Acquired immune defficiency (Edinilmiş immün yetmezlik) sendromu
AMATEM	: Alkol Madde Araştırma ve Tedavi Merkezi
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
CRH	: Kortikotropin-salıverici hormon
DALYs	: Disability-adjusted life years
DDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
EAA	: Eksitatör amino asit
EKG	: Elektrokardiyogram
ESCOP	: European Scientific Cooperative on Phytotherapy
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GIS	: Gastrointestinal sistem
HIV	: Human immune defficiency virus (İnsan immün yetmezlik virusu)
HPA	: Hipotalamik-pitüviter-adrenal aksis
Hpe	: <i>Hypericum perforatum</i> ekstresi
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
IR	: Kızılötesi (infrared)
i.p.	: İntraperitoneal injeksiyon ile ilaç uygulama yolu
LMA	: Lokomotor aktivite
MAO	: Mono amin oksidaz
MED	: Minimal efektif doz (İstatistiksel olarak anlamlı en küçük doz)
MEOS	: Mikrozomal enzim okside edici sistem
NAD ⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotid

NADH	: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid
NADP ⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NIH	: The National Institutes of Health
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NPY	: Nöropeptid Y
OSH	: Ortalama değerin standart hatası
sGMP	: Siklik guanozin monofosfat
SNRI	: Seçici noradrenalin geri alım (reuptake) inhibitörü
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
USP	: United States Pharmacopeia
VTA	: Ventral tegmental alan
WHO (DSÖ)	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
YDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

1.1. Alkol (Etil Alkol)

1.1.1 Tarihçe

Alkolün etkileri ve kullanılmasına ilişkin ilk kaynaklar M.Ö. 3000-4000 yılları kadar öncesine dayanmaktadır. Eski Mısır, Mezopotamya, Yunan ve Roma uygarlıklarında hastalıkların tedavisi için reçete tabletlerine yazıldığı görülmektedir (Uzbay ve Kayaalp, 2002). Sekizbin yıl önce Mezopotamyalılar'ın arpayı ekmek yapmak için ilk ıslah etmesiyle bira yapımının başladığı; 6 bin yıl önce Sümerler'in, Godin tepelerinde -Batı İran ve Anadolu'da- bira ve şarap içtiği, Paleolitik çağda fermente edilmiş meyve, tahıl ve baldan alkol yapıldığı bildirilmektedir. Alkol sözcüğü Arapça kökenlidir. Distilasyonun M.S. 8. yüzyılda Arabistan'da başladığı bildirilmektedir (www.alkolmadde.com).

Alkol aşağıda bahsedilecek olan özellikle anksiyolitik ve öforizan etkileri nedeni ile çağlar boyunca insanlar tarafından kullanılmıştır. Belki de tarihte kullanılan ilk anksiyolitik olma özelliğine sahiptir. Aynı zamanda kötüye kullanılan ve bağımlılık yapan ilk madde de olabilir.

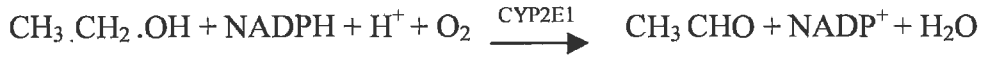
1.1.2. Alkol (Etil Alkol)'ün Farmakokinetiği

Ağız yolundan alınan alkol, mide-barsak kanalından pasif difüzyon ile hızlı bir şekilde ve tam olarak absorbe edilir. İyonize olmayan ve ufak molekül yapısına sahip ve sıvı olması nedeniyle absorpsiyon hızı yüksektir. İnce barsaktan olan absorpsiyon hızı, mideden olana göre daha fazladır. Alındıktan sonra beş dakika içinde kanda belirir. Maksimum kan konsantrasyonuna 40-60 dakikada erişir. Alkol vücutta bütün sıvı kompartmanlarına kolayca geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve yağ dokusunda toplanmaz.

Vücuda giren alkolün %98'i biyotransformasyon yoluyla elimine edilir. Geri kalanı, akciğerler, böbrekler ve ter bezleri tarafından uzaklaştırılır. Ekspirasyon havasındaki alkol konsantrasyonu, kan alkol konsantrasyonunu, gecikmeksizin ve düzenli bir oranda yansıtır. Alkolün biyotransformasyonunda birinci basamak, asetaldehide oksitlenmesidir ve sıfır derece kinetiğine göre gerçekleşir. Sözkonusu dönüşüm iki yolak üzerinden olur. Birinci yolak: Esas olarak karaciğer hücrelerinde bulunan sitozolik bir enzim olan "alkol dehidrojenaz" aracılığıyla gerçekleşir:



Mutat dozda alkol alındığında dönüşüm bu yolak üzerinden olur; fazla miktarda alkol alınmışsa, büyük kısmı yine bu yolak üzerinden metabolize edilir. İkinci yolak: Karaciğer endoplazmik retikulumunda yerleşik bulunan ve sitokrom P₄₅₀ ailesine ait bir “mikrozomal oksidaz” olan “CYP2E1” adlı enzim aracılığıyla gerçekleşir.



Az veya orta dozda alınan alkolün oksidasyonuna katkısı önemli olmayıp alkol konsantrasyonu yükseldiğinde devreye girer. Kronik olarak alkol alanlarda CYP2E1 oto-indüksiyona uğrar. Fakat alkol vücutta bulunduğu süre boyunca bu enzim akut olarak inhibe edilmiş durumdadır. Bu durum, alkolün diğer bazı (barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi) ilaçlar ile karmaşık bir şekilde etkileşmesine neden olur.

Alkolün oksidasyonunda ikinci basamak, asetaldehitin asetik asite dönüşümüdür. Olayı ise, mitokondriyel bir enzim olan “aldehit dehidrojenaz” kataliz eder. İkinci basamaktaki dönüşümün hızı, diğerinkinden çok daha fazla olduğundan; alkol alındıktan sonra vücutta asetaldehit birikmez. Alkoliklerde olasılıkla mitokondriyel bozulmaya bağlı olarak asetaldehit oksidasyonu yavaşlar. Öte yandan, aldehit dehidrojenaz polimorfizmine bağlı olarak yavaş inaktivatör bireyler, az miktarda alkol aldıklarında bile, kanda asetaldehit birikimine bağlı olarak kızarma gibi asetaldehit reaksiyonu belirtileri ortaya çıkar. Avrupa ırklarında ve Türk’lerde normal (hızlı) asetaldehit inaktivasyonu yapan enzim formu hemen hemen %100 oranında bulunur.

Normal bireyde saatte ortalama 150 mg/kg alkol metabolize edilir. Ancak alkol metabolizmasının maksimum hızı bireyler arasında oldukça fazla farklılık gösterir. Alkoliklerde veya non-adiktif kronik alkol alanlarda alkolün biyotransformasyon hızı enzim indüksiyonu nedeniyle, artmıştır.

Bir gram alkolün metabolize edilmesi 7 kilokalorilik enerji oluşturur. Alkolikler günde alkol şeklinde 1800-2000 kilokalori alabilirler ki bu, istirahat halindeki bir insanın bir günlük kalori gereksinimine eşittir (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

1.1.3. Alkol (Etil Alkol)’ün Farmakolojisi

a) **Doz Etki İlişkisi:** En önemli etkileri santral sinir sisteminde yaygın depresyon ve bu arada disinhibisyon yapmasına bağlı olarak oluşan davranışsal etkilerdir. Yüksek dozda

genel anestezi oluşturur ancak bu amaçla kullanılmaz. Genel anestezi yapan dozu öldürücü (bulber paralizi yapan) dozuna çok yakındır (Çizelge 1.1).

Çizelge 1.1. Kan alkol konsantrasyonu (mg/100ml) ve Etki*

Konsantrasyon (mg/100 ml)	Etki
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

*(Uzbay ve Kayaalp, 2002); [80 mg/100ml, yaklaşık 60 ml rakı veya viski ya da 1000 ml bira içtikten sonra oluşan konsantrasyondur.]

Kanda alkol konsantrasyonunun saptanması alkol intoksikasyonu için en önemli kriterlerden biri olmakla beraber; buna bakarak intoksikasyonun derecesinin kestirilmesi ve davranışsal değişiklikler, alkole yanıt vermede bireysel farklılıkların var oluşu nedeniyle, bazı güçlükler neden olabilir. Kan alkol konsantrasyonu 50 mg/100 ml dolayında olduğu zaman, çok az kişide klinik belirti verecek derecede akut intoksikasyon görülür. Kan alkol düzeyi 150 mg/100 ml ölçülen bireylerin %50'sinden fazlasında alkol intoksikasyonu belirtileri görülürken, 350 mg/100 ml alkol düzeyine ulaşan tüm bireylerin pratik olarak alkol intoksikasyonu belirtilerinin tümünü sergileyeceği kabul edilir. Kan düzeyi 450 mg/100 ml 'yi aştığı durumda medullar paralizi ve ölüm kaçınılmaz kabul edilir (Çizelge 1.1) (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

Çeşitli alifatik alkoller yüksek dozlarında santral sinir sisteminde genel depresyona neden olurlar. Bunlardan metanol ve etilenglikolün keyif verici etkisi yanında, belirgin akut toksik etkileri vardır. Etanolün de cilt antiseptiği olarak kullanımı dışında ilaç olarak fazla bir önemi yoktur. Ancak, alkollü içkiler şeklinde kullanılması nedeniyle, bazı bireylerin ilaçtan da sık kullandıkları bir maddeyi oluşturur. Ayrıca, alkolizm olarak adlandırılan

alkol bağımlılığı önemli boyutlarda çeşitli halk sağlığı ve toplum sorunları ortaya çıkarır ve madde bağımlılığı içinde önemli yer tutar. Alkollü içki kültüründe ve klinikte; alınan alkollü içki miktarı Amerikan literatürüne göre “içki” (*drink*) birimi ile ifade edilir. Bir “içki” 13 g (~ 16 ml) saf alkole eşdeğer alkollü içki miktarıdır. Buna göre viski ve rakının 35 ml’si, şarabın 120 ml’si, veya biranın 360 ml’si bir “içki” sayılır. İngiliz literatüründe ise içki miktarı “birimi” 8 g saf alkole eşdeğer alkollü içkidir (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

b) Davranış üzerine etkiler: Alkol ufak miktarda alındığında hafif sedasyon yapar. Anksiyete, sıkılganlık ve sorumluluk duygusunu azaltır; öfori oluşturur. Davranışı baskı altında tutan moral inhibisyonu hafifletir ve baskı altında tutulan içgüdü, istek ve eğilimlerin eyleme dönüşümünü kolaylaştırır. Başlangıçta, dishibisyona bağlı eksitasyon oluşturarak konuşma ve hareket etme eğilimini artırır. Ayrıca alkolün psişik etkisi çevreye, beklentiye göre farklılık gösterebilir.

Alkolün etkisi altında, kendini kontrol ve özeleştiri yeteneği azalır, usa-vurma yeteneği bozulur, kognitif yeteneklerde azalma olur, zihinden aritmetik işlem yapılması zorlaşır, ve psikomotor testlerde başarı oranı düşer, atletik performans azalır. Aşırı inhibisyon ve çekingenlikten kaynaklanan baskı altında yapılan bazı işler az miktarda alkol alındıktan sonra daha iyi yapılabilir.

Alkollü olarak taşıt kullanımına bağlı kazalar önemli bir sosyal sorun oluştururlar. Taşıt kullanamayacak kadar sarhoş olmanın sınırının yasal olarak saptanması, kandaki alkol konsantrasyonunu yansıtan “nefeste alkol ölçümü testi”ne göre rahatlıkla yapılır ve bu sınır Türkiye’de 50 mg/100 ml’dir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün alkole ilişkin 2004 Global Durum Raporu’nda bildirildiği gibi; DSÖ üyesi ülkelerden 40 ülkede yasal sayılan limit bu şekildedir (Uzbay ve Kayaalp, 2002; WHO, 2004).

Yapılan deneysel araştırmalar alkolün motor koordinasyonu bozucu etkisine tolerans gelişiminin yapılmakta olan görevin zorluğu ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, sıçanlarda alkolün motor koordinasyonu bozucu etkisine gelişen toleransın değerlendirilmesinde rotarod performans testi kullanılırsa alkolün motor koordinasyonu bozucu etkilerine tolerans geliştiği, daha hassas ve güç bir test olan akselerod performans ölçümü kullanıldığında ise tolerans gelişmediği gösterilmiştir (Uzbay ve Kayaalp, 1995a; Uzbay ve Wallis, 1999). Bu durumda özellikle daha yüksek konsantrasyon gerektiren daha güç görevlerde alkolün motor koordinasyonu bozucu etkilerine tolerans gelişmemesi söz konusu olabilir. Buna bağlı olarak uçak veya vasıta kullanımı gibi yüksek konsantrasyon gerektiren güç görevlerin yapılması sırasında alkol

kullanımının doğru olmadığı ileri sürülebilir ve alkol kullanımı ile ilişkili sınır koymanın yeniden gözden geçirilmesi gerekebilir.

c) Kardiyovasküler etkisi: Cilt damar yatağında belirgin vazodilatasyon olur, periferik damar rezistansı düşer. Bu etkinin periferik olup, asetaldehite bağlı olduğu son zamanlarda gösterilmiştir. Kalorijenik etkisi olmasına karşın, vazodilatasyon ciltte ısı kaybını arttırdığından, alkol soğukta alındığında kolayca hipotermi oluşmasına neden olur ve donmayı kolaylaştırır. Alkol koroner ve serebral kan akımlarını artırmaz. Ancak periferik damar rezistansını düşürdüğünden kalbin yaptığı işi azaltması veya anginal nöbeti tetikleyen psişik gerginliği gidermesi nedeniyle anjinal hastalarda EKG’de bir değişiklik yapmaksızın ekzersize bağlı ağrıyı azalttığı ve önlediği saptanmıştır. Genellikle vazodilatör olan bölgesel etkisi dışında alkolün periferik damar rezistansını artırıcı etki potansiyeli de vardır ki, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda fazla (20ml/gün) ve sık alınması özellikle sakıncalıdır. Uzun süre orta miktarda (en az 1 “içki”/gün gibi) alkollü içki alanlarda myokard infarktusu riski azalır (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

d) Solunum üzerine etkisi: Ufak ve orta dozdaki alkol, oluşan asetaldehit nedeniyle solunum merkezini stimüle ederken; aşırı dozda alındığında, kendi etkisi baskın olur ve solunumu belirgin derecede deprese eder. Akut alkol zehirlenmesinde başta gelen ölüm nedeni solunum durmasıdır (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

e) Emetik etki: Alkolün doza bağlı olarak emetik etkisi de vardır. Emetik etki özellikle yüksek dozlarda ve intoksikasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Emetik etkinin alkollü içkinin mideyi tahrişine bağlı olmasının yanında santral sinir sisteminde kusma ile ilişkili merkezlerin uyarılmasından ileri gelmesi de olasıdır. Nitekim intravenöz yoldan infüzyonla alkol verilmesi sırasında bulantı ve kusma sık görülen bir yan tesirdir (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

f) Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: Gastrin salgısını artırarak hidroklorik asit salgısını çoğaltır. Yüksek konsantrasyonda alkol içeren içkiler seyreltilmeden ve fazla alınırsa midede şiddetli iritasyon, motilite ve asit salgısında azalma, pilor spazmı oluşur. Mide mukoza epitelinin iyonlara permeabilitesini bozması nedeniyle alkol peptik ülserli hastalarda kontraindikedir. Yine, pankreas mukozasını bozduğu için akut pankreatite neden olabilmektedir (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

g) Diüretik etki: Antidiüretik hormon salgılanmasını inhibe eder ve içkiler içinde de fazlaca su alındığından diürez oluşur (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

h) Metabolik etkiler: Az veya orta miktarlarda kronik alkollü içki kullananlarda plazmada YDL düzeyinin arttığı, DDL düzeyinin ise düştüğü saptanmıştır. Çeşitli epidemiyolojik incelemelerde alkol kullanımı ile koroner kalp hastalığı insidensi arasında ters bir orantı bulunduğu saptanmıştır. Aşırı miktarda alkol kullananlarda ise karaciğer bozukluğu geliştiğinde DDL'nin düzeyi artmaya başlar. Alkol, plazma trigliserit düzeyini daima artırır. Alkol alınması glukoneojenezi inhibe edeceğinden, beslenme sorunu olanlarda hipoglisemiye neden olurken; beslenme sorunu yoksa, aşırı dozda alkol hiperglisemi oluşturabilir. Alkol, ketoasidoz oluşturur (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

i) Endokrin etkiler: Adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır. Asetaldehitin bu etkiye kısmen katkısı vardır. Yüksek dozda, ACTH-kortikosteroid salgılanmasını stimüle eder. Prolaktin salgılanmasını artırır, antidiüretik hormon salgılanmasını inhibe eder. Alkol erkeklerde plazma testosteren düzeyini azaltır, buna bağlı olarak seks dürtüsünü azaltır ve impotens gelişmesine yol açar (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

j) Teratojenik etki: Alkol fötusta somatik ve mental fonksiyonların gelişmesini kapsayan intrauterin retardasyon yapar (fötal alkol sendromu). Fötüs üzerindeki toksik etkinin esas olarak asetaldehite bağlı olduğu saptanmıştır (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

k) Alkolün organik toksik etkileri: Uzun süre ve aşırı miktarda alkol alanlarda (alkoliklerde); hepatotoksik, nörotoksik ve kardiyotoksik etkiler ortaya çıkar (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

l) Antiseptik ve lokal etki: Antiseptik etki için alkol %70(a/h)=%76(h/h) konsantrasyonunda kullanılır. Bu amaçla cilt yüzeyine uygulanması, hücrelerin proteinlerinin denatürasyonuna ve kabuk oluşmasına neden olur. Yine %70'lik alkol, sinir gövdelerinin yanına injekte edilirse, sinir liflerini tahrip eder ve kalıcı lokal anestezi oluşturur. Bu uygulamaya trigeminus nevralsisinde, lomber sempatektomi yapmada ve sinirlerin neoplastik doku tarafından sıkıştırılmasına bağlı kronik ağrılı durumlarda başvurulabilir. Alkolün lokal uygulanmasının başka bir örneği ise; kanserli hastalarda, başka yöntemlerle ağrının kesilmediği durumlardır. Hipofizin lokal alkol injeksiyonu yoluyla tahrip edilmesi (alkolle yapılan kimyasal hipofizektomi) ile de analjezi oluşturulabilmektedir (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

1.1.4. Alkol (Etil Alkol) İle İlişkili Nöronal Etki Mekanizmaları

Alkol tarafından etkilenen reseptör türlerinden en fazla incelenenler eksitatör amino asit (EAA) reseptörleri ve GABA_A reseptörleridir. EAA reseptör türlerinden alkole duyarlı

olanı glutamat NMDA reseptörleridir. Alkol bu reseptörleri antagonize eder. Alkolün sedatif ve bellek-azaltıcı (amnestik), ataksik etkinliğinin kısmen bu özelliğine bağlı olması olasıdır. Kronik alkol alınması bu reseptörlerde adaptif bir değişim sonucu “upregülasyon” yapar. Alkol yoksunluk sürecinde ise bu sıklığı artmış durumdaki NMDA reseptörlerinin alkolün inhibitör baskısından kurtulmaları sonucu, sendroma eşlik eden hipereksitasyon belirtilerinden sorumlu tutulması görüşe uygun düşer. NMDA reseptörlerinin aşırı stimülasyonunun eksitotoksisiteye neden olduğu bilinmektedir. Kronik alkol alanlarda beyin nöronlarındaki yıkılma ve demans gelişmesi de upregüle olmuş NMDA reseptörlerinin kanalları içinden nörona aşırı miktarda Ca^{+2} girmesine bağlı nöronal ölüm ile ilişkili olabilir. Alkolün ufak dozlarda eksitasyon yapması da yukarıdaki görüşe uygun gözükmektedir. Ayrıca NMDA reseptör upregülasyonu, alkole karşı tolerans gelişmesini de açıklayabilir (Deitrich ve ark., 1989).

Dopamin santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir katekolamindir. Dopaminerjik nöronlar affekt, lokomotor fonksiyon ve ön hipofizin hormonal fonksiyonlarında önemli rol oynarlar. Kokain, alkol, opioidler ve amfetamin gibi maddelerin pozitif pekiştirici etki meydana getirmesinde nükleus akkumbens ve mezolimbik sistemde dopaminerjik uyarıyı artırmaları rol oynar. Bu maddelerin nükleus akkumbens ve mezolimbik dopaminerjik sistemde dopamin salıverilmesini artırdıkları hayvan deneylerinde mikrodializ yöntemi ile de gösterilmiştir. Nükleus akkumbensin tahrip edilmesi veya D1 ve D2 reseptör antagonistlerinin verilmesi, kokain, amfetamin ve alkolün pozitif pekiştirici etkilerini ortadan kaldırmaktadır (Hardman, ve ark., 2000). Mezokortikolimbik dopaminerjik yolak ve onun inerve ettiği nükleus akkumbens gibi limbik yapıların alkol, amfetamin, opioidler, hipnotikler, sedatifler ve nikotin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin keyif verici etkisini artıran ortak nöronal devre olduğuna inanılmaktadır (Wise ve Bozarth, 1985).

Ventral tegmental alan (VTA) ve substantia nigra’da bulunan dopaminerjik nöronlardaki aktivasyon, artmış lokomotor aktiviteye neden olmaktadır (Schatzberk and Nemeroff, 2000). Nöroanatomik yönden bakıldığında nükleus akkumbensteki dopaminerjik nöronların pozitif pekiştirici aracılık ettiği, amigdalanın da alkolü de kapsayan madde bağımlılığında ve ödüllendirmede önemli bir rol oynadığı söylenebilir (Koob, 1992). Yapılan bazı deneysel çalışmaların sonuçları bromokriptin gibi dopaminerjik agonistlerin alkol yoksunluk sendromunun tedavisinde olumlu etkilere sahip olduğuna da işaret etmektedir (Trzaskowska ve ark., 1989; Uzbay ve ark., 1994).

Son zamanlarda ilgi gören bir hipoteze göre; NMDA reseptörleri ile etkileşimde santral nitrik oksit (NO)'in rolü söz konusudur. Eksitator amino asit reseptörlerinin (özellikle de NMDA) glutamat aracılığı ile uyarılması postsinaptik nöron membranında hücre içine Ca^{+2} girişini artırarak NO'nun sentezini katalizleyen enzim olan NO sentaz'ın (NOS) Ca^{+2} /kalmodulin aracılı aktivasyonuna neden olur ve sonuçta postsinaptik nöronda L-arginin'den sentezlenen ve salıverilen NO, retrograd olarak presinaptik sinir ucuna difüze olup oradaki guanilat siklaz-sGMP sistemi üzerinden sinaps aralığına glutamat salıverilmesine yol açar (Uzbay ve ark., 1997; Uzbay and Oglesby, 2001).

Deney hayvanlarında NOS enzimini bloke ederek NO etkinliğini azaltan ajanların alkol yoksunluk sendromu belirtilerini hafifletmesi ve bu etkinin NO prekürsörü L-arginin verilmesi ile önlenmesi bu görüşü destekler niteliktedir (Uzbay ve ark., 1997). Öte yandan arjinin'in dekarboksilasyonu sonucu oluşan agmatin, sıçanlarda gerek periferde gerekse santral sinir sisteminde NOS'u ve beyinde NMDA reseptörlerini inhibe eder ve bu maddenin alkol yoksunluk sendromunun birçok belirtisini hafifletici etkisinin bu özellikleri ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Uzbay ve ark., 2000b). Alkol yoksunluk döneminde sıçan beyinde striatal L-sitrullin düzeylerinde gözlenen artış (Gören ve ark., 2001) ile gerek kronik alkol alımı gerekse alkol yoksunluğu sürecinde özellikle hippokampus ve striatumda sGMP düzeylerinde gözlenen artışlar da (Uzbay ve ark., 2004a) alkol yoksunluk sendromunda santral NO'nun katkısını destekleyici yönde bulgulardır. Öte yandan NO'nun santral sinir sisteminde glutamaterjik sistem dışında, gerek bağımlı olmayan ve gerekse alkole fiziksel bağımlılık gelişmiş veya alkol verilmiş (Uzbay, 2001; Uzbay ve Kayir, 2003) deney hayvanlarında dopamin gibi nörotransmitter sistemleri ile etkileştiğine işaret eden bulgular da vardır.

Alkol beyinde $GABA_A$ reseptörlerini indirekt olarak aktive eder ve tıpkı barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi $GABA_A$ reseptör kompleksinin klorür kanallarının açılmasını kolaylaştırır; böylece 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. Alkol yoksunluk sendromu sırasında anksiyete ve konvülsiyon gelişmesi, bu olaya bağlanmaktadır (Uzbay ve Kayaalp, 2002).

Alkolün pozitif pekiştirici etkisinde, diğer pozitif pekiştirici maddeler ile olduğu gibi, mezokortikolimbik dopaminerjik etkinliğin alkol tarafından artırılmasının rol oynadığı gösterilmiştir. Alkol verilmesi, nucleus accumbens'ten alınan mikrodializ

sıvısında dopamin ve metabolitlerinin düzeyini artırır. Alkolün pozitif pekiştirici etkisine, dopaminerjik sistem üzerinden serotonerjik ve opioid sistemin stimüle edilmesi de katkıda bulunur. Kronik alkol verilmesinin, noradrenerjik nöronlar üzerindeki inhibitör α_2 -adrenerjik reseptörlerde down-regülasyon yapmak yoluyla, yoksunluk sendromuna eşlik eden santral noradrenerjik sistemin aşırı etkinliğine neden olduğu ileri sürülmüştür. Kronik alkol kullanımı, serotonerjik sistemde de değişiklikler yapabilmektedir. Alkole bağımlı veya kronik alkol verilen deney hayvanlarında özellikle striatum ve hippocampus'ta serotonin düzeylerinde düşüşler gözlenmiştir (Uzbay ve ark., 1998; Uzbay ve ark., 2000a).

Sonuç olarak alkolün nöronal etki düzeneklerinde başta GABA-erjik, glutamaterjik, dopaminerjik, serotonerjik ve nitrerjik sistemler olmak üzere birçok nöronal sistem ile etkileştiği söylenebilir. Bu noktada alkolün nöron seviyesindeki etkileri ile ilişkili olarak yeni sistemlerle etkileşmelerin ortaya çıkması sürpriz olmayacaktır.

1.2. Alkol Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığı

1.2.1. Tanımı

Alkol bağımlılığının tanımını diğer bağımlılık yapan maddeler tanımından ayırmak güçtür. Alkol de dahil olmak üzere tüm bağımlılık yapan maddeler için tek bir tanım yapılabilir. Buna göre alkol veya madde bağımlılığı; psikoaktif bir maddenin (ya da maddelerin) keyif artırıcı psişik etkilerini duyumsamak, hoş olmayan duygulardan ve bazen de alınan maddenin yoksunluğunun vereceği rahatsızlığı duyumsamaktan kaçınmak için, tercih edilen maddeyi (ya da maddeleri) devamlı veya periyodik olarak kullanma dürtüsü olan kompülsiyon, madde arama davranışı oluşumuna neden olan şiddetli derecede madde özlemi ve alma arzusu (craving) başta olmak üzere çeşitli davranışsal ve diğer reaksiyonların eşlik ettiği psişik ve/veya somatik (fiziksel) nitelikli bir durumdur (Uzbay ve Yüksel 2003).

1.2.2. Psikososyal Yönü

Alkol; kafein ve tütünden sonra dünyada en yaygın kötüye kullanılan ve bağımlılığa da yol açan psikoaktif bir maddedir. DSÖ'nün raporları başta olmak üzere çeşitli araştırma sonuçlarına göre; dünya genelinde madde kötüye kullanımı ve bağımlılığına eşlik eden sorunlar bölgeden bölgeye değişmesine karşın, tütün ve alkol tüm dünyada en yaygın kullanılan ve oldukça ciddi halk sağlığı sorunlarına neden olan maddelerdir (Uzbay, 1992; Uzbay ve Kayaalp 2002; WHO, 2004).

Alkol ve diğerk psikoaktif madde kullanım bozuklukları; dünyada ve göreceli olarak ülkemizde de giderek yaygınlaşan ve hemen hemen tüm dünyayı sararak etkisini artırmaya devam eden, biyopsikofizyolojik temelleri olan, kronik tekrarlayıcı bir hastalık şeklinde topluma yük oluşturan, sosyoekonomik ve sosyomedikal bir sorundur. Dünya genelinde alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı; madde bağımlılığı içinde önemli bir yer tutar ve dünyadaki hemen her ülke için önemli boyutlarda yük oluşturan sorunların başında gelmektedir (Uzbyay ve Yüksel, 2003). Yine DSÖ'nün 2004 yılı; "Global Alkol Politikaları ve Durum Raporu'nda" (WHO, 2004), alkol bağımlılığı; hastalıkların yükü bakımından endüstrileşmiş ülkelerde üçüncü, gelişmekte olan ülkelerde ise günümüzdeki en yüksek risk faktörü olarak bildirilmektedir. DSÖ'nün bu "the Global Status Report: Alcohol Policy" 2004 Raporu rakamlarına göre ise; dünya-çapında alkolik içkiler tüketen yaklaşık 2 milyar ve alkol kullanım bozuklukları tanısı almış 76.3 milyon insan bulunmaktadır. Halk sağlığı perspektifinden, alkol tüketimi ile ilişkili morbidite ve mortalite açısından global yük, dünyanın çoğu kısımlarında oldukça önemli boyutlardadır. Global olarak alkol tüketimi, ölümlerin %3.2 (1.8 milyon)'ne ve DALYs kayıp ölçütüne göre ise %4 (58.3 milyon)'üne neden olmaktadır (tütün ve illegal ilaçların neden olduğundan daha fazla) (WHO, 2001a; WHO, 2004). Öte yandan, şiddetli boyutta mental hastalığı olan insanların yaklaşık yarısı kadar büyük bir çoğunluğu; yaşamlarının herhangi bir döneminde, alkol ya da diğerk madde kötüye kullanım alışkanlığı da edinmektedir (Regier ve ark.,1993; Mueser ve ark., 1997).

1.2.3. Türkiye'de Alkol Bağımlılığı

Alkol ve madde bağımlılığı özellikle son yıllarda Türkiye gündeminde yer almasına karşın bu konuda yeterli bilgi ve veriye sahip olunduğu söylenemez. Yapılan bazı araştırmaların, alkol ve diğerk madde kullanımına ilişkin konularda ipuçları verebilmesine karşın; madde kullanımının yaygınlığını belirlemek ve bağımlıların sayısı konusunda kesin rakamlar vermenin zor olduğu belirtilmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi, yasa-dışı kullanım nedeniyle, kişilerin sorulan sorulara yanıt vermemeleridir. Madde bağımlıların sayısı genel toplum içinde düşük oranda olduğu için, genel örneklem içinde küçük bir gruba ulaşmanın zorluğu da gerçek sayıları öngörmeye engel oluşturmaktadır.

Türkiye'de madde bağımlılığı konusunda yetkin tek resmi kurum olan AMATEM (Alkol Madde Araştırma ve Tedavi Merkezi)'in bu konudaki verileri bize ışık tutmaktadır. Türkiye'de 1983'ten günümüze madde kullanımını nedeni ile AMATEM'e yapılan başvuru sayılarının yer aldığı grafikte, artış oranının çok dikkat çekici olduğu; ancak, 1991 yılında

madde bağımlılığı tedavisi için resmi rakamlara bildirim zorunluluğu kalktığı için özellikle bu yıldan sonraki kayıtlarda gözlenen artışın ana nedeninin bu olabileceği de Ögel ve ark. tarafından yorumlanmaktadır (www.amatem.gov.tr).

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen epidemiyolojik çalışmada, 1998 yılı verilerine göre; son oniki ay içinde alkol bağımlılığı tanısı alma oranı %0.8 bulunmuştur. Bu oran erkeklerde %1.7, kadınlarda ise %0.1’dir. Alkol bağımlılığı tanısı alanların yaş ortalaması 41.1 olarak bulunmuştur. Alkol bağımlılığı batı bölgesinde daha yaygın (%73.8) olarak saptanmıştır. Alkol bağımlılık oranı illerde %57.4, köylerde %24.6 olarak bildirilmiştir (Erol ve ark., 1998; Ögel ve Tamar, www.yeniden.org.tr/yazilar/arastirmalar/). Türkiye’de dokuz ilde ilk ve ortaöğretim öğrencilerinde tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığını inceleyen yeni bir çalışmadaki (Ögel ve ark. 2004) verilere göre; ilköğretim öğrencileri arasında yaşamı boyunca en az bir kez alkol kullananların oranının %15.4 ortaöğretim öğrencilerinde ise bu oranın %45 olduğu bildirilmiş olup, genel olarak en yüksek madde kullanım oranı İzmir ilinde bulunmuştur. Bununla birlikte, ilköğretim ve ortaöğretim öğrencileri arasında madde kullanımını, diğer ülkelerde yapılan araştırma sonuçlarına oranla düşük olmasına karşın, tütün ve alkol kullanımının oldukça yaygın olduğu belirtilmektedir (Ögel ve ark., 2004). Bütün bu veriler alkol bağımlılığının ülkemiz için de öncelikli halk sağlığı sorunları arasında yer aldığına işaret etmektedir.

1.2.4. Alkol Bağımlılığının Özellikleri

Belli bir süre kronik olarak kullanıldığında alkole bağımlılık gelişir. Gelişen bağımlılığın “şiddeti ve oluşma zamanı”, “kullanılan alkol dozu ve sıklığı” ile yakından ilişkili olmakla beraber, genetik, çevresel ve diğer psikososyal faktörler de diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi alkol bağımlılığına da katkı sağlamaktadır (Uzbay ve Yüksel, 2003). Alkole hem psikolojik veya psişik hem de fizyolojik veya fiziksel bağımlılık gelişir.

a) Psikolojik ya da psişik bağımlılık: Sınırlı ve yalın anlamı ile; madde kullanımı üzerindeki bozulmuş kontrol deneyimine (kompülsiyon) işaret eder. Bağımlılık yapan maddelerin ortak özelliklerinden olan ve “ödüllendirme (rewarding)” kavramı ile eş-anamlı olarak kullanılan keyif verici özellik, maddenin kendini tercih ettirici, koşullandırıcı, pozitif pekiştiri-yapıcı etkilerine en önemli katkıyı sağlar. Öte yandan, maddeyi şiddetle arzulama (craving) ve onu elde etmediği sürece kendini kötü hissetme ile karakterize ilaç arama davranışı oluşturma durumu da bağımlılık yapıcı maddelerin ortak

özelliklerinden olarak, psişik bağımlılığın karakteristiklerindedir (Uzbyay ve Kayaalp 2002; Uzbyay ve Yüksel 2003).

b) Fizyolojik ya da fiziksel bağımlılık: Tolerans ve yoksunluk semptomları ile karakterizedir. Tipik olarak öncelikle tolerans göze çarpar ve madde kullanımı kesildiği zaman, sıklıkla yoksunluk sendromu oluşur. Psikofarmakolojik kapsamda dar ve özgün anlamıyla fizyolojik bağımlılık; yalnızca, madde kullanımının kesilmesi üzerine ortaya çıkan yoksunluk semptomlarının oluşmasına refere etmektedir. Bu sınırlandırılmış anlamda çapraz-bağımlılık, çapraz-toleransa tamamlayıcı olarak görülmektedir ve her iki durum da yalnızca fiziksel semptomatolojinin (nöroadaptasyon) göstergelerindedir. Tolerans, maddenin belirli bir dozunun yinelenen uygulamalarından sonra, amaca yönelik etkide azalma oluşumu gerekçesiyle, ilk kullanımdaki etkiyi elde edebilmek için giderek artan dozların kullanılması gerekliliğinin oluşumudur. Bir maddenin, başka bir madde tarafından oluşturulan fiziksel bağımlılığın belirtilerini baskılama ve fiziksel bağımlılık durumunun sürdürülmesini sağlama yeteneğinin göstergeleri olan çapraz-tolerans ve çapraz-bağımlılık da yoksunluk sendromu ile sıkı ilintileri bulunan olgulardır. Bu bağlamda “yoksunluk durumu” ve “rebound” kavramlarının bazen birbirinden ayırt edilmesi zor gibi görünmesine karşın; rebound, bir maddeyi alan hastalarda (genellikle tıbbi olarak onanmış durumda) toleransın gelişmesinden sonra maddenin aniden kesilmesiyle semptomların aşırı bir şekilde geri dönmesi durumudur. Yani eskiden var olan hastalığın depreşmesi söz konusudur. Oysa yoksunluk (withdrawal), maddeyi alanlarda (kötüye kullanım ya da tıbbi olarak onanmamış kullanımda) tolerans geliştikten sonra maddenin ani olarak kesilmesinin ardından maddeye karşı aşırı istek (craving), disfori ve sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesiyle karakterize bir yoksunluk sendromunun oluşması durumudur. Yani, madde kesildiğinde ortaya çıkan baskılanmış nöroadaptif değişikliklerin yoksunluk semptomları olarak (örneğin insomnia, iritabilite, epileptik nöbetler, ajitasyon gibi bulgular) tanımlanabilmesi için, yine rebound olgusundan ayırt etmek üzere, bu bulguların hiç birinin orijinal hastalık tablosunda bulunmayıp, sonradan ortaya çıkması gibi bir durumun da göz önünde bulundurulması, bu bağlamda, gereklidir.

Bağımlılık gelişiminde, maddenin yinelenen kullanımıyla oluşan ve yoksunluk sendromunun ortaya çıkmasını önlemek için maddenin devamlı kullanımını zorunlu konuma getiren bir fizyolojik nöroadaptasyon süreci kaçınılmaz bir durumdur. Bağımlılıkta, pozitif pekiştirinin başlıca etmeni olan kompülsiyon derecesinde madde kullanım dürtüsü yanında nöroadaptasyon gibi fizyolojik elementlerin varlığı da negatif

pekiştirinin başlıca etmenlerini oluşturarak olayı daha da komplike duruma getirmektedir. Madde (alkol) kullanım kontrolü bozulmuş ve ters sonuçlarına karşın, kullanımına devam eden böyle bireylerdeki bilişsel, davranışsal ve fizyolojik semptomlar grubu nedeniyle, madde (ya da maddeler) kullanımının gönüllü olarak sonlandırılmasında çok büyük güçlükler ile karşılaşmaktadır (Kayaalp, 2002).

Genel anlamda yoksunluk krizi veya sendromu; bağımlılık yapıcı bir maddenin ani olarak kesilmesi karşısında ortaya çıkan istenmeyen psikolojik ve fizyolojik reaksiyonlar için kullanılan bir terimdir. Bir “sendrom” olarak tanımlanabilen yoksunluk; fizyolojik rahatsızlığın işaretlerini de içine alabilen, birlikte bulunma durumları ve şiddetinin dereceleri değişken olabilen semptomlar grubunu içerir. DSÖ'nün genel tanımına göre yoksunluk/çekilme (withdrawal) sendromu; genellikle uzun bir dönem boyunca ve/veya yüksek dozlarda tekrarlamalı olarak alınan bir psikoaktif maddenin kullanımının kesilmesi ya da azaltılması durumu üzerine ortaya çıkan ve bir arada bulunma durumları ve şiddeti değişken olabilen, semptomlar grubudur. Bu sendroma fizyolojik rahatsızlığın işaretleri eşlik edebilir. Yoksunluk sendromu, bağımlılık sendromunun göstergelerinden birisidir. Daha özgün psikofarmakolojik anlamıyla, bağımlılığın karakteristiğini de tanımlamaktadır. Yoksunluk sendromunun başlama ve seyri zaman-sınırlıdır ve maddenin tipi ve kullanımının kesilmesi ya da azaltılmasından hemen önce alınan doz ile ilişkilidir. Tipik olarak, yoksunluk sendromunun özellikleri akut intoksikasyon özelliklerinin karşıtıdır (Köroğlu, 2001).

Alkol bağımlılığının karakteristiklerinden olan “alkol yoksunluk sendromunun” var olması, alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığının kontrolü ve tedavisinde en önemli engelleyici faktörlerdendir. Belirli bir süre ve miktarda (genellikle uzun bir dönem boyunca ve/veya yüksek dozlarda) tekrarlamalı olarak tüketimi sonucu alkole tolerans ve fizyolojik bağımlılık geliştikten sonra alkol kullanımının ani olarak kesilmesi ya da azaltılması durumu üzerine “alkol yoksunluk sendromu” ortaya çıkar.

Alkole tolerans gelişmesi, zaman içinde santral sinir sisteminin alkole nöroadaptasyonunun bir kanıtı kabul edilir. Yukarıda değinilen fizyolojik nöroadaptasyon olayı ve tolerans gelişimi sıkı ilintileri olan süreçlerdir ve fizyolojik bağımlılığın en önemli karakteristikleridir. Yoksunluk sendromu, alkole fiziksel bağımlılık geliştiğinin bir kanıtı ve en somut göstergesidir.

1.3. Alkol Bağımlılığının Tedavisi

Alkolizm tedavisi için ideal ajanın başlıca şu kriterlere sahip olması beklenir: (1) Alkol özlemini daimi olarak azaltması; (2) İçmeye eşlik eden hoş duyguları körelterek içme motivasyonunu azaltması; (3) Önemli fiziksel yan etkileri ya da kendisinin adiktif potansiyeli olmaması; (4) Alkol ile etkileşimlerinin olmaması (O'mara ve Wesley, 1994). Günümüzde, "alkol bağımlılığının farmakoterapisi" kapsamındaki ilaçlar, bu özelliklerden bir kısmını taşıyabilse de; gerek yan etkileri, gerekse kendilerinin de bağımlılık yapma riski taşıyabilmeleri nedeniyle, bu alandaki tedavi kapsamında istenen kriterleri henüz tam anlamıyla sağlayamamaktadırlar.

Alkolizm ve diğer madde bağımlılıklarının radikal tedavisi olmasa da tedavi yaklaşımları oldukça etkilidir. Ancak tedaviden anlaşılması gereken, özel merkezlerde gerçekleştirilebilen ve deneyimli bir uzman kadrosu gerektiren bir çaba olmalıdır. Amaç ve beklenti, her ne kadar tedavi sonunda tüm hastaların madde kullanımını sonlandırmaları olmasına karşın; kişiler genellikle pek çok denemeden sonra bunu başarabilirler ve bu çalışmalar sonucu tedavi edilen bazı olgular ise, topluma geri döndüklerinde bağımlılığa da geri dönerler. Bazen ise hedef zararın azaltılmasıdır. Yani, devamlı alkol içen ya da madde kullanan kişilerin, tedavi uygulandıktan sonra yinleme olasılıkları ve oranları yüksek olsa bile, tedavi ile dönem dönem bundan uzak kalmaları da kaydadeğer bir kazançtır. Tedavide total olarak yapılan: (1) Hastanın toplumdan izole edilerek özgül önlemler ile tedaviye başlama dönemi (sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, vitamin, protein replasmanı gibi) (2) "Detoksifikasyon" dönemi (kullanılan maddeyi (alkolü) tamamen keserek "yerine daha düşük derecede fiziksel bağımlılık oluşturan bir madde" vererek veya "yoksunluk sendromunun hafif geçmesini sağlayacak ilaçlar" vererek organizmadan maddenin tamamen uzaklaştırılması süreci). Sedasyonun sağlanması, anksiyetenin ve varsa nöbetlerin hafifletilmesi gibi farmakoterapi yaklaşımlarının hepsi yoksunluk sendromunun tedavisi kapsamındadır (3) Rehabilitasyon dönemi (madde kullanımına neden oluşturabilecek psikolojik ve sosyal sorunların çözümlenmesine yönelik dönem) olmak üzere; bir bütünü oluşturan ana başlıklar altında toplanabilen tıbbi uygulamalardır (Uzbay ve Yüksel, 2003).

Madde (alkol) bağımlılığı tedavisinde izlenecek yöntemlerden biri de, yukarıda değinildiği gibi, fiziksel bağımlılık gelişen durumlarda; semptomatik tedavi ile, yoksunluk sendromu belirtilerini ortadan kaldırmak veya yoksunluk sendromunun şiddetini azaltmaktır. "Yoksunluk sendromu" nun tedavisi, "detoksifikasyon" başlığı altında bulundurulmaktadır.

Madde (alkol) bağımlılarında detoksifikasyon tedavisinde kullanılan ilaçların dozları, gelişmiş bulunan fiziksel bağımlılığın derecesine (bağımlılık yapıcı maddeyi kullanım süresi ile yakından ilişkilidir) ve bireye göre ayarlanmalıdır.

Alkol yoksunluğunun ilaç ile tedavisinde karşılaşılan en büyük güçlük; bu alanda kullanılan ilaçların hiç birinin semptomların tamamını düzeltmemesidir. Hatta bazı ilaçlar semptomların bir kısmını düzeltirken başka bir kısmını daha da kötüleştirebilmektedir. Örneğin fenotiyazinler gibi nöroleptikler, tutarık eşliğini düşürücü etkilerinden dolayı nöbet olasılığını artırmaları ve α -adrenerjik blok etkisi ile hipotansiyon açısından sakıncalı bulduklarından, önerilmemektedir. Alkol bağımlılarındaki detoksifikasyon tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu benzodiazepinlerdir. Bu ilaç grubu ile alkol arasında çapraz-bağımlılığın varlığı, bu tedavide tercih edilmelerinin temel gerekçesidir. Bu gruptan diazepam, özellikle anksiyolitik ve antikonvülsan etkileri nedeniyle eskiden beri kullanılmaktadır. Klordiazepoksit, sedasyonun sağlanmasında günümüzde en sık kullanılan ilaçtır. İkinci seçenek diazepamdır. Lorazepam ve oksazepam diğer seçeneklerdir. Benzodiazepinler, alkol yoksunluğu sendromu akut belirtilerinin giderilmesinde kullanılmaktadırlar ancak bağımlılık yapıcı özellikleri de bu ilaçların kronik kullanılmasını engellemektedir. Yalnızca sınırlı bir süre kullanılmalıdırlar. Ayrıca, sedatif, amnezik ve ataksik yan etkileri de bulunmaktadır (aslında bu sedatif, amnezik ve ataksik yan etkiler, yalnızca benzodiazepinlere özgü olmayıp, bu ilaç grubunun dışındaki diğer anksiyolitiklerde de tanımlanmaktadır). Yoksunluk halüsinozunda haloperidol önerilmektedir. Otonomik hiperaktivite için gerekirse atenolol uygulanabilir. Diğer bir seçenek de propranololdur. β -blokörlerden olan bu ilaçlar; tremor, taşikardi, kan basıncı ve diaforezi kontrol etmede yüksek oranda etkindirler. α -adrenerjik agonist olan klonidin de bu konuda bir seçenek olabilir (Kayaalp, 2003; Uzbay ve Yüksel 2003).

Kronik alkol bağımlılığının tedavisine yardımcı olarak, özellikle uzman gözetimi altında kullanılan disülfiram (Antabus[®]) ise; alkolün metabolizmasını inhibe ederek, asetaldehit birikmesine bağlı tiksindirici ve istenmeyen etkilerin ön planda olmasını sağlayarak, hastanın alkol kullanımından uzaklaşmasını zorunlu duruma getirmektedir. Hekim kontrolü dışında kullanılması tehlikeli olabilecek bir yöntemdir. Ayrıca karaciğer ve böbrek bozukluğu durumlarında ve epilepsi hastalarında özellikle dikkatli olunması vurgulanmaktadır (Uzbay ve Kayaalp 2002; Kayaalp 2003).

Alkol yoksunluk sendromu tedavisinde, antiepileptik ilaçların kullanımı da söz konusudur. Ancak, epileptik nöbet öyküsü yoksa koruyucu antikonvülsanlar genellikle

gerekmez. Benzodiazepinlerin kullanımı genellikle yeterli olmaktadır. Nöbet öyküsü olanlarda fenitoin ve karbamazepin kullanımı önerilmektedir. Özellikle GABA etkinliğini artırıcı etkileri nedeniyle üzerinde durulan karbamazepin ve gabapentin alkol yoksunluk belirtilerini, bağımlılık oluşturmaksızın ve bilişsel bozukluğa yol açmaksızın kontrol edebilmektedirler.

Klormetiazol, antikonvülsan etkisi nedeniyle yoksunluk belirtilerini hafifletebilmesine karşın sedatif hipnotik gruptan olan bu ilaç da hem bağımlılık yapıcı riske sahiptir ve ayrıca da alkol ile tehlikeli etkileşimi (alkolün etkilerini artırmaktadır) nedeniyle alkol kullanımı söz konusu olan hastaya verilmemelidir (Yüksel 2001; Kayaalp 2003).

α_2 -adrenerjik agonistlerden, klonidin adlı ilaç eskiden beri opiyoid ve alkol yoksunluğunda kullanılmaktadır. Lofeksidin de α -agonist olup klonidine göre daha az sedatif ve hipnotiktir. Ancak, alkol yoksunluğunda etkin olmalarına karşın; α -adrenerjik agonistler, benzodiazepinlere göre bir üstünlük sağlamakla birlikte, yan etkileri nedeniyle tehlikeli olabilmektedir (Uzbay ve Kayaalp 2002; Uzbay ve Yüksel 2003).

Lityum, alkol yoksunluğu sırasında uyku kalitesini ve anksiyetenin subjektif belirtilerini düzeltir. Alkolün kesilmesinden üç gün önce verildiğinde etkin olur. Ancak alkol yoksunluğu semptomları üzerine etkisizdir (Yüksel 2001).

Detoksifikasyon tedavisi yapılmış olan eski opiyoid bağımlısı hastalarda nüksün önlenmesine yardımcı olarak kullanılmakta olan opiyoid antagonist, naltrekson, alkol arama davranışını azaltması nedeniyle alkolizm tedavisinde önerilmektedir. Ancak, anksiyete, sedasyon, bulantı gibi yan etkilerine sıklıkla rastlanması; düşük dozlarında bile karaciğer ve böbrek hastalıklarında toksik olma olasılığının yüksekliği, yüksek dozlarında ise hepatotoksik etki yapması ve ayrıca uzun süreli kullanımında μ -opiyoid reseptörlerinde upregülasyon oluşturmaya bağlı tolerans gelişmesine neden olması gibi önemli sakıncaları bildirilmektedir (O'mara ve Wesley, 1994; Cowen ve ark., 1999; Overstreet ve ark., 1999; Parkes and Sinclair 2000; Kayaalp, 2003; Uzbay ve Yüksel, 2003). Yine de, opiyoiderjik sistemin alkol tercihi ve tüketimi ile doğrudan bağlantısı olduğunu kanıtlayan naltrekson (O'mara ve Wesley, 1994; Cowen ve ark., 1999; Parkes and Sinclair 2000; Rezvani, 2000) ve nalokson (Overstreet, 1999; Perfumi ve ark., 2003) ile ilgili bazı yeni çalışmalardan sonra, günümüzde alkolizmdeki kapsamlı özel kombinasyon tedavilerinin bir parçası olarak opiyoid antagonist kullanımı söz konusudur. Alkol tüketim ve özlemi ile buna bağlı alkol arama davranışını azaltmada ve relapsı önlemede özellikle "kısa dönem

tedavi için” naltrekson kullanımının uygunluğu belirtilmektedir (Kayaalp, 2003). Öte yandan, “naltrekson, fluoksetin ve bir tirotropin-saliverici hormon analogu” kombinasyonunun, sıçanlarda alkol alımını azalttığı gösterilmiştir (Rezvani ve ark., 2000). Perfumi ve ark. (2003) ise, “*Hypericum perforatum* ekstresi ve nalokson” kombine tedavisinin sıçanlarda alkol alımını azalttığını bildirmektedirler. *Hypericum* ekstresinin sıçan mezolimbik bölgelerinde opiyoid sistem ile reseptör düzeyinde etkileşimine işaret eden otoradyografik çalışma bulguları da mevcuttur (Chen ve ark., 2003).

Son yıllarda, alkolizm tedavisinde başka potansiyel ajanlara ya da bazı kombinasyon uygulamalarına yönelik çalışmalar ve alkol bağımlılığının tedavisi kapsamında özellikle alkol yoksunluk sendromu ile ilişkili etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik çalışmalar hızla devam etmektedir. Örneğin, “haloperidol, fenazepam, lityum hidrosibutirat” üçlü kombinasyonunun deney hayvanlarında alkol tercihi ve tüketimini büyük ölçüde azaltmasına dayanarak, bazı ülkelerde bu üçlü kombinasyonun tedavideki etkinliği araştırılmaktadır (Uzbay ve Kayaalp, 2002; Uzbay ve Yüksel, 2003; Uzbay 2004).

Kombine farmakoterapi araştırmaları göstermiştir ki; karışımdaki görece küçük bireysel ilaç dozlarının tek başına etkisiz olmasına karşın; serotonerjik, dopaminerjik ve opiyoiderjik sistemleri eşzamanlı olarak hedef alacak şekilde düzenlenmiş kombinasyon tedavisi, alkol alımını azaltmayı başarabilmektedir. Böyle bir tedavi yaklaşımında diğer bir amaç da, uygulanan kombinasyondaki her bir ilaç dozunun ufak oluşu nedeniyle, yan etkileri en az düzeye indirebilmektir (Rezvani, 2000; Perfumi ve ark., 2003).

Son zamanlarda yeni bir ilaç olan akamprozat (kalsiyum asetilhomotaurinat) da yine yoksunluk tedavisinde kullanılmaktadır, ancak hasta alkol alımına devam ederse, terapötik etkisi ortadan kalkmaktadır. Akamprozat, 1990 yılından bu yana özellikle Avrupa’da alkol bağımlılığının tedavisinde denenen ve kullanılan bir ilaçtır. Ülkemizde yeni kullanılmaya başlanmıştır. Beyinde GABA-benzeri etkiler oluşturduğu ve NMDA-aracılı stimülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (Whitworth ve ark., 1996; Uzbay ve Yüksel, 2003;). Alkol kesildiğinde akamprozatın verilmesinin, alkol yoksunluğunun yarattığı nöronal hipereksitabiliteyi azaltarak yoksunluk stresinin ve alkol arayışının azalmasını sağladığı düşünülmektedir. Plasebo kontrollü çalışma sonuçları akamprozatın alkoliklerde özellikle alkol arama davranışını ve alkol bırakma sonrası yinelemeleri, ciddi yan etkiler oluşturmaksızın, azalttığına işaret etmekte ise de bazı kaynaklarda özellikle

böbrek ve ağır karaciğer bozukluklarında kontrendikasyonu bildirilmektedir (Whitworth ve ark., 1996; Kayaalp, 2003).

Uzbyay ve ark. (1997) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, sıçanlarda NOS enzimini bloke eden ajanların alkol yoksunluk sendromu belirtilerini hafifletmesi ve bu etkinin NO prekürsörü L-arginin verilerek önlenmesi, konunun nitrik oksit ile ilgili mekanizmalarına dikkat çekmektedir. Uzbyay ve Erden (2003) tarafından yapılan başka bir çalışmada, yüksek doz L-arginin'in sıçanlardaki alkol yoksunluk sendromunu hafiflettiği gösterilmiştir. Yine Uzbyay ve ark. (2000b) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, arjinin'in dekarboksilasyonu sonucu oluşan biyoaktif katyonik bir amin olan agmatin'in, sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunun bir çok belirtisini hafiflettiği ve bu etkisinden NOS inhibisyonu yapıcı veya NMDA reseptörlerini inhibe edici özelliklerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Nitekim NMDA reseptör antagonistlerinin, yoksunluk belirtilerinin şiddetini hafifletmesine ilişkin bilgiler de mevcuttur (Uzbyay ve ark., 2000b; Uzbyay 2004). Bu veriler NOS inhibitörlerinin alkol yoksunluk krizinin tedavisinde kullanılabileceği izlenimini vermekle beraber, henüz bu konuda kesin bir şey söylemek için erkendir.

Alkolün kendisi de yalnızca GABA_A reseptörlerindeki inhibitör transmisyonu artırmakla kalmayıp, NMDA reseptörlerinde eksitatör nörotransmisyonu azaltarak da santral sinir sisteminde nöron işlevinin depresanı şeklinde etki göstermektedir (Uzbyay 2004).

Günümüzde alkol yoksunluğu tedavisinde kullanılan ilaçların, yukarıda yer yer değinildiği gibi, yan etki profilleri açısından bir çok dezavantajları bulunmaktadır. Örneğin benzodiazepinler, bağımlılık yapıcı etkiden başka sedatif etki, artık etki, konfüzyon ve ataksi, amnezik etki gibi pek çok dezavantajlara sahiptirler. Gerçekte bu yan etkilerin yalnızca benzodiazepinlere özgü olmayıp, bu gruptan başka diğer anksiyolitiklerde de tanımlanmakta olduğu vurgulanmaktadır (Kumar ve ark., 2000a). Diğer ilaçlardan akamprozat, böbrek ve karaciğer bozukluklarına neden olabilmektedir. Klormetiazolün, bağımlılık riski yanısıra, artık etki, konfüzyon, karaciğere olumsuz etkileri ve alkol ile birlikte alınırca alkolün etkilerini artırmak gibi ciddi dezavantajları vardır (Uzbyay ve Kayaalp 2002; Kayaalp 2003).

1.4. Alkol Bağımlılığı ve Depresyon

Mental sağlık sorunlarına başta madde ve alkol kötüye kullanımının sıklıkla eşlik ettiği vurgulanmaktadır. Stres, anksiyete, depresyon, özsaygının kaybı, yoksulluğun

etkileri ve intihar gibi sorunların alkolizm ile iç-içe ilişkisi, olayın sonuçlarını daha da önemli boyutlara sürüklemektedir (WHO, 2001b). Çok önemli bir halk sağlığı sorunu olan intihardaki risk faktörlerinin başta gelen nedenlerinden biri mental hastalıklar ve özellikle bunların madde bağımlılığı ile birarada bulunduğu durumlardır. Örneğin, majör depresif hastalıklar, intihar nedeniyle ölümlerin %25-35'inden sorumlu tutulmaktadır. Mental hastalıklardan özellikle anksiyete ve depresyonun adiktif hastalıklar ile bir arada bulunuşu, intihar oranının yüksekliğine direkt katkıda bulunarak, olayın boyutunu daha da korkunç yerlere taşıyabilmektedir.

Alkol bağımlılığı, mental hastalığı olan bireyler için klinik gidişi ve sonuçları daha da kötü duruma getirmektedir. Bu durum, eşlik eden semptomların abartılı yaşanması, tedaviye hasta uyuncunun iyi olmayışı, daha sık aralıklarla hastanede bakım, daha büyük derecede depresyon ve intihar, hapis cezası, ailesel anlaşmazlık olasılıkları ile yüksek sunum-kullanım sonucu maliyet-fiyat artışını beraberinde getirmektedir (Bartels ve ark., 1995; Mueser ve ark., 1997). Bütün bunlara ek olarak hastalar, şiddet-zorbalık artışı, HIV enfeksiyonu, ve alkol ile ilişkili hastalık riskleri gibi madde bağımlılığı sonuçları nedeniyle ilave tehlikelerin altına girmektedir (WHO, 2001b).

Sonuç olarak alkol ve diğer madde bağımlılıklarının neden olduğu kötü ekonomik, sosyal, tıbbi ve yasal sonuçlar, bilindiği üzere; yalnızca bireyi değil, tüm toplumu etkilemektedir. Giderek daha fazla etkinliği artan bu soruna psikososyomedikal çözümler bulunması gerekliliği ortadadır.

1.5. Alkol Bağımlılığının Tedavisinde Antidepresanların Yeri

Güncel alkolizm tedavisinde antidepresan ilaçların alkol tüketimini azaltmadaki etkinlikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiş, hatta özellikle fluoksetin gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) grubundan olan antidepresanların, alkol yoksunluk belirtilerini hafifletici etkileri de ortaya konmuştur (Uzbay ve ark., 2004b).

Serotonin (5-HT) artırıcı zimelidin ve fluvoksamin gibi SSRI ajanların alkol tüketimini azaltıcı etkisini gösteren başlangıç çalışmalarında; 5-HT'nin, anksiyete ve alkolizmi kapsayan davranışsal hastalıkların spektrumu için en azından yaygın bir ölçüt ya da ortak payda olarak gözükmekte olduğuna dikkat çekilmiş ve 5-HT'ye spesifik geri alım blokörlerinin, alkolizm farmakoterapileri için yeni ufuklar açacağı bildirilmiştir (Tollefson 1989). Nitekim, bir aşama sonraki çalışmalarda SSRI'lerin bu etkileri gösterilmiştir (Maurel ve ark., 1999b). Örneğin fluoksetin ve sitalopram, alkol alımı ve tercihinin her

ikisini de azaltabilmektedirler (Meert, 1993). Yine bu son çalışmada, 5-HT_{1A} parsiyel agonisti buspironun düşük dozlarında alkol alımı ve tercihini azaltırken; görece yüksek dozlarında ise alkol tüketimini artırdığı da bildirilmektedir (Meert, 1993). 5-HT reseptörlerinin çeşitli alt-tiplerine spesifik maddelerin de alkol tercihi ve tüketimi ile yakından ilişkili olduğuna işaret eden başka çalışmalar da bulunmaktadır (Maurel ve ark., 1999a). Ayrıca, akut ve uzamış alkol yoksunluk sendromunda, 5-HT_{1A} parsiyel agonisti buspironun özellikle anksiyolitik etkileri nedeniyle etkili olduğu daha önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır (Lal ve ark., 1991). Bu veriler alkol bağımlılığı tedavisinde antidepressanların yeri olabileceği izlenimini vermektedir.

1.6. Alkolik Hayvan Modelleri ve Deneysel Alkol Yoksunluğu Sendromu

Günümüzde alkol yoksunluk sendromu belirtileri, insanda ve deney hayvanlarında çok iyi tanımlanmıştır (Majchrowicz, 1975; Thomson, 1978; Uzbay ve Kayaalp, 1995b). Alkole fiziksel bağımlılık gelişmesi için, yeterli süre ve dozda alkol uygulanan deney hayvanlarında, alkolün kesilmesini izleyen dönemde yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Alkol bağımlısı yapılmış rodentlerde, yoksunluk semptomlarının ortaya çıktığı bu evreye “alkol yoksunluk sendromu” denir. Maksimum belirtiler alkolün kesilmesinden 2-6 saat sonra meydana gelir. 0-130 mg/dl kan alkol konsantrasyonu aralığında aşağıda belirtilen semptomlar ortaya çıkar (Çizelge 1.2) (Majchrowicz, 1975; Uzbay, 1992; Uzbay ve Kayaalp, 1995b).

Çizelge 1.2. Rodentlerde gözlenen alkol yoksunluk sendromu belirtileri*

Lokomotor hiperaktivite

Artmış stereotipik aktivite (özellikle koklama, taranma, baş sallama)

Postür bozukluğu

Yürüme bozukluğu

İrritabilite ve ajitasyon

Islak köpek silkinmesi (wet dog shake)

Kuyrukta sertlik ve tremor

Genel tremor

Diş çaturdatması (teeth chattering)

Katatoni

Nöbetler (seizure)

* Uzbay, 2004

Hayvanlardaki bu belirti ve bulgulardan; lokomotor hiperaktivite, artmış stereotipik aktivite ve vücut postüründeki anormallikler insanlardaki alkol yoksunluğu klinik belirti ve bulgularından olan psikomotor ajitasyona karşılık gelmektedir (Becker, 2000). İrritabilite ve artmış agresyon insanlarda olduğu gibi klinik ajitasyon bulgusuna eşdeğer olarak tanımlanmaktadır. Yine hayvanlarda artmış irkilme yanıtı gibi duyuşsal hiperreaktivite insanlardaki taktil, işitsel, vizüel rahatsızlıklar gibi duyuşsal rahatsızlıklara eşdeğer olarak düşünölmektedir. Bu tür davranışsal duyarlık artışının, deney modelindeki zil sesi ile indüklenen epileptiform nöbetlerin oluşumuna katkısı da sözkonusu olabilir. Genel olarak; postür ve yürüme bozukluğu, tremor, katatoni ve tutarıklar ise, yine klinikteki bulguların rodentlerdeki deneysel karşılığı olarak düşünölmektedir (Becker, 2000).

İnsanlardaki alkol yoksunluğu belirti ve bulgularından olan bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sistem (GIS) rahatsızlıkları kapsamındaki işaretlerin ise; deney modeli kapsamındaki hayvanlarda azalmış besin-su alımı ve diyare gibi belirtiler ile karşılaştırılması genel olarak olasılık çerçevesinde iken (Becker, 2000; Uzbay, 2004); çalışmamızda “sıvı diyet tekniğı” kullanılması ve ilaç uygulamalarının, hemen yoksunluk öncesi aşamada “akut ve intraperitoneal” olarak yapılması nedenleriyle GIS rahatsızlık ölçütleri değerlendirme dışında tutulmuştur.

Yukarıda sayılan semptomlar, alkolün kesilmesini izleyen ilk saatten başlayarak, giderek sıklığı ve şiddeti artan bir seyir izler. Bunların görölme süresi, sırası, sıklığı ve şiddeti denekler arasında bireysel farklılıklar gösterir. Alkol yoksunluk sendromunun şiddeti de bu semptomların sayısı ve şiddeti ile orantılı olarak hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç grupta değerlendirilebilir. Tüm semptomların gözlendiğı bir deneğın şiddetli, en az üç semptomun gözlendiğı bir deneğın hafif, üçten fazla semptomun daha şiddetli gözlendiğı bir deneğın ise orta şiddette yoksunluk sendromu geçirdiğı kabul edilir (Majchrowicz 1975, Uzbay 2004).

Lokomotor hiperaktivite, artmış stereotipi, tremor ve ıslak köpek silkinmesi gibi semptomlar alkol yoksunluğunun erken dönemlerinden başlayarak en azından 6-8 saat giderek hafifleyen şiddette devam ederken, epileptik nöbetler 6. saat gibi daha geç dönemde ortaya çıkar (Uzbay 1992, Uzbay ve Kayaalp 1995b).

Bazı semptomlar var/yok şeklinde değerlendirilip gözlenen popölasyondaki % oluş sıklıkları ile ifade edilirken, bazı belirtiler oluş şiddetlerine göre skorlanarak değerlendirilebilirler (Uzbay 1992; 2004). Deneklerde gözlenen her bir semptomu verilen

skorlar tek tek değerlendirilebileceği gibi; skorların toplamı “total alkol yoksunluk sendromu skoru” olarak da ifade edilebilir ve böylece total alkol yoksunluk sendromu Şiddeti de saptanabilir (Uzbay 1992; 2004). Semptomların değerlendirilmesine ilişkin ayrıntılı bilgi yöntemler bölümünde verilmiştir.

Genel hiperaktivite

Ajitasyon, huzursuzluk, korkma refleksi, motor aktivite, stereotipik aktivite, ve araştırma (exploring) davranıŐında artış ile karakterizedir.

Lokomotor hiperaktivite

Bu test kullanılarak ilaçların sedatif ve psikostimülan etkileri hakkında bilgi edinilebilir; ayrıca deneklerin agresivitesi ve anksiyetesini değerlendirmeye de yardımcı olur.

Stereotipik aktivite

Stereotipik hareketler alkol yoksunluk sendromunun erken dönemlerinde olduğu gibi artmış anksiyete ve araŐtırmacılık (exploring) ile birlikte de ortaya çıkabilir ve rodentlerde alkol yoksunluk sendromunun ilk belirtisi olarak da değerlendirilebilir. Stereotipi, rodentlerin bir gözlem kafesinde ambulatuvar (gezinme) hareketi dışında kalan ve yineleyerek yaptığı hareketlerdir. [Rodentlerde gözlenen belli baŐlı stereotipik davranışlar: Kemirme (gnawing), taranma (grooming), dikilme (rearing), sık sık baŐını havaya kaldırma (head weaving), havayı koklama (sniffing), esneme (yawning), yalanma (licking), çiğneme (chewing), eksenini etrafında dönme (turning behavior)]. Gelişen stereotipik hareketlerin Şiddeti ile paralel olarak bu hareketlerden sadece biri, bir kaçı veya tümü bir denekte ortaya çıkabilir. Stereotipinin Şiddeti birim zamanda deney hayvanının yaptığı stereotipik hareketlerin sayılması ile veya ortaya çıkan stereotipik hareketlerin çeŐidi ve sayısı skorlanarak ifade edilebilir. Stereotipik hareketler artmış dopaminerjik aktivitenin değerlendirilmesinde bir ölçüt olarak kullanılabilir (Uzbay, 2004).

Kuyrukta sertlik ve tremor

Kan alkol konsantrasyonu 100 mg/dl'ye doğru azalırken gözlenir. Alkol yoksunluğunun en erken ve tipik belirtilerinden biridir. Kuyruk elastik olmayan bir çubuk gibidir. Hayvan n ekstremiteleri ile bir çubuğa tutturulduğunda daha belirgindir (Uzbay, 1992).

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 da kapsayan vücudun bütününde katı bir postür ile karakterizedir. Buna bağlı olarak yürüme güçlüğü de ortaya çıkar.

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 dopaminerjik 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 (bkz yöntemler).

Islak köpek silkinmesi (wet dog shake)

Serotonin prekürsörleri deney hayvanlarında bu davranışa neden olmaktadır. Alkol yoksunluk sendromunun önemli komponentlerindedir.

Diş çatırdaması

Şiddetli alkol yoksunluğunda gözlenir. Var/yok şeklinde kaydedilip bu semptomu geçiren hayvan %'si olarak değerlendirilebilir.

Tutarıklar

Alkol yoksunluğunun ileri aşamalarında ve yukarıdaki belirtilerin kaybolduğu/nispeten hafiflediği esnada hayvanların belli bir yüzdesinde gözlenir. Odiyojenik nöbetler rodentlerde alkole fiziksel bağımlılık geliştiğini gösteren en objektif ve kolay değerlendirilebilen semptomlardan biridir.

Yoksunluk esnasında nöbetler spontan olarak meydana gelebileceği gibi 100dB şiddetinde zil sesi uyarısı ile, anahtar şingirdatarak veya denekler el ile uyarılarak da indüklenebilir.

Model olarak şöyledir: Odiyojenik epileptik nöbetlerin oluşturulması için alkol yoksunluğuna sokulmuş rodentlerde 60 saniye süre ile 100 dB şiddetinde zil sesi uygulanır. Alkol yoksunluk sendromunda zil sesi ile tetiklenen tutarıklar sıçanda bir vahşi koşu periyodunun ardından çoğunlukla tonik/klonik tarzda gerçekleşir. Fiziksel bağımlılık

gelişmiş olan deneklerin %50-80'inde gelişen, fiziksel bağımlılığın şiddeti ile orantılı olarak vahşi koşu ile başlayan ve öldürücü de olabilen şiddetli tonik-klonik nöbetler ile karakterize epileptik bir tablo gözlenir. Bu nöbetlerin latent süresi, % oluş sıklığı veya şiddeti değerlendirilebilir (Uzbay, 2004).

1.6.1 Deney Hayvanlarında Alkol Bağımlılığı Oluşturulması Amacıyla Sıvı Diyet Tekniği Kullanımı

Alkol bağımlılığı ve alkol yoksunluk sendromu çalışmalarında alkol deney hayvanlarına farklı yollardan da (inhalasyon, intragastrik entübasyon, intravenöz ve oral) verilebilmesine karşın; sıvı diyet yöntemi, avantajları nedeniyle rodentlerdeki bu tür çalışmalarda daha çok tercih edilir. Total bir sıvı diyetin parçası olarak alkol uygulanmasını temel alan sıvı diyet modelinde; deney hayvanına bir yandan alkol verilirken, diğer yandan beslenmenin kontrol altında tutulması amaçlanmaktadır. Sıvı diyet tekniğinden ilk önceleri alkol, sıçanların içtikleri suya karıştırılarak uygulanmaktaydı. Bu tür uygulama, deney hayvanlarında alkole karşı doğal iğrentiden dolayı alkolün yetersiz tüketilmesine, buna bağlı olarak düşük kan alkol konsantrasyonuna ve özellikle diyetin yetersiz kaldığı durumlarda ciddi boyutlarda karaciğer harabiyetine neden olabilmekteydi. (Uzbay, 1992; Uzbay and Kayaalp, 1995b). Son 30-40 yıldır sıvı diyet tekniği, değişik çalışma alanlarında başarıyla uygulanmaktadır. Sıçanlara başka hiç bir yiyecek veya içecek verilmeden alkol içeren bir sıvı diyet verilmesinin suya katarak uygulama yöntemine göre avantajları şöyledir (Uzbay, 1992):

- a) Alkol tadının aversif (iğrenti) etkisinin dezavantajı ortadan kalkmış olup, denek ayrıca başka hiç bir yiyecek veya içecek maddesi almadığından dolayı tüketim provoke edilebilmekte ve böylece günde 12-18 g/kg gibi yüksek dozlarda alkol tüketilmesi sağlanabilmektedir.
- b) Buna bağlı olarak sulu yöntemle elde edilenin yaklaşık üç kat daha yüksek kan alkol konsantrasyonu sağlanabilmektedir.
- c) Besin tüketimi dakik bir şekilde değerlendirilebilmekte ve hayvanların beslenmeleri kontrol edilebilmektedir.
- d) Spesifik deneysel gereksinimler için besin komponentlerinin kolayca değiştirilmesine olanak vermektedir.

e) Alkol alan deney hayvanlarının hepatik A vitamini düzeylerinde düşüşler görülür ve bu durum büyümenin yavaşlamasına neden olduğundan, yeteri kadar A vitamini içeren bir sıvı diyet ile daha düşük karaciğer harabiyeti söz konusudur.

f) Travmatik değildir, hayvan tarafından kolayca alınır. Hayvanın alkolü kendisi alması nedeniyle, insandaki kronik alkol tüketimine en yakın deneysel hayvan modelidir.

Alkol ile ilgili çalışmalarda kullanılan sıvı diyet tekniklerinin ortak noktaları, birbirinden az farklı oranlarla uygun miktarlarda karbonhidrat, yağ, protein ve vitamin-mineral karışımı içermeleridir. Sıvı diyet kompozisyonundaki en önemli noktalardan biri, alkolün karbonhidratlar tarafından sağlanan total kaloringin 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, total kalori içinde alkolün % oranı oldukça önemlidir. Sıçanlarda, total kaloringin %36’sının alkolden sağlandığı bir sıvı diyet kompozisyonu ile yeterli kan alkol konsantrasyonu sağlanabilmektedir.

Alkolün metabolizma hızı bazal metabolizma ile lineer bir ilişki içindedir. Maksimum alkol oksidasyon kapasitesi, total enerji alımı ile belirlenen, sirkülasyondaki total metabolizmanın bir fonksiyonudur. Bu nedenle, standart koşullar altında anlamlı bir kan alkol konsantrasyonu; alkol alımı maksimum oksidasyon kapasitesi eşliğini aşarsa oluşabilmektedir. Özetle, karbonhidrat miktarı fazla tutulmak yoluyla enerji alımı artırılırsa, total enerjiye alkolün katkısı düşeceğinden, günlük g/kg alkol tüketiminin azalmasına paralel olarak kan alkol konsantrasyonu düşecektir.

Diyetteki yağ miktarı, karaciğerin alkolün etkisi ile yağlanması açısından önemlidir. Yağ ile ilgili karaciğer değişikliklerini minimize etmek için, diyetteki optimal yağ içeriği total enerjinin % 5-15’i arasında değişmelidir. Protein miktarı ise %13-18 arasında değişebilir.

Son yıllarda sıvı diyet formülasyonları, yapılacak çalışmaların niteliğine ve kullanılacak hayvan türüne uygun kompozisyonlar durumuna getirilmiştir. İçerdiği besin elemanları (su, yağ, protein, karbonhidrat, mineraller ve vitaminler) bakımından deneysel hayvan modellerinde kullanılan sıvı diyetlerden çok büyük bir farklılık göstermeyen inek sütüne %1 a/h şeker eklenmesi ile, sıçanlarda alkol yoksunluk sendromu çalışmasında

kullanılmış ve bu tekniğin modifiye şekli de daha önce Uzbay ve Kayaalp (1995b) tarafından tanımlanmıştır. Bir çok çalışmada başarıyla uygulanmış olan sıvı diyet tekniği (Uzbay, 1992; Uzbay and Kayaalp, 1995b; Uzbay, 2004), bu tez çalışmasında deneysel alkolik sıçan modeli oluşturmak amacıyla kullanılmış ve olumlu sonuçlar vermiştir.

1.7. *Hypericum perforatum* L.

1.7.1. Genel Özellikleri ve Etnomedikal Kullanımı

Hypericum perforatum L., Hypericaceae familyasına ait çok yıllık otsu bir bitkidir. *Hypericum* genusu, bazı taksonomistler tarafından Hypericaceae, bazı taksonomistlerce ise; Clusiaceae (Guttiferae) olmak üzere genellikle ayrı bir familyada, sınıflandırılmaktadır (Nahrstedt ve Butterweck, 1997). *Hypericum* çok yaygın bir genustur ve 400 civarında türü bulunmaktadır. Dünya genelinde Avrupa, Doğu ve Orta Asya, Kuzey ve Doğu Afrika'da ve özellikle Akdeniz Bölgesi gibi sıcak bölgelerde yaygın ve doğal olarak yetişmekte olup, Kuzey Amerika'da kültürü yapılmaktadır (Bombardelli ve Morazzoni; 1995; Orth ve ark., 1999; Sloley ve ark., 2000; Barnes ve ark., 2001; Greeson ve ark., 2001).

Türkiye'de de *Hypericum* genusu oldukça yaygındır. Bu cinsin şimdiye kadar Türkiye'de yetişen 90 kadar türü saptanmıştır. Bunlardan 43'ü endemiktir. En bol bulunan türü ise; *Hypericum perforatum*'dur. Türkiye'de deniz seviyesinden 2500 m yüksekliğe kadar olan yerlerde yetişmektedir. Nisan-Eylül aylarında çiçeklenen, 100 cm boylarında olan bu bitki, halk arasında "sarı kantaron", "binbirdelikotu" gibi yaygın isimler ile bilinmektedir. Parlak-sarı çiçekli oluşu ve yaprakları üzerinde noktacıklar halinde yağ bezlerinin bulunması bu şekilde isimler verilmesinin nedenlerindedir (Aydın, 1990; Güner ve ark., 2000; Erken ve ark., 2001). *Hypericum* cinsinin çeşitli türleri halk ilacı olarak kullanılmaktadır (Vokou ve ark., 1993).

Hypericum perforatum önceleri doğaüstü özellikleri olan bir bitki olarak, daha sonraları bitkisel ilaç olarak bilinmiş ve antik dönemlerden XIX. yüzyıla kadar halk ilacı olarak popüler şekilde kullanılmıştır (Bilia ve ark., 2002). Ortaçağ boyunca popüleritesini korumuş olan bu bitki, Ortaçağ sonlarına doğru "Kutsal Yağ (Holly Oil)" adıyla, başlıca yara iyileştirici etkisi nedeniyle kullanılmıştır. "Yara iyileştirici su" adı ile de Matritensis Farmakope'de yara, ülser ve tümörlerin iyileştirilmesinde kullanıldığı, karaciğer harabiyetlerinde antiikter dekoksasyon olarak, bir çok zehirlenmede evrensel antidot olarak, tutarık (epilepsi) ve konvülsiyonlara karşı antiepileptik ve antihisterik olarak, romatizma

ağrıları ve nevroz olgularında ise analjezik olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Aydın, 1990).

Taksonomik olarak *Hypericum perforatum* adı kullanılmakla birlikte, bitkinin yaygın popüler ismi olan “St. John’s wort” de literatürde sıklıkla geçmektedir. Bu isim, bitki çiçeklerinin Saint John’s Day (Haziran 24) zamanında en verimli açmasından esinlenerek konmuştur (Schwarz ve Cupp 2000; Barnes ve ark., 2001; Bilia ve ark., 2002). “Wort” sözcüğünün eski İngilizcede “plant” anlamında olduğu bildirilmektedir (Deltito ve Beyer, 1998; Bilia ve ark., 2002). Bu “St. John’s wort” ismi, 1898 Amerikan Kodeksi’nde geçtiği gibi, bitkinin yaygın ismi olarak yazılı kayıtlarda eskiden beri yer almaktadır (Felter ve Lloyd, 1898). St. John’s wort adı kadar yaygın olmasa bile, kullanılan diğer isimleri de vardır (Naturel Medicines Comprehensive Database, 2000). Bitkinin kurutulmuş çiçekleri ve topraküstü kısımları European Pharmacopoeia (2000)’de, “*Hyperici Herba*” olarak tanımlanmıştır. Bitkinin özellikle çiçeklerinde ve yapraklarındaki biyoaktif bileşenlerin, maksimum düzeylerinde bulunduğu, çiçek açmadan hemen önce ve/veya çiçek açmakta olduğu dönem, optimum toplama zamanıdır (Bilia ve ark., 2002).

Hypericum perforatum ekstreleri (Hpe), eksternal ve internal olmak üzere, pek çok terapötik uygulamada kullanılmıştır: Nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklarda [anksiyete, depresyon, insomnia, iritabilite, migren, ekstabilité, yorgunluk-bitkinlik, fibrozit, histeri (psikonevrozun eski adı), nevroz, siyatik, menopozal nevroz, ve melankoli durumlarında ve özellikle sedatif etkileri nedeniyle sıklıkla sinir toniği olarak kullanılmıştır], gastrit, gut, hemoraji, pulmoner hastalıklar ve romatizma tedavisinde ve ayrıca antihelmintik ve diüretik olarak da geleneksel olarak kullanımları USP’de yer almaktadır. Bitkinin bazı formları; astrenjan olarak ve blisterler, yanıklar, kesikler, hemoroid, inflamasyon, böcek ısırılmaları, kaşıntı, güneş yanıklarında ve yara iyileştirici ajan şeklinde topikal olarak da kullanılmıştır (USP, 1999).

Hypericum perforatum’un çiçek açan üst kısımlarının kullanımı, Antik Yunan hekim ve eczacıları Hippocrates (460-377 M.Ö.), Theophrastus (372-287 M.Ö.), Dioscorides (I.yüzyıl; 70 M.S.), ve Galen (II. Yüzyıl; 129-216 M.S.) tarafından da belgelenmiştir (Bilia ve ark., 2002). *Hypericum perforatum*, İsviçre’li hekim, Paracelsus (1493-1541) tarafından ise; psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmış ve o dönemlerde “arnica for the nerves” “sinirlerin arnikası” olarak da isimlendirilmiştir. Arnica, tıbbi bir bitki olan *Arnica montana*’dan gelmektedir; bu bitkinin de yara iyileştirici etkisi vardır (Bilia ve ark., 2002).

Ülkemizde de halk arasında yara-yanık tedavisinde iyileştirici ve antiseptik etkileri nedeniyle yaygın harici kullanımının yanı sıra; mide-barsak hastalıkları (özellikle mide ülseri), şeker hastalığı, soğuk algınlıkları, karaciğer ve safra yolları hastalıklarında ve iritabilite gibi durumlarda sedatif olarak kullanımları olmuştur (Baytop, 1963; 1984; Başer, 1986; Aydın, 1990).

Geleneksel Avrupa tıbbında (özellikle İspanya, İngiltere ve Almanya'da) yüzyıllardan beri nevroz, anksiyete, nevroz ve depresyon gibi psikiyatrik durumların tedavisinde kullanılmış olan *Hypericum perforatum* (St. John's wort)'un (Felter ve Lloyd, 1898; Bilia ve ark., 2002) antidepresif amaçla kullanımı yaygınlaşarak XIX. yüzyıl Avrupa'sında yeniden popüler duruma geldiği görülmektedir. Özellikle depresyonun eşlik ettiği psikonevroz gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmasına yönelimler artmıştır. XX. yüzyıl ortalarında, antidepresan etki mekanizmasına yönelik başlatılan araştırmalar yoluyla monoamin oksidaz inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir (Suzuki ve ark., 1984).

Hypericum perforatum üzerine birçok farmakope ve diğer monografelerde bilgiler vardır. Bu kayıtlarda, yukarıda değinildiği gibi "*Hyperici Herba*" ismi ile de geçmektedir (USP, 1999; WHO Monographs, 2002). Avrupa Konseyi tarafından, doğal kaynaklı besin tatlandırıcı (lezzet anlamında) olarak kullanılan maddelerin 2000 yılına ait sınıflaması içerisinde Hpe'lere de yer verilmiştir (WHO Monographs, 2002; *European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General*, 2002). Ayrıca, Avrupa Komisyonu Besin Bilimsel Komitesi; yine bu amaçla 2002 yılında, *Hypericum* türlerinin ekstraktları ve hiperisin üzerine rapor yayımlamıştır (*European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General*, 2002).

1.7.2. *Hypericum perforatum* Ekstresinin Antidepresan Etkisi ve Biyoaktif Bileşenleri İle İlişkili Genel Bilgi

Günümüzde standardize Hpe'ler; hafif-orta depresif hastalıklar için popüler bir tedavi seçeneği konumundadırlar (Vokou ve ark., 1993; Schwarz ve Cupp, 2000; Sloley ve ark., 2000; Barnes ve ark., 2001; Bilia ve ark., 2002). Rodentler üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda bu ekstraktların antidepresan etkisi net bir şekilde başka antidepresanlarla da karşılaştırılmalı olarak gösterilmiştir (Öztürk ve ark., 1996; Öztürk, 1997; Butterweck ve ark., 1998; Kumar ve ark., 1999).

Çok merkezli kontrollü klinik denemelerde, diğer antidepresan ilaçlarla karşılaştırıldığında, bu bitkisel antidepresan ilacın, en azından diğer konvansiyonel antidepresanlar kadar etkin olduğu ve özellikle yan etkilerinin düşük olması nedeniyle diğerlerine göre daha üstün olduğu ileri sürülmüştür (Linde ve ark., 1996; Wheatley, 1997; Ernst ve ark., 1998; Vitiello, 1999; Field ve ark., 2000; <http://www.herbalgram.org/files/pdfs/SJW.pdf>). Bu bağlamda; diğer bazı antidepresanlara bir üstünlük olarak, kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu da öne sürülmektedir (Kumar ve ark., 2000b).

Yan etki profilinin iyi olması nedeniyle tolerabilitesi yönünden avantaja sahip standardize Hpe'ler, hafif-orta depresyon tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olarak Almanya'da ruhsatlandırılmış olup, özellikle 1995 yılından beri klinikte konvansiyonel antidepresan ilaçlardan çok daha kapsamlı şekilde kullanılan bir ilaç konumuna gelmiştir. Yakın zamanda Almanya'da yapılan karşılaştırma sonuçları DSÖ 2000 Bülteni'nde yayımlanmıştır (Ernst, 2000). Bu çalışmada bildirilen 1998 verilerine göre, standardize Hpe'ler Almanya'da, hafif-orta depresyon için en uygun tedavi seçeneği olarak reçeteye en sık yazılan bir antidepresan durumundadır. Çünkü fluoksetin kadar etkin ve tolerabilitesi ondan daha iyi bulunmuştur. Öyle ki, Almanya'da Hpe'ler tüm antidepresan reçetelerinin %25'ini oluşturmaktadır (Ernst, 2000). Öte yandan Amerika Birleşik Devletleri'nde de popüleritesinin giderek artmakta olduğu bildirilmektedir (Ernst, 2000; Fornal ve ark., 2001). Büyüyen popüleritesine bağlı olarak; Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), standardize Hpe'nin uzun süreli etkinliğini ve güvenliğini kapsamlı ve güncel olarak değerlendirmek amacıyla çok merkezli klinik denemeleri organize etmiştir.

Hpe'lerin biyoaktif komponentlerine ilişkin 1910'larda başlayan ayrıntılı nitel ve nicel analiz çalışmalarının ardından, bu bileşenlerden hiperisin üzerine yoğunlaşan çalışmalar bitkinin antidepresan aktivitesinden başta hiperforin ve flavonoidler olmak üzere ekstrede bulunan bileşenlerden en az on tanesinin sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (Umek ve ark., 1999). Ekstrelerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasına ilişkin bu yakın tarihli deneysel açılımlar, konu ile ilgili araştırmaların günümüze kadar artan bir ilgi ile süregelmesine yol açmıştır.

Hypericum perforatum'dan elde edilen ekstrelerin yapısal özellikleri, konsantrasyonları, biyolojik aktiviteleri ve klinik olarak gösterilen antidepresan etkisine olası katkılarını içeren mevcut bilgiler hızla artmaktadır (Nahrstedt ve Butterweck, 1997; Umek ve ark., 1999; Kumar ve ark., 2000c; Sloley ve ark., 2000; Greeson ve ark., 2001;

Bilia ve ark., 2002; Jürgenliemk ve Nahrstedt, 2002). Hpe aktif bileşenlerinden hiperisin ve hiperforinin etkileri ile ilgili son zamanlarda yapılan bir çalışmada da; Hpe'nin alkol alımı üzerindeki azaltıcı etkisinin, hiperforin ile ilişkilendirilebileceği ve hiperforinin bu açıdan hiperisinden daha büyük role sahip olabileceği belirtilmiştir (Panocka ve ark., 2000; Perfumi ve ark., 2001).

Antidepresan ilaç olarak ekstrenin standardizasyonu açısından, mevcut olan aktif bileşenleri etkileyen faktörlerin bilinmesi önemlidir. *Hypericum perforatum* çeşitli bileşenlerinin içeriği yönünden geniş varyasyon gösterebilmektedir. Dolayısıyla, hiperisin, hiperforin gibi biyomarkerlerin ticari olarak hazırlanan Hpe preparatlarındaki konsantrasyonlarının birbirini tutmayabildiği ve ürünün etiketinde belirtilen nicelikte olamayabildiği bildirilmiştir (Bergonzi ve ark., 2001; Bilia ve ark., 2002). Bu varyasyonun nedenlerinden bazıları ise; türler içindeki kimyasal varyasyon, ekolojik faktörler (ışık ve besin özellikle hiperisinlerin konsantrasyonunu değiştirmektedir), hasat tarihi ve mevsim, hasat edilmiş bitki materyalinin işlenmesi, botanik olarak yanlış tanı (farklı *Hypericum* türlerinin preparatlar içinde bir arada bulunmasına neden olabilir), çiçek ve tohum yüzdeleri (ticari preparatların etkinliğini etkileyebilir, %0-%50 değişim-mevsim boyunca) (Nahrstedt ve Butterweck, 1997; Constantine ve Karchesy, 1998; Umek ve ark., 1999; Schwarz ve Cupp, 2000; Poutaraud ve ark., 2001; Murch ve ark., 2002).

Umek ve ark. (1999)'nın çalışmasında, Slovenya'da yetişen altı *Hypericum* türünün kantitatif fitokimyasal analizi göstermektedir ki: *Hypericum perforatum* (özellikle çiçekleri), *Hypericum* türlerinde bulunan aktif bileşenlerden on tanesinin (rutin, hiperosit, izokersitrin, kersitrin, kersetin, I3,II8-biapigenin, amentoflavon ve pseudohiperisin, hiperisin ve hiperforin) en yüksek miktarını içermektedir. İlginç olan şudur ki: Analizi yapılan bu türler arasındaki en açık fitokimyasal fark: Hiperforin komponentinin, yalnızca *Hypericum perforatum*'da saptanmış olmasıdır (herba: 6.01, çiçek: 13.59 ortalama mg/g kuru ağırlık) oysa diğer türlerde hiç saptanmamıştır (Umek ve ark., 1999). *Hypericum* genusu ile ilgili diğer ilginç bir nokta da, *Hypericum calycinum* gibi bazı türlerin hiç hiperisin içermemesine karşın, santral sinir sistemi üzerindeki etki kalıbı açısından *Hypericum perforatum*'a çok benzer özellikler sergilemeleridir (Roth, 1953; Mathis ve Ourisson, 1964; Öztürk ve ark., 1996a; 1996b; Öztürk, 1997). Umek ve ark. (1999) tarafından yapılan çalışmadan edinilen önemli diğer bir bilgi de; *Hypericum* türlerindeki bileşenlerin bitkideki miktarlarının, yetiştiği bölgelerin rakımı ile ilişkili olmasıdır (pozitif/negatif korelasyon biçiminde). Örneğin, *H. perforatum*'un flavonoidlerinden biri olan rutin miktarının, bitkinin yetiştiği bölge rakımı ile güçlü bir pozitif korelasyonu söz

konusu iken, kersitrin içeriğinin negatif korelasyonu belirlenmiştir. Yine bu çalışmadaki, ilginç olan diğer bir çıkarım da, deniz seviyesi civarlarından toplanan örneklerde, bitkideki rutin adlı flavonoidin saptanamamasıdır (Umek ve ark., 1999).

Bu sonuçlara göre; standardizasyonda referans madde olarak hiperisin komponentinin kullanılmasının daha uygun olacağını diğer bir yönü de aydınlatılmış bulunmaktadır ve özellikle Alman Kodeksi DAC79 (Deutscher Arzneimittel-Codex, 1979)'da önerilen bu duruma destek bir çalışmadır (Umek ve ark., 1999).

1.7.3. *Hypericum perforatum* Ekstrelerinin Standardizasyonu ve Etkileyen Faktörler

Terapötik olarak aktif Hpe'ler; genellikle *Hyperici Herba*'nın, etanol/su ya da metanol/su karışımlarıyla ekstre edilerek hazırlanır ve hiperisin ve/veya hiperisin-benzeri maddelere göre standardize edilir. Bu değerlendirme HPLC analizleri ile yapılır. Hpe'leri standardize etmek için %0.3 (3 mg/g) hiperisin içeriğini dikkate almak genellikle pratik hale gelmiştir (Sloley ve ark., 2000; Naturel Medicines Comprehensive Database, 2000). Standardizasyonunda tipik olarak %0.3 hiperisin kriter alınmakla birlikte; %2-4.5 hiperforin de dikkate alınabilmektedir. (<http://www.herbalgram.org/files/pdfs/SJW.pdf>). Amerikan Farmakopesi'ndeki ilgili monografa göre (USP, 1999) standardizasyon şöyledir: HPLC analizi yoluyla değerlendirilen ekstraktın hiperisin ve pseudohiperisin içeriği %0.2' den az olmamalı ve hiperforin içeriği ise %3.0'den az olmamalıdır (Bilia ve ark., 2002).

Hpe ürünlerinin genellikle hiperisin içeriğine göre standardize edilmesinin bir nedeni de, bu bitkinin antidepresan etkilerinden sorumlu olan majör bileşenin başlangıçta özellikle hiperisin komponenti olduğunun düşünülmüş olmasıdır (Butterweck ve ark., 1998; Barnes ve ark., 2001). Öte yandan kimyasal bileşim olarak *H. perforatum*'a çok benzeyen ancak hiperisin içermeyen bir tür olan *H. calycinum* ile de antidepresan etkiler gözlenmiştir (Öztürk ve ark., 1996a; 1996b; Öztürk, 1997). Bu bulguyu destekler nitelikte Chatterjee ve ark. (1998a; 1998b) hiperforin'in antidepresan etkiden sorumlu olduğunu öne sürmüştür.

Hiperisinler, *Hypericum* genusu için karakteristiktir (DAC, 1991; ESCOP, 1997; Nahrstedt ve Butterweck, 1997; Bilia ve ark., 2002). Antidepresan etkiye katkıda bulunan majör komponentlerden biri de hiperforin (Chatterjee ve ark., 1998a; 1998b; Müller ve ark., 1998) olmasına karşın; hiperforin, oksidatif degradasyon nedeniyle kimyaca instabil (kararsız) olduğu için, ürünlerin hiperforin içeriğine göre standardizasyonu sorun oluşturabilmekte ve ekstrelerin farmakolojik aktivitesini dramatik olarak

etkileyebilmektedir (Verotta ve ark., 2000). Degredasyona eğiliminden dolayı, saf hiperforinin uzun süreli depolanmasının; -70°C ' de nitrojen altında yapılması önerilmektedir (Orth ve ark., 1999). Hiperforin'in kimyasal bozunma ürünü olan adhiperforin'in de antidepresan etkiye katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (Jensen ve ark., 2001).

Bitkideki hiperisin ve hiperisin-benzeri bileşenlerin ışığa duyarlılıkları ise, ekstrenin biyolojik aktivitesinin değişmesine neden olabilen temel etkenlerdendir. Bu konu ayrıntılı olarak incelenmiştir. *Hypericum perforatum* herbal drogu ve ekstraktındaki protopseudohiperisin ve protohiperisin'in, sırasıyla pseudohiperisin ve hiperisin'e transformasyonu üzerine ışığın etkisi çalışılmıştır (Poutaraud ve ark., 2001).

Bu bileşiklerin ışık ve sıcaklığa karşı çok hassas ve bu nedenle kolay bozunabilmelerine bağlı olarak, ekstrelerin hiperisin içeriğinin, maruz kaldığı koşullara göre değişebileceği bildirilmektedir (Bilia ve ark., 2001; 2002).

Hypericum perforatum preparatlarının yaygın şekilde bulunan bir çok formülasyonu (tablet, kapsül, tentür, çay, topikal preparatlar) bulunmaktadır. Antidepresan ilaç olarak klinikte kullanılan formülasyonları, standardize ekstrenin kapsül ve tablet formlarındaki farmasötik şekilleridir.

1.7.4. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

1.7.4.1 Farmakolojik Özellikleri

Çeşitli aktif komponentler içermesi nedeniyle, *Hypericum perforatum* hem çok çeşitli farmakolojik aktiviteler göstermekte hem de değişik farmakolojik etkilerinden birden fazla bileşen sorumlu olabilmektedir. Bitkinin hiperisin ve psödohiperisin'den kaynaklanan antiviral ve anti-HIV etkileri bildirilmiştir. Hiperisin ve psödohiperisin'in retrovirüsler üzerindeki etkileri çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (Lavie ve ark., 1989; Meruelo ve ark., 1989; Mills ve Bone, 2000). Çeşitli kanser türleri üzerinde antineoplastik etkileri gösterilmiştir (Mills ve Bone, 2000). *H. perforatum* bitkisinin yara iyileştirici etkisi tavuk embriyonik fibroblast kültürlerinde kanıtlanmıştır. Muhtemelen hiperisin'den kaynaklanan bu etki fibroblastların migrasyonu ve kollajen yapımındaki artışa bağlıdır (Korkmaz ve ark., 2001). Ayrıca, bu bitkinin ayrıca rodentlerde koleretik ve hepatoprotektif etkileri gösterilmiştir, ancak bu etkilerden sorumlu aktif maddelerin ve etki mekanizmalarının neler olduğu konusu tartışmalıdır (Aydın, 1990; Öztürk ve ark., 1992; Herekman-Demir ve ark., 2001; Kliwer, 2003).

Bitkinin standardize ekstresinin antidepresan özellikleri hem deneysel yöntemler ile hem de kontrollü klinik çalışmalar ile çok yoğun biçimde araştırılmıştır. *Hypericum perforatum* çeşitli özellikleri yönünden klasik antidepresan ilaçlara benzemekle birlikte bazı yönleri ile farklılıklar göstermektedir. Klasik antidepresan ilaçlarda olduğu gibi *H. perforatum*'un belirgin analjezik etkisi bulunmaktadır (Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk, 1997; Öztürk ve Öztürk, 2001). Santral sinir sistemi aracılığıyla ortaya çıktığı belirlenen bu analjezik etkide endojen opiyoiderjik (Öztürk, 1997; Öztürk ve Öztürk, 2001) ve pürinerjik (Öztürk ve Öztürk, 2001) mekanizmaların rol oynadığına ilişkin bazı deneysel kanıtlar elde edilmiştir. Klasik antidepresan ilaçlardan farklı olarak Hpe anksiyolitik özellikler taşımaktadır (Öztürk ve ark., 1996a; Öztürk, 1997). İlginç ancak çok fazla araştırılmamış bir başka Hpe etkisi de antikonvülzan aktivitedir (Ivetic ve ark., 2002). Konvansiyonel antidepresan ilaçlar için çok tipik olmayan bu etkiler daha çok GABA-benzodiazepin kompleksini etkileyen anksiyolitik/nootropik ajanlara özgüdür. Son olarak, klinik denemelerde klasik antidepresan ilaçlara göre Hpe'nin hem hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği hem de yan etkilerinin daha az olduğu anlaşılmıştır (Linde ve ark., 1996; Mills ve Bone, 2000; Hammerness ve ark., 2003). Terapötik indeksi oldukça büyük olan Hpe'nin LD₅₀ değeri farelerde 1000 mg/kg gibi yüksek bir doz düzeyindedir (Abraham ve ark., 1986; Aydın, 1990).

Hypericum perforatum'un santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin çeşitliliği yine bitkinin çeşitli aktif komponentler içermesi ve bu aktif komponentlerin çeşitli nörokimyasal değişimlere neden olması ile bağlantılı gibi gözükmektedir. Bunlardan hiperforin ve ilişkili floroglusinoller; çeşitli nörotransmitterlerin (serotonin, dopamin, noradrenalin, GABA, glutamat) uptake'ini inhibe eder (Wheatley, 1997; Bennett ve ark., 1998; Chatterjee ve ark., 1998a; Müller ve ark., 1998; 2001), flavonoidler; benzodiazepin reseptör ligandları şeklinde (Medina ve ark., 1997), ayrıca antioksidan olarak ve çeşitli enzim (MAO, COMT, dopamin-β-hidroksilaz, adenosin deaminaz gibi) inhibitörleri olarak etki gösterirler ve adenosin reseptörlerine de bağlanabilirler (Medina ve ark., 1997; Butterweck ve ark., 2000; Mills ve Bone, 2000) ve hiperisin-ilişkili naftodiantronlar ise sigma-1 reseptörlere bağlanabilirler (Raffa, 1998) ve MAO inhibisyonu yaparlar (Sloley ve ark., 2000; Gobbi ve ark., 2001). Fakat hiperforin'in bu reseptörlere afinitesinin mevcut olmasına ilişkin herhangi bir verinin bulunmadığı bildirilmektedir (Gobbi ve ark., 2001; Perfumi ve ark., 2001). Ayrıca, Hpe'nin santral sinir sisteminde çeşitli reseptörlerin ekspresyonlarını ve agonistlere karşı afinitelerini değiştirdiğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır (Mills ve Bone, 2000).

Hypericum ve hiperisin'in MAO inhibisyonu yaptığı ilk olarak Suzuki ve ark. (1984) tarafından gösterilmiştir. Sözkonusu gözlemi doğrulayan (Bennett ve ark., 1998) ve doğrulamayan (Wong ve ark., 1998) çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hpe ile tedavinin ardından, sıçan beyninin spesifik bölgelerinde serotonin konsantrasyonlarında önemli artışlar gösterilmiştir (Calapai ve ark., 1999; Sloley ve ark., 2000).

Hpe'nin özellikle sıçan mezolimbik bölgelerindeki serotonin ve dopamin sistemlerinden başka opiyoid sistemini de etkilediği ve μ - ve κ -opioid reseptörlere bağlandığına işaret eden otoradyografik kantifikasyon çalışmaları da bulunmaktadır (Chen ve ark., 2003).

Hpe'nin bileşenleri ve etkiledikleri reseptörler ile çeşitli nörotransmitterler üzerine kombine etkileri çeşitli kaynaklarda ayrıntılı olarak tartışılmıştır (Field ve ark., 2000; Gobbi ve ark., 2001; Greeson ve ark., 2001; Chen ve ark., 2003; Müller, 2003; Mennini ve Gobbi, 2004). Hpe'nin başta antidepresan etki olmak üzere çeşitli etkilerinden birden fazla bileşenin sorumlu olduğu ve aktivite için bileşenlerden her birinin tek başına yeterli olmadığı belirtilmektedir (Bennett ve ark., 1998; Sloley ve ark., 2000; Gobbi ve ark., 2001).

Başlangıcından itibaren araştırmaların oldukça büyük bir kısmı hiperisin ve psödohiperisin'in antidepresan aktivitesini öne sürmektedir (Butterweck ve ark., 1997; 1998; Raffa, 1998). Fakat, hiperforin'in, Hpe'lerin antidepresan etkisinden sorumlu majör komponent olduğu da çeşitli çalışmalarda vurgulanmış ve ayrıca hiperforin lipofilik olduğundan kolayca kan-beyin bariyerini geçerek (Ostrowski, 1988) santral sinir sistemindeki nörokimyasal sistemleri etkilemek suretiyle Hpe'nin davranışsal etkilerinden sorumlu olduğu yorumu yapılmıştır (Chatterjee ve ark., 1998a; Laakmann ve ark., 1998; Müller ve ark., 1998). Öte yandan; Cervo ve ark. (2002) çalışmalarında; Hpe'nin antidepresan-benzeri aktivitesini, hiperforin içeriği ile ilişkili olarak değerlendirmişler ve bu hiperforin plazma ve tüm beyin konsantrasyonlarını, hiperforin'in stabil tuzu ile karşılaştırmışlardır. Hiperforin içeriği sırasıyla %4.5 ve %0.5 olan Hpe'ler, uygulama sonrasında sıçanların antidepresan aktivite ölçümü testlerinde sıçanların total immobilitesini, hiperforin'in plazma konsantrasyonlarına uyumlu biçimde azaltmışlardır. Bu konsantrasyonlar, hiperforin stabil tuzunun konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında; immobiliteyi azaltana benzer büyüklükte konsantrasyonlardır. Bununla birlikte sıçan beyninde hiperforin saptanmamıştır, burada ise hiperforin ile ilişkili olarak "belki kan-beyin engelini zayıf düzeyde geçmesi nedeniyle olabilir" yorumu yapılmaktadır (Cervo ve

ark., 2002). Bu açıklama, Ostrowski, (1988)'nin hiperforin'in bu farmakokinetik özelliğine ilişkin çıkarımı ile çelişmektedir (Rezvani ve ark., 2003).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Hpe'nin alkol alımı üzerindeki azaltıcı etkisinde benzer bir korelasyon bulunmuş, yani Hpe'nin bu etkisinin, hiperisine değil hiperforin içeriğine paralel olduğu belirtilmiştir (Perfumi ve ark., 2001). Bununla birlikte, Hpe'nin alkol alımı üzerine olan etkilerinde, ekstrenin çeşitli komponentlerinin kombine etkisinin sorumlu olabileceği gözardı edilmemelidir (Rezvani ve ark., 2003). Nitekim Gobbi ve ark. (2001)'nin vurguladığı gibi, anksiyete, depresif hastalık ve alkol tüketimine eşlik eden nöropeptid Y (NPY) ve NPY reseptörlerinin de hiperisin tarafından etkilenmesi de (sigma reseptörleriyle olan etkileşim gibi) bu kanıya destek niteliğindedir. Alkol tüketimi ve rezistansının NPY düzeyleri ile ters orantılı olması sözkonusudur (Thiele ve ark., 1998). Depresif ve intihar girişiminde bulunan hastaların serebrospinal sıvılarında NPY düzeyleri düşük bulunmuş, elektrokonvülsif şok ve antidepresan ilaç tedavisi ile bu hastalardaki düşük NPY düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (Markou ve ark., 1998; Gobbi ve ark., 2001). Ayrıca, alkol yoksunluk sendromunda da sıçan beynindeki NPY immunoreaktivitesinde artış bildirilmektedir (Bison ve Crews, 2003).

Hpe'nin, 5-HT reuptake'ini azaltarak ve MAO aktivitesini inhibe ederek serotonerjik nörotransmisyonu arttırdığını bildiren bir çok veri mevcuttur (Cott, 1997; Müller ve ark., 1997; Nahrstedt ve Butterweck, 1997; Calapai ve ark., 1999). Serotonerjik sistemin hipofonksiyonunun depresif hastalıkların (Bennett ve ark., 1998) ve alkolizmin (Tollefson, 1989; Overstreet ve ark., 1992; Sellers ve ark., 1992; McBride ve ark., 1993; Chen ve ark., 2003) patojenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hpe komponentlerinin, çeşitli 5-HT reseptörü alttipine bağlandığı da bildirilmiştir; örneğin, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} (Cott, 1997; Teufel-Mayer ve Gleitz, 1997), 5-HT_{3/5} ve 5-HT₄ (Chatterjee ve ark., 1998b), 5-HT₆ ve 5-HT₇ (Perfumi ve ark., 2001).

Özetle santral dopaminerjik, serotonerjik, opiyoiderjik, GABA'erjik ve glutamerjik mekanizmalar etanol tüketimini etkileyebilmektedir ve Hpe'nin bu nörokimyasal sistemleri etkilediği rapor edilmiştir (Butterweck ve ark., 1997; 1998; Müller ve ark., 1997; Chatterjee ve ark. 1998b; Markou ve ark., 1998; Gobbi ve ark., 2001; Perfumi ve ark., 1999; Perfumi ve ark., 2001).

Son zamanlardaki bir çok klinik deneme, standardize Hpe preparatlarının yan etki oranlarının plasebo ile karşılaştırılabilir ve standart antidepresanlarınkinden daha az

olduğunu açıkça göstermektedir (Linde ve ark., 1996; Hammerness ve ark., 2003). Hpe preparatları konusundaki çalışmalar, ters etki insidensinin, tedavi görenler arasında %1-3 olduğunu göstermektedir (Schulz, 2001; Hammerness ve ark., 2003). Bu oran, sentetik antidepresanlar ile olanlardan 10 kez daha azdır. Hpe yan etkilerinin en yaygın olanı, fotosensitizasyondur. Işığa maruz kalan deri ile ilişkili reaksiyon raporlarına göre, tedavi edilen her 300.000 olgu arasından sadece 1 tanesi olmak üzere fotosensitizasyon Hpe'nin yan etkisi olarak bildirilmektedir. Ancak bu fotosensitizasyonun antidepresan olarak tedavide kullanılan dozlardan (3x300 mg/gün, oral) çok daha yüksek dozlarda meydana gelebileceği öngörülmektedir. Fotosensitivite, yüksek dozda (35 mg) sentetik hiperisin ile deneysel antiviral tedavi uygulanan HIV ile infekte hastalarda bildirilmiştir; bu semptomlar genellikle orta şiddettedir ve uzun dönemde hasar yaratmamaktadır (Schempp ve ark., 2002). Hpe'lerin yüksek doz düzeylerinde bile, ortalama arteriyel kan basıncını ve kalp atışını değiştirmedeği insan deneklerde gösterilmiştir (Schule ve ark., 2004). Ancak bazı endokrinolojik etkilerin oluşma olasılığı nedeniyle, yine de çok yüksek dozlardan kaçınmak güvenlik açısından en uygun yaklaşım gibi gözükmemektedir (Schule ve ark., 2004).

Hypericum perforatum, konvansiyonel antidepresanlarda oluşan duruma benzer şekilde yoksunluk etkilerine (baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, uykusuzluk, paresteziler, konfüzyon ve yorgunluk-bitkinlik) yol açabilmektedir. Yoksunluk etkilerinin, ilacın kullanımına son verilmesinden sonraki 2 gün içinde meydana gelmesi kuvvetle olasıdır; fakat bazı durumlarda, tedaviyi durdurduktan sonraki bir haftadan daha uzun süre boyunca meydana gelmemiştir. Yoksunluk semptomlarının meydana gelişinin, kullanım dozu ve süresi ile ilişkili gözükmediği de bildirilmiştir. Yoksunluğun olası ters etkileri nedeniyle, Hpe tedavisinin aniden sonlandırılmaması hastalara önerilmektedir (Schempp ve ark., 2002; Dean ve ark., 2003).

1.7.4.2. Farmakokinetik Özellikleri

Absorbsiyon: t_{lag} , T_{max} , C_{max} değerlerine ait veriler şöyledir: Hpe'nin majör lipofilik komponenti olması nedeniyle hiperforinin oral uygulamayı takiben biyoyararlanımı iyidir ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşabilmektedir (Ostrowski, 1988). Bu nedenle, beyindeki çeşitli nörokimyasal sistemleri etkileyen Hpe'nin davranışsal etkilerinden sorumlu tutulmaktadır (Rezvani ve ark., 2003). Ancak bununla çelişkili olarak, Cervo ve ark. (2002) antidepresan etki gösteren dozlarda beyin dokusunda hiperforin'in varlığını

saptayamamışlardır. Ostrowski (1988)'nin HPLC ölçümlerine dayanan araştırması ile bu kritik konunun farmakokinetik bağlamda tartışılmasının önemi vurgulanmıştır.

Dağılım: Oral dozlar için sanal dağılım hacmi, hiperisin için; ~ 162L, psödohiperisin için; 63L olarak belirlenmiştir (Kerb ve ark., 1996 ; Schwarz ve Cupp, 2000). Hpe'lerin antidepresan etkilerinden sorumlu aktif komponenti henüz kesin olarak aydınlatılamamış olmasına karşın; son zamanlarda yine, ekstrenin ana aktif bileşenleri olan hiperisin (Butterweck ve ark., 1998) ve hiperforin (Chatterjee ve ark., 1998a; Laakmann ve ark., 1998) üzerinde durulmakta olduğundan; Agrosi ve ark. (2000), bu iki komponentin, bitkisel üründen biyoyararlanımını, insanlarda araştırmışlardır. Test formülasyonu: Her yumuşak jel kapsül soya yağı içinde 300 mg kuru Hpe içermektedir (sabah 12 saat açlık sonrası, tek doz oral uygulama). Bu alkolik Hpe; 300 mg'da %0.3 hiperisin, %5 hiperforin içermektedir. Tedaviden 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 saat sonra alınan kan örneklerinde hiperisin ve hiperforin'in nicel saptamaları spesifik yöntemler ile yapılmıştır. Hiperisin için C_{max} : 0.77-1.62 ng/ml; T_{max} : 6-8 saat gibi bulunmuştur. Plazma konsantrasyonları belirlenemeyen örnekler de vardır. Hiperforin'in biyoyararlanımı, hiperisinin biyoyararlanımından bir logaritmik birim daha yüksektir. Yumuşak jel kapsül formülasyonu kullanılan bu çalışmada bulunan hiperforin C_{max} : 168.35 ng/ml; T_{max} : 2.5 saat. Sert jelatin kapsül kullanılan başka bir çalışmadaki değerler ise; C_{max} : 84.25 ng/ml; T_{max} : 3.08 saat bulunmuştur. Diğer bir çalışmada da oral tek doz, 900 mg (300 mg'lık tabletlerden 3 adet) Hpe (bir tablet 0.36mg hiperisin içermekte; 3 tablet içinde toplam 1.09 mg hiperisin alacak şekilde) uygulama sonrası kan örnekleri 3, 4, 6, 9, 24 ve 72 saat sonra alınmıştır. Hiperisin için C_{max} : 0.018 mg/L, T_{max} : 7.1 saat, $T_{1/2}$: 27.8 saat. Yine tek doz uygulama; 1800 ve 3600 mg Hpe ile de yapılmıştır. Sonuçları şöyledir: Oral tek doz, 1800 mg dozu (300 mg lık tabletlerden 6 adet) *Hypericum* ekstraktı (toplam 2.18 mg hiperisin içermekte) uygulandığında ise sonuçlar şöyledir: C_{max} : 0.036 mg/L, T_{max} : 6saat, $T_{1/2}$: 29.1saat.

Oral tek doz, 3600 mg dozu (300 mg lık tabletlerden 12 adet) Hpe (toplam 4.36 mg hiperisin içermekte) uygulandığında sonuçlar şöyledir: C_{max} : 0.091 mg/L, T_{max} : 6.5 saat, $T_{1/2}$: 27.5 saat. Oral multipl doz, (günlük hiperisin dozu: 2.18 mg olacak şekilde günde üç kez ikişer tablet (toplam 600 mg Hpe dozu) uygulanmıştır. Hpe'nin iki hafta uygulamasında son dozdan 4 saat sonra ölçülen kararlı durum hiperisin pik konsantrasyonu: C_{max} : 0.029 mg/L, 12 saat sonraki C_{trough} : 0.026 mg/L, $T_{1/2}$: 41-42 saat civarında bulunmuştur (Brockmöller ve ark., 1997). Schwarz ve Cupp (2000), iki çalışmayı (Staffeldt ve ark., 1994; Kerb ve ark., 1996) gözden geçirerek absorpsiyon

konusunda şu yorumu yapmaktadır: 300, 900 ve 1800 mg kurutulmuş Hpe, insanlara tek doz verildiğinde; t_{lag} değerleri (median lag-time of absorption) (dozun alınmasından, saptanabilen plazma konsantrasyonuna ulaşılması için geçen zaman) hiperisin için sırasıyla: 2.6, 2.0, 2.6 saat; pseudohiperisin için ise: 0.6, 0.4, 0.4 saat bulunmuş (Staffeldt ve ark., 1994) ikinci çalışmada da hiperisin için: 2.1, 1.9 ve 1.9 saat; pseudohiperisin için ise: 0.5, 0.4, 0.4 saat bulunmuştur (Kerb ve ark., 1996). Yani, plazma konsantrasyonu, saatler içinde saptanabilmektedir. T_{max} : 5.2, 4.1 ve 5.9 saat; C_{max} : 1.5, 7.5 ve 14.2 ng/ml (Staffeldt ve ark., 1994). T_{max} : 5.5, 6.0 ve 5.7 saat C_{max} : 1.3, 7.2, 16.6 ng/ml (Kerb ve ark., 1996). Doz ve T_{max} arasında tam bir korelasyon sözkonusu değildir. Bununla birlikte, hiperisin'in maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması psödohiperisine göre daha uzun zaman almaktadır. Hiperisin için; (yukarıdaki tek, üç doz düzeyinde) medyan $T_{1/2}$: 24.8, 26.0, ve 26.5 (Staffeldt ve ark., 1994); $T_{1/2}$: 24.5, 43.1 ve 48.2 (Kerb ve ark., 1996). Günde 3 kez 300 mg ekstrenin multiple dozlarından sonra, hiperisin için C_{max} : 8.5 µg/L, C_{min} : 5.3 µg/L ; medyan $T_{1/2}$: 28.0 saat (Staffeldt ve ark., 1994); C_{max} : 8.8 µg/L, C_{min} : 7.9 µg/L; $T_{1/2}$: 41.3 saat (Kerb ve ark., 1996). Bu farmakokinetik parametreler çeşitli yayınlarda yer almaktadır (Bknz: Staffeldt ve ark., 1994; Kerb ve ark., 1996; Schwarz ve Cupp, 2000). Hiperisin için eliminasyon yarılanma-ömrü, iki çalışmada ayrı değerler olarak saptandığı görülmektedir. Bu durum, hiperisin/psödohiperisin oranı ile ilişkili olabilir. Bombardelli ve Morazzoni (1995)'nin yayımladığı bir makalede de, daha önce yapılmış iki çalışmanın sonuçları gözden geçirilmiştir: 300, 900 ve 1800 mg tek doz oral uygulanan ekstre; sırasıyla 0.25, 0.75 ve 1.5 mg hiperisin içermektedir. Hiperisin için farmakokinetik parametreler sırasıyla şöyle: C_{max} : 1.5, 7.5 ve 14.2 ng/mL ve T_{max} : 5.2, 4.1 ve 5.9 saat ve $T_{1/2}$: 24.8, 26 ve 26.5 saat olarak saptanmış olduğu bildirilmiştir. Bu maksimum plazma konsantrasyonları, nonlinear tarzda artmıştır ve doz ile T_{max} arasında gözlenen tam bir korelasyon yoktur (Staffeldt ve ark., 1994) (Bombardelli ve Morazzoni; 1995; Schempp ve ark., 2002).

Metabolizma ve Eliminasyon: Eliminasyon yarı-ömrü değerleri; özellikle hiperisin için, yukarıda verilmiştir. Hiperisin ve psödohiperisin'in kimyasal yapı ve moleküler büyüklükleri (>500Dalton) nedeniyle; hepatik glukuronidasyonu takiben safra ekskresyonu yoluyla metabolize edildikleri öne sürülmektedir (Kerb ve ark., 1996). Hiperisin, pseudohiperisin ve onların özellikle glukuronik asit ve sülfat konjugatları idrarda belirlenememiştir (Kerb ve ark., 1996). Hiperisin ve psödohiperisin'in sıçanlarda intraduodenal uygulamadan sonra safraya geçtiği kalitatif olarak belirlenmiştir ve bu iki

komponentin enterohepatik siklusa katılıyor olmaları güçlü bir olasılıktır (Aydın, 1990; Öztürk ve ark., 1992; Herekman-Demir ve ark., 2001).

Barnes ve ark. (2001) tarafından verilen özet bilgiye göre; oral verildikten sonra, hiperisin için pik konsantrasyona ulaşma zamanı ~2 saat, eliminasyon yarı ömrü ~25 saattir. Günde üç kez, dört gün dozlama ile, kararlı durum konsantrasyonları oluşmaktadır. Terminal yarı ömrü 42 saattir. Hiperforin için pik konsantrasyona ulaşma zamanı ~3.5 saat, eliminasyon yarı ömrü ~9 saattir. Kararlı durum konsantrasyonu (300 mg *Hypericum*; 14.8 mg hiperforin'e standardize) 100 ng/ml, psödohiperisin için ise pik konsantrasyon zamanı ~30 dakika, terminal yarı ömrü ~23 saat olarak belirlenmiştir. (www.mskcc.org/mskcc/html/11571.cfm?recordid=446)

1.8. Amaç

Hypericum perforatum'un alkol tüketimini azaltıcı etkileri gösterilmekle beraber, alkol yoksunluk sendromu üzerine etkileri çalışılmamıştır. Alkol yoksunluk sendromu, alkole fiziksel bağımlılık gelişmesinin en somut göstergesidir.

Bu çalışmada; *Hypericum perforatum* ekstresinin, sıçanlarda oluşturulan alkol yoksunluk sendromu, dolayısıyla alkole gelişmiş fiziksel bağımlılık üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2003-2004 döneminde, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA), Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın ortak çalışması çerçevesinde GATA Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi'nde, gerçekleştirilmiştir.

2.1. MATERİYAL

2.1.1. Laboratuvar

Bu çalışmanın gerçekleştirildiği GATA Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi'nde tüm prosedür, uluslararası bilimsel ve etik araştırma niteliklerine sahip koşullarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, "Helsinki Bildirgesi" ve "Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü" nün 1996 yılında yayımlanmış olduğu kitaptaki etik kurallara uyulmuştur. Deneyler; dış etkenlere karşı yalıtılmış, sıcaklığı (22 ± 3 °C) ve bağıl nemi ($\%60 \pm 5$) kontrollü ve 12 saat aydınlık-karanlık siklusu (07:00-19:00 aydınlık) otomatik olarak düzenlenmiş bulunan laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2.1.2. Deney Hayvanları

Deneylerde, ağırlıkları çalışmanın başlangıcında 225-325 g olan 48 adet yetişkin erkek Wistar cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanların elevajı yukarıda özellikleri anlatılan laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2.1.3. Kullanılan Maddeler

- % 96.5 Alkol (Etanol) (Tekel)
- Tam yağlı inek sütü (Danone, Türkiye)
- Sukroz
- *Hypericum perforatum* ekstresi (bitkinin polar yapıdaki bileşenlerini kapsayan fraksiyonu) Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilimdalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Nilgün Öztürk tarafından hazırlanmıştır.

Ekstrenin elde edilme işlemleri: Domaniç-İnegöl civarından toplanmış ve gölgede kurutulmuş *Hypericum perforatum* bitkisinin çiçekli topraküstü kısımlarının %50 (h/h) etanol-su maserasyonu sonucu elde edilen sulu etanollü ekstrenin yoğunlaştırılması ardından kloroform ekstraksiyonu uygulanmış olup, sulu faz ve kloroform fazı olmak üzere fraksiyonlandırılmıştır. Sulu fazın alkol kalıntıları rotavaporda uçurulmuş ve ardından liyofilizatörde kurutulmuştur. Bu işlemler sonucunda bu sulu fazdan elde edilen toz halindeki fraksiyon; hiperisin, pseudohiperisin gibi polar yapıda bileşenleri içeren ve tez

çalışmamız kapsamında sıçanlara uygulamasını gerçekleştirdiğimiz kısımdır. Bu fraksiyon ışık ve nemden korunarak saklanmıştır.

2.1. 4. Kullanılan Aletler

2.1.4.1. Lokomotor aktivite cihazı (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. Sistem, dörtgen şeklinde ve bu dörtgen içine sığacak büyüklükte ve boyutları çeşitli ölçülerde olabilen pleksiglas bir gözlem kafesi içerir.

Deney hayvanı, kafes içinde bir hareket yaptığında 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 rodentlerin horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktiviteleri kaydedilebilir. Horizontal hareket, deneğin yer değiştirme ve dikilme hareketleri yapmaksızın olduğu yerde yaptığı hareketlerdir. Vertikal hareket, dikilme hareketidir ve bantlar üzerindeki vertikal sensörler yardımı ile algılanır. Ambulatuvar hareket ise deneğin kafes içinde dikilme haricinde yaptığı her türlü yer değiştirme (gezinme) hareketidir. Horizontal ve vertikal aktiviteler deney hayvanının stereotipik hareketleri ve agresivitesi hakkında bilgi verici özelliktedir. Her üç aktivite ayrı ayrı değerlendirilebileceği gibi; üçünün toplamı, total lokomotor aktivite olarak da ifade edilebilir.

Rodentlerin lokomotor aktiviteleri gün içinde farklılık gösterebilmektedir. Ardışık lokomotor aktivite ölçümleri esnasında da spontan aktivitede giderek bir azalma gözlenir. Bu nedenle birden fazla grupta yapılan çalışmalarda aktivite ölçümlerinin günün hep aynı saatlerinde yapılması ve paralel kontrol grubunun bulunması oldukça önemlidir (Uzbay 1992; Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay, 2004).

Bu anlatılan çalışma ilkesine sahip ve eşzamanlı olarak 10 denekte ölçüm yapabilecek sayıda kafes içeren ve bilgisayar aracılı kayıt gerçekleştiren lokomotor aktivite test sistemi; yaptığımız deneylerde etkin şekilde kullandığımız önemli cihazlardandır.

2.1.4.2. Rotarod ve akselerod performans test cihazı (Columbus, OH, USA)

Bu testlerin esası, sabit veya ivmeli olarak artan hızda dönen bir çubuk (rod) üzerinde deney hayvanının düşmeden kalış süresinin ölçülmesidir. Sabit hızda dönen

çubuk üzerinde yapılan test “rotarod”, ivmeli olarak artan hızda dönen çubuk üzerinde gerçekleştirilen test ise “akselerod” performans testi adını alır.

Motor koordinasyon ölçümleri ile deney hayvanlarında, ilaçların sensorimotor performans üzerine etkileri, nöron harabiyeti gibi durumlar hakkında bilgi edinilebilir.

Test düzeneğindeki 4 veya daha fazla kulvar ile birbirinden ayrılmış dönebilme özelliğine sahip çubuk üzerinde, rodentler test öncesi belli bir süre durmaya alıştırılır. Ardından, sisteme adapte olabilmesi için düşük dönüş hızında eğitilir. Test öncesi, adapte olabilen ve rodada kalış süreleri belirli bir sınırın (örneğin 3 dk) üzerine çıkabilen, bu açıdan eğitilmiş olan denekler asıl deneye alınır. Test esnasında deneklerin sabit veya artan hızda dönen çubuk üzerinde kalış süreci aletin otomatik sayacı tarafından kaydedilir (Uzbay, 1992; Uzbay ve Kayaalp 1995a; Uzbay ve Wallis, 1999).

Çalışmamızda 20 rpm (20 devir/dk) sabit dönüş hızında, rotarod performansları saniye olarak kaydedilmiş ve ayrıca 0-80 rpm (0-80 devir/dk) ivmeli olarak artan dönüş hızında ise, akselerod performansları saniye olarak kaydedilmiştir.

2.2. YÖNTEM

2.2.1. *Hypericum perforatum* Ekstresi Optimum Doz Aralığının Saptanması ve Dozların Seçimi Amacıyla Yapılan Ön Çalışmalar

Alkol yoksunluğu sendromu çalışmasında kullanılacak dozların lokomotor aktivite ve motor koordinasyonu olumsuz yönde etkilememesi amacıyla; ekstrenin (25-400 mg/kg i.p. doz aralığında) etkileri, salin injeksiyonu yapılmış kontrol grubu erkek sıçanlara paralel olarak test edilmiştir. Çalışmamızda 20 rpm (20 devir/dk) sabit dönüş hızında, rotarod performansları saniye olarak kaydedilmiştir. 0-80 rpm (0-80 devir/dk) ivmeli olarak artan dönüş hızında, akselerod performansları saniye olarak kaydedilmiştir.

2.2.2. Çalışmamızda Kullandığımız *Hypericum perforatum* Ekstresinin Optimum Dozları ve Uygulanma Yolu

Yukarıda açıklanan ön çalışmalar ile saptanmış olan sıçanlardaki optimum (lokomotor aktivite ve motor koordinasyona etkisi, salin injeksiyonundan istatistiksel olarak farksız bulunan) doz aralığından seçilen dozlar: 25, 50, 100, 200 mg/kg'dır. Toz halindeki maddenin dozları (4 doz düzeyinde) hesaplanarak; her bir doz uygulamasından yarım saat önce salin (%09 sodyum klorür) ile (vorteks ve ultrasonik karıştırıcı

kullanılarak) çözüldürülmüş ve 200g için 1ml hacminde intraperitoneal (i.p) injeksiyon yolu ile sıçanlara akut ve günde iki kez olmak üzere uygulanmıştır.

2.2.3. Sıçanlarda Alkol Bağımlılığı ve Alkol Yoksunluk Sendromu Oluşturulması ve *Hypericum perforatum* Ekstresinin Etkileri ile İlgili Çalışmalar

2.2.3.1. Sıçanlarda alkol bağımlılığı oluşturma prosedürü (Kronik alkol uygulanması)

Başlangıçta; 48 adet erkek sıçan, vücut ağırlıkları tartımı yapılarak random (seçkisiz) ve her grupta 8 denek olacak şekilde 6 gruba ayrılmıştır. Sıçanların her biri bir kafeste olacak şekilde yerleştirilmiştir. Kafeslere sıra numarası verilip su ve katı yemleri kesildikten sonra; her bir grup bireyine; günlük besin içeriği ve kalorisine göre önceden tanımlanmış (Uzbyay, 1992; Uzbyay ve Kayaalp, 1995b) olan, Çizelge 2.1’de görülen “modifiye sıvı diyet” uygulanmaya başlanmıştır.

Gruplar ve 3 haftalık süre sonundaki uygulama ile dozları; Çizelge 2.2’de sunulmuştur. Uygulamanın tam prosedürü aşağıda ayrıntıları ile anlatılmıştır.

Gruplara uygulamanın başlangıçta birer gün fark ile başlatılması; 3 hafta sonundaki yoksunluk sendromu parametreleri test edilirken, aynı saatlerde madde uygulama ve testlerin aynı zamanlarda yapılabilmesini olanaklı duruma getirmiştir. Bu bağlamda gruplara ek olarak su ve yem sunulmamış; böylece besin ve kalori gereksinimlerini süt içerisindeki doğal besin öğeleri (karbonhidrat, yağ, protein, vitamin ve mineraller) ve alkolden karşılama sağlanmıştır. Alkol içeren sıvı diyet alan son 5 gruba paralel olarak birinci grup, naive kontrol grubu olarak planlanmış ve bu grupta bulunan sıçanlar, diğer grupların aldığı alkol yerine şeker ile kalori eşdeğerliği sağlanacak şekilde hazırlanan izokalorik sıvı diyet ile beslenmiştir. Yani alkol ile şeker izokalorik olarak yer değiştirmektedir. İdeal bir alkollü sıvı diyette total kalorinin yaklaşık olarak % 36’sı alkolden sağlanmalıdır. Çalışmamızda sıvı diyet her gün sabah taze olarak hazırlanmıştır.

Çizelge 2.1. “Kronik alkol” uygulanmasında kullanılan sıvı diyetin kompozisyonu (1000 ml sıvı diyet %7.2 (h/h) alkol içerir)

Pastörize inek sütü	925 ml (Danone Süt, Türkiye)
Alkol (%96.5)	75 ml (Tekel, Türkiye)
Şeker (sukroz)	16.5 g
TOTAL ENERJİ*	925 Kkal /1000 ml

*Modifiye sıvı diyetin böyle bir kompozisyonundaki 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 (Uzbyay, 1992).

Sıçanlarda alkole fiziksel bağımlılık geliştirmek için; insanlardaki alkol kullanımına benzemesi açısından doğal bir yöntem olarak, gerek sağladığı kan alkol düzeyi standartı ve gerekse alkol yoksunluğu sonrası oluşan sendromun testi aşamasındaki standart parametreleri sağlaması açısından da analitik bir değerlendirmeye olanak sağlayan “modifiye sıvı diyet” uygulaması özellikle tercih edilmiştir (Uzbay, 1992; Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay ve ark. 1997; Uzbay ve ark., 2003; Uzbay 2004).

Çalışmanın başlangıcından beri bireysel kafeslerde yer alan birinci grup (naive kontrol grubu) olan ilk 8 sıçan 3 hafta boyunca günlük olarak alkolsüz sıvı diyet alırken; ikinci gruptan itibaren 5 gruptaki toplam 40 adet sıçan ise; birinci haftada önce 3 gün süreyle % 2.4 alkol içeren ve sonraki izleyen 4 gün süreyle % 4.8 alkol içeren sıvı diyet almış ve devamındaki ikinci ve üçüncü hafta ise % 7.2 alkol içeren diyetle devam ederek toplam 21 gün süre sonunda alkol bağımlısı denekler durumuna gelmişlerdir.

Gruplara ilk günden beri sıvı diyet uygulanmaya başlarken, yukarıda değinilen nedenler gerekçesiyle, aralarında birer gün fark ile başlanmasına dikkat edilmiştir.

Günlük taze olarak hazırlanan her bir grubun sıvı diyeti; her bir sıçan için standart hacimde (100 ml/gün) ve her sabah aynı saatte (09:30) cam şişeler içerisinde 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 alabilir. Hayvan sıvı almadığı zamanlarda ise, bilye borunun ucunu tıkayarak akma ve damlamayı önler. Bu sistemin standardizasyonu; daha önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır (Uzbay, 1992).

Yirmidört saatte tüketilen hacimdeki alkol miktarının hesaplanması ve deney başlangıcından sonuna kadarki 3 haftalık evrede vücut ağırlığının değerlendirilmesi amacıyla günlük olarak tüketilen hacim kaydedilirken, vücut ağırlıkları da kaydedilmiştir. Sıçanların 24 saatlik alkol tüketimi; aşağıdaki formül ile hesaplanarak her gün bir hayvan için çizelgeye g/kg/gün şeklinde kaydedilmiştir:

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

$$A = \text{g/kg/gün Alkol tüketimi}$$

$$d = \%96.5 \text{ Alkolün özgül ağırlığı (25 } ^\circ\text{C'de } 0.81 \text{ g/cm}^3)$$

$$V = \text{Günlük tüketilen sıvı diyet miktarı (ml)}$$

$$W = \text{Deney hayvanının ağırlığı (g)}$$

Yukarıda belirtildiği üzere; naive sıçanlar ise, aynı süreç boyunca, alkol yerine sukroz içerecek şekilde izokalorik sıvı diyet almışlardır.

Çizelge 2.2. Deney grupları ve aldıkları uygulamalar

Grup No. (*)	Uygulama (i.p. injeksiyon)
	Akut 2 kez (11: ⁰⁰ ve 15: ⁰⁰)
	(1 ml /200 g sıçan)
1 Kontrol (-)	Salin
2 Kontrol (+)	Salin
3	Hpe 25 mg/kg
4	Hpe 50 mg/kg
5	Hpe 100 mg/kg
6	Hpe 200 mg/kg

* Her bir grup için n=8; kontrol (-), alkol bağımlı olmayan; kontrol (+), alkol-bağımlı (alkolik) kontrol grubu; salin, %09 sodyum klorür; Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi

2.2.3.2. Alkol yoksunluk sendromu oluşturulması ve *Hypericum perforatum* ekstresinin injeksiyon prosedürü

Birinci hafta ilk 3 gün % 2.4, izleyen 4 gün süre ile % 4.8 ve sonraki iki hafta boyunca % 7.2 alkol içeren sıvı diyet olarak toplam 21 günü tamamlamış olan birinci gruptan başlamak üzere, sırası ile her bir gruba aşağıdaki işlemler uygulanmıştır [birer gün ara ile başlandığından, her bir grupta birer gün ara ile alkol yoksunluğu sendromu oluşturulmuştur].

- Yoksunluk testleri yapılacağı günkü gruba 09:30'da alkolsüz süt (alkol yerine izokalorik olarak şeker kullanılan sıvı diyet) uygulanması
- Durumu izleyen yoksunluk 2. saat testleri yapılmadan 30 dakika önce (11:00) her bir grup için planlanan injeksiyon prosedüründeki ilk uygulamanın yerine getirilmesi (Çizelge 2.2)
- Yoksunluk 2. saat (11:30) değerlendirmelerinin gerçekleştirilmesi
- Herhangi bir injeksiyon yapılmaksızın ardından geçen 2 saat sonra yoksunluk 4. saat (13:30) değerlendirmelerinin gerçekleştirilmesi

e) Durumu izleyen yoksunluk 6. saat testleri yapılmadan 30 dakika önce (15:00) her bir grup için planlanan injeksiyon prosedüründeki ikinci uygulamanın yerine getirilmesi (Çizelge 2.2)

f)Yoksunluk 6. saat (15:30) değerlendirmelerinin gerçekleştirilmesi [Bu son değerlendirmenin diğer iki (yoksunluk 2. ve 4. saat) değerlendirmeden farkı; hem ilaç injeksiyonunun tekrarının uygulanması ve hem de tüm değerlendirmeler sonucunda odiojenik nöbet oluşturularak ilacın bu tür konvülsiyonlara olan etkisinin de test edilmesidir.

En sağlıklı gözlemin yapılabilmesine zaman açısından olanak sağlamak amacıyla, ilaç injeksiyonları, gruptaki her bir sıçana 5 dakika ara ile uygulanmıştır.

2.2.3.3. Alkol yoksunluk sendromunda gözlenen semptomların (parametrelerin) değerlendirilmesi ve sendrom üzerine ilacın etkileri ile ilgili prosedür

Yoksunluğun 2., 4., ve 6. saatlerinde aşağıdaki parametrelerin test edilmesi amacıyla; her bir sıçan, ilaç injeksiyonunu aldıktan (Çizelge 2.2) yarım saat sonra (yoksunluk 4. saat ölçüm öncesi ilaç almaksızın) ilk olarak katatoni değerlendirmesinden geçmiş, hemen ardından 5 dk'lık ölçüm kaydı amacıyla lokomotor aktivite (LMA) ölçüm cihazına konmuş ve aynı zaman dilimi içerisinde, davranışsal durumların gözlemi yapılarak; bu parametreler (odiyojenik nöbet hariç) değerlendirilmiş ve her bir grubun her bir deneğine ait önceden oluşturulmuş çizelgeye, ayrıntılı şekilde kaydedilmiştir. Odiyojenik nöbet ise; yoksunluğun 6. saatinde tüm parametreleri değerlendirilmiş olan her bir sıçan için uygulanan en son aşamadaki test olmuştur. Parametrelerin değerlendirilmesine ilişkin işlemlerin ayrıntıları aşağıda anlatılmıştır.

a) Locomotor aktivite

Çalışmamızda; salin ve *Hypericum perforatum* ekstresi (25, 50, 100, 200 mg/kg) alkol bağımlısı gruplara, alkol alımları sonlandırıldıktan birbuçuk saat sonra uygulanmış ve bu injeksiyondan 30 dakika sonra da LMA cihazına konmuştur. Yapılan her bir ölçüm için 5 dk'lık zaman dilimine ayarlanmış olan bu cihaz tarafından her bir sıçana ait horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktiviteler otomatik olarak kaydedilmiş ve bu üç değer toplamı "toplam lokomotor aktivite" değeri olarak ifade edilmiş olup, her bir gruptaki 8 sıçanın toplam lokomotor aktivitesinin genel ortalaması alınarak "ortalama \pm OSH" olarak istatistiksel değerlendirme aşamasına getirilmiştir.

b) Stereotipik aktivite

Çalışmamızda; stereotipinin şiddeti; birim zamanda (5 dk) deney hayvanının yaptığı stereotipik hareketlerin sayısı kaydedilerek, her bir grup için “ortalama \pm OSH” olarak ifade edilmiştir.

c) Postür bozukluğu

Skorlama yöntemi: Çok hafif (sırtlan duruşu) (1 puan), hafif (2 puan), orta (sırtlan duruşu yanı sıra arka ayaklar hafif ayrık) (3 puan), belirgin (ortadan biraz daha şiddetli) (4 puan), çok belirgin (arka ayaklardaki ayrıklık oldukça belirgin, ek olarak yürüme güçlüğü/yürüyememe) (5 puan) (Uzby, 1992). Çalışmamızda bu skorlama yöntemi kullanılmış ve her bir denek için kaydedilen değerler “medyan” olarak ifade edilmiştir.

d) Yürüme bozukluğu

Skorlama yöntemi: Hafif zorlanarak yürüme (1 puan), zorlanarak yürüme (2 puan), öne atılır tarzda zorlanarak yürüme (3 puan), öne atılma komponenti çok belirgin (4 puan), arka ayakları belirgin şekilde kullanamamaya bağlı olarak yürümek isteyip yürüyememe (5 puan) (Uzby, 1992). Çalışmamızda bu skorlama yöntemi kullanılmış ve kaydedilen değerler “medyan” olarak ifade edilmiştir.

e) İrritabilite ve ajitasyon

Skorlama yöntemi: Kafesten alınırken hafif kaçma davranışı ve hafif huzursuzluk (1 puan), belirgin huzursuzluk ve kaçma davranışı (2 puan), buna ek olarak dokununca vokalizasyon (3 puan), ek olarak hafif bir sesli uyarıcıya karşı vokalizasyon ve saldırganlık (4 puan), spontan veya ses/dokunmaya karşı şiddetli vokalizasyon, aşırı saldırganlık ve kaçma davranışı (5 puan) (Uzby, 1992). Çalışmamızda bu skorlama yöntemi kullanılmıştır. Ajitasyon şiddeti “medyan” değerler olarak hesaplanmıştır.

f) Tremor

Deneğin sadece kuyrukla sınırlı hafif tremor/belirgin tremoru olabildiği gibi, ek olarak el ile palpe edildiğinde vücudunda da hissedilen hafif tremor/vücut genelinde ve özellikle ön ekstremitelerde belirgin tremor veya diş çatırdatması ile birlikte gözlenen tüm vücutta yaygın şiddetli tremor oluşuna göre skorlama yapılabilmektedir (Uzby, 1992). Çalışmamızda tremor var/yok olarak kaydedilmiş ve değerlendirme bu standarda uygun davranışı sergileyen % hayvan sayısı üzerinden yapılmıştır.

g) Kuyruk sertliği

Kuyrukta gerek gözlem ve gerekse el ile dokunarak saptanan kuyruk sertliği skorlaması şöyledir: Çok hafif (1), hafif (2), orta (3), belirgin (4), çok belirgin (5). Çok hafif ve hafif puanlar, hayvan ancak ön ekstremiteleri ile bir çubuğa tutturulduğunda saptanabilen kuyruk sertliği için kullanılmaktadır (Uzby, 1992). Çalışmamızda kuyruk sertliği skorlaması yapılarak kaydedilen değerler; “medyan” olarak ifade edilmiştir.

h) Islak köpek silkinmesi (wet dog shake) davranışı

Var/yok şeklinde değerlendirilip bu standarda uygun davranışı gösteren % hayvan sayısı üzerinden değerlendirme yapılabilmektedir. Öte yandan çalışmamızda olduğu gibi; bu davranışı sergileyen sıçanlardaki her bir hareket sayılarak kaydedilip her bir grup için, “ortalama ± OSH” olarak ifade edilebilmektedir.

i) Katatoni

Katatoni ölçümleri için “dikey tel testi (vertical wire test)” kullanılabilir. Burada 90⁰ lik bir açı ile yerleştirilmiş bir tel üzerine bırakılan deney hayvanının hareketsiz kalış süresi kaydedilir. Katatoninin pozitif kabul edilebilmesi için bu sürenin 15 saniyeden fazla olması gereklidir. Gruplarda katatoni belirlenen denek %’si veya katatoninin süresi skorlanarak katatoni şiddeti üzerinden değerlendirme yapılabilir (Uzby, 2004).

Çalışmamızda “dikey tel testi”, yoksunluk sendromu ölçümlerinin başlangıcında, her bir sıçan lokomotor aktivite cihazına bırakılmadan önce yapılan ilk testtir ve bir kronometre aracılığıyla ölçülen, “tel üzerinde hareketsiz kalış süresi 15 saniyeden fazla olan deneklerde” “katatoni pozitif” kabul edilmiştir. Sürelerin kaydı yapılmış fakat skorlanarak ayrıca katatoni şiddetinin değerlendirilmesine gereksinim duyulmamıştır. Grupların değerlendirilmesinde “katatoni pozitif” olanların yüzdesi hesaplanmış ve gözlenen popülasyona göre % oluş sıklıkları ile ifade edilmiştir.

j) Diş çatırdatması

Şiddetli alkol yoksunluğu sendromunda gözlenir. Var/yok şeklinde kaydedilip bu semptomu geçiren hayvan %’si olarak değerlendirilebilir.

k) Zil sesi ile uyarılan tutarıklar (Odiyojenik nöbet)

Odiyojenik nöbetlerin şiddetinin belirlenmesinde şöyle bir skorlama sistemi (bu skorlama, Goldstein’in farelerde alkol yoksunluk sendromu esnasında el ile oluşturulmuş konvülsiyonlar için tanımladığı yöntemin modifiye edilmesi şeklinde)

kullanılabilmektedir: Nöbet yok (0 puan), sadece vahşi koşu var (1 puan), vahşi koşuya ek olarak tonik nöbet var (2 puan), vahşi koşuya ek olarak tonik-klonik nöbet geçirme (90 saniyeden daha az süre ise) (3 puan), vahşi koşuya ek olarak tonik-klonik nöbet geçirme (90 saniyeden daha fazla süre ise) (4 puan), nöbet esnasında deneğin ölmesi (5 puan) (Uzbay, 1992; 1997; 2004).

Çalışmamızda, odiyojenik nöbet oluşumunun tetiklenmesi amacıyla her bir denek için; “60 saniye süre ile” “100 dB şiddetindeki” zil sesinin 30 cm uzaklıktan uygulaması gerçekleştirilerek; “nöbet geçiren denek sayısı” üzerinden “% oluş sıklığı” değerlendirilirken, deneğin hangi tip nöbet geçirdiği de saptanmıştır. Bulunan % değerler üzerinden istatistik analiz yapılmıştır.

Ayrıca, % değerlerin skorlara dönüşümü (total alkol yoksunluk sendromu skoru) uyarlanarak nöbet şiddetleri de saptanabilmektedir (bknz. Alkolik hayvan modelleri ve deneysel alkol yoksunluğu).

“Tutarıkların latent süresi” şöyle hesaplanmıştır: Zil çalınmaya başlandığı an ile tutarıkların ilk komponenti olan “vahşi koşu”nun başladığı an arasındaki süre “saniye” olarak ölçülmüştür.

Ayrıca spontan tutarlıklar gözlem olarak kaydedilmiştir. Hayvanlarda spontan olarak ve aralıklarla gelen şiddetli myoklonik jerk, tonik/tonik-klonik tutarıkların hepsi “spontan tutarlılık” olarak değerlendirilmektedir.

2.2.4. İstatistiksel Analiz

Başlangıçtaki, optimum dozun saptanmasına ilişkin ön çalışmalarda sıçanların ortalama \pm OSH olarak ifade edilen lokomotor aktiviteleri, saniye olarak ölçülen rotarod ve akselerod performanslarının kontrole göre değişimlerinin değerlendirilmesine, eş olmayan gruplar için Student’in t test (unpaired Student’s t test)’inden yararlanılmıştır.

Üç hafta boyunca, alkol içeren sıvı diyet uygulamasıyla “alkol bağımlısı” yapılan grupların günlük alkol tüketimleri bakımından karşılaştırmalarında, tekrarlamalı ölçümler için çift yönlü varyans analizi (two-way ANOVA for repeated measures) kullanılmıştır.

Alkol bağımlı olmayan kontrol (-) grubu ile alkol-bağımlı kontrol (+) gruplarına ait toplam lokomotor aktivite (ortalama \pm OSH olarak ifade edilen) değerleri arasındaki farkın anlamlılık derecesi de yine unpaired Student’s t testi ile değerlendirilmiştir.

“Ortalama \pm OSH” şeklinde ifade edilen semptomlar (toplam lokomotor aktivite, stereotipik hareketler ve “ıslak köpek silkinmesi” davranışları) üzerine *Hypericum perforatum* ekstresinin (4 doz düzeyindeki) etkilerinin alkol bağımlısı kontrol grubuna göre değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve grupların post-hoc karşılaştırılmalarında Dunnett testi kullanılmıştır.

Skorlama yöntemi kullanılan ve istatistik açıdan “medyan” olarak işlem gören semptomlar (postür ve yürüme bozuklukları, ajitasyon, kuyruk sertliği) ve bunlar üzerine etkilerin değerlendirilmesinde Mann–Whitney-*U* testi kullanılmıştır.

% ile tanımlanan semptomlar (tremor, katatoni, odijojenik nöbet insidensleri) üzerine etkilerin değerlendirilmesinde χ^2 (Ki-kare) testi kullanılmıştır.

Odiyojenik nöbetlerin, saniye olarak ölçümü gerçekleştirilen, latent süreleri üzerine etkilerin değerlendirilmesinde ise eş olmayan gruplar için Student’in t testi kullanılmıştır.

Tüm testler için $p < 0.05$ olasılık düzeyi istatistiksel olarak “anlamli” kabul edilmiştir.

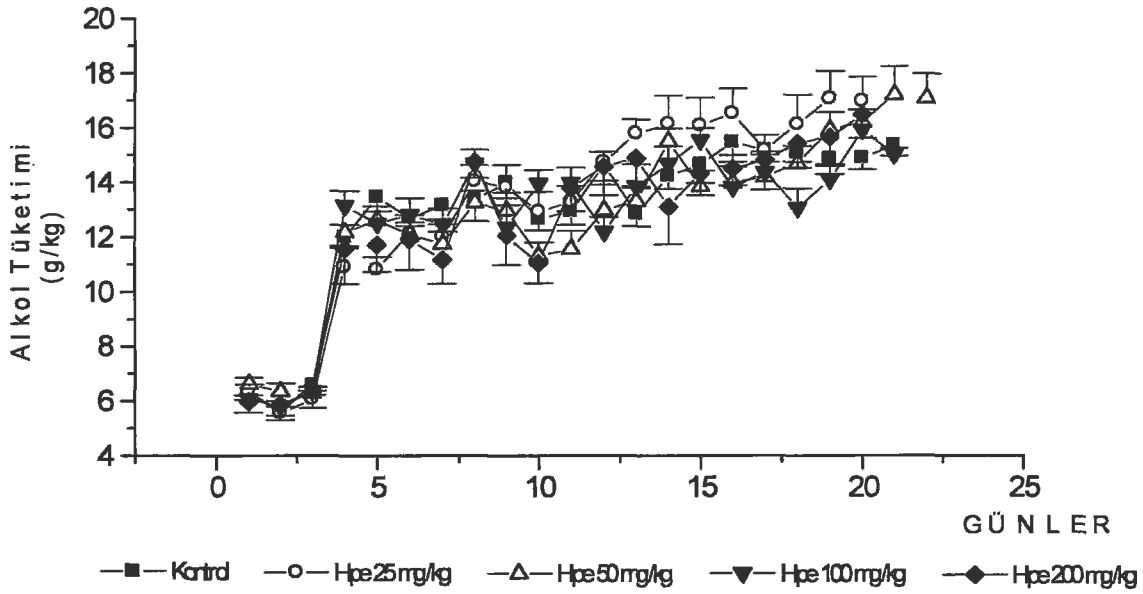
3. BULGULAR

3.1. Günlük Alkol Tüketimi ile Alkollü ve Alkolsüz Sıvı Diyetin Sıçanların Vücut Ağırlıklarına Etkileri

3.1.1. Günlük alkol tüketimi

Çalışmamızda, alkol içeren sıvı diyetin üç hafta boyunca günün aynı sabah saatinde sunulması yoluyla kronik olarak alkol tüketimi sağlanan sıçanların günlük ortalama alkol tüketimleri her bir grup (n=8) için ortalama \pm OSH olarak belirtilmiştir ve Şekil 3.1’de topluca (toplam n= 40) görülmektedir.

Tüm grupların, %7.2 alkol içeren sıvı diyetin uygulandığı son iki haftadaki günlük ortalama alkol tüketimlerinin; 12.38 ± 0.30 ile 16.04 ± 0.32 g/kg/gün aralığında yer almakta olduğu saptanmıştır (bu tüketim evresindeki en düşük ve en yüksek değerler).



Şekil 3.1. Tüm gruplardaki sıçanların günlük alkol tüketimi (ortalama \pm OSH) [n, denek sayısı, toplam n = 40; her bir grup için n = 8; Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi; Etkileşim: $F(76, 665) = 2.785$, $p < 0.05$; Gün temel etkisi: $F(19, 665) = 171.903$, $p < 0.05$; Doz temel etkisi: $F(4, 35) = 0.421$, $p > 0.05$, Tekrarlamalı ölçümler için çift yönlü ANOVA]

Sıvı diyet uygulamasının %7.2’lik alkol tüketimini kapsayan son iki haftalık tüketim değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistikçe anlamlı bulunmuştur [Etkileşim: $F(76,665) = 2.785$, $p < 0.05$; Gün temel etkisi: $F(19,665) = 171.903$, $p < 0.05$; Doz temel etkisi: $F(4,35) = 0.421$, $p > 0.05$, Tekrarlamalı ölçümler için çift yönlü

ANOVA]. Bu farklılık “doz” ya da “madde kullanımı”na değil, “gün” ya da “alkol kullanım süresi”ne bağlıdır.

3.1.2. Alkolsüz ve alkol içeren sıvı diyetin sıçanların vücut ağırlıklarına etkileri

Alkolsüz ve alkollü sıvı diyet alan tüm sıçanların vücut ağırlıklarındaki ortalama değişimler, çalışma başlangıcından üç haftalık süreç sonuna kadar günlük olarak kaydedilmiş olup, burada çalışma başlangıcı ile sonundaki değerler olmak üzere Çizelge 3.1’de sunulmuştur.

Çizelge 3.1. Alkol içermeyen ve alkol içeren sıvı diyet alan sıçanların, çalışma başlangıcı ve sonundaki vücut ağırlığı ortalama değerleri

Gruplar	Vücut ağırlığı (g)		Değişimler
	Çalışma başlangıcı	Çalışma sonu	
Kontrol (-)	236.71 ± 4.87	265.54 ± 5.80	% +12
Kontrol (+)	276.63 ± 5.31	287.90 ± 4.86	% +4.0

Değerler; ortalama ± OSH olarak ifade edilmiştir; g, gram; Kontrol (-), alkolsüz sıvı diyet alan grup; Kontrol (+), alkol içeren sıvı diyet alan grup

3.2. *Hypericum perforatum* ekstresinin motor etkinlikler üzerine etkileri

Çalışmamızda kullandığımız Hpe dozları olan 25, 50, 100 ve 200 mg/kg (akut, i.p.) dozlarının naive (herhangi bir uygulama almayan) sıçanların lokomotor aktiviteleri, rotarod ve akselerod performansları üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır ($p > 0.05$).

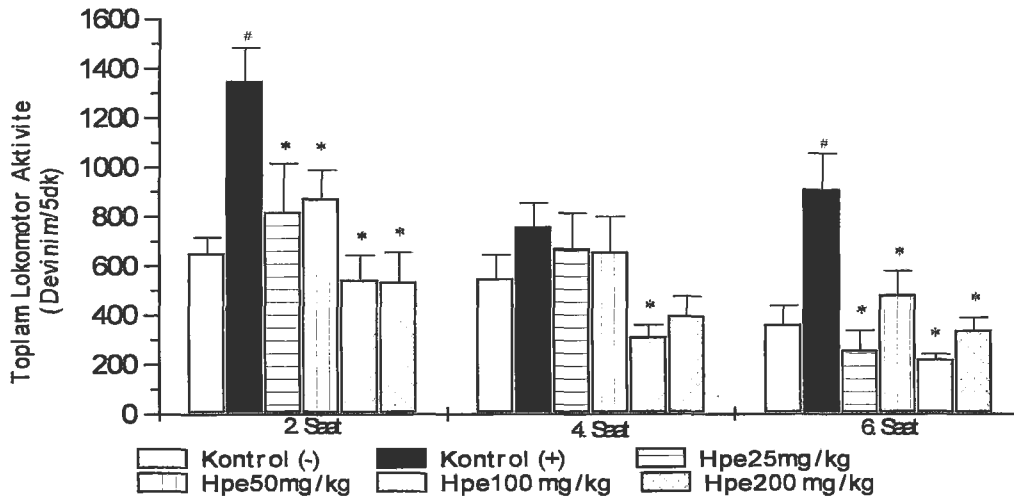
Alkol yoksunluk semptomlarına etkileri test edilmek üzere optimum doz aralığının öngörüsüne ilişkin bu ön çalışmalardaki bulgulara dayanarak tercih edilmiş olan yukarıdaki dozlara ek olarak Hpe 400 mg/kg dozunun motor etkinlikler üzerinde istatistikçe anlamlı ($p < 0.05$) şekilde azaltıcı yönde etkilerinin saptanması nedeniyle, ana çalışmada kullanılması uygun ve gerekli bulunmamıştır (Bu verilerin ayrıntılı olarak bildirilmesine gereksinim duyulmamıştır).

3.3. Alkol yoksunluğu belirtilerinin zamana göre seyri ve bu parametreler üzerine *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri

3.3.1. Toplam lokomotor aktivite

Kaydedilen horizontal, vertikal ve ambulatuvar aktivite değerleri, ortalama \pm OSH şeklinde her bir grup için toplam lokomotor aktivite olarak ifade edilmiştir.

Alkol kesilmesini izleyen yoksunluğun 2., 4. ve 6. saatleri olmak üzere ilk 6 saatlik dönemdeki alkolik sıçanların, alkol bağımlısı olmayanlara göre lokomotor aktivite artışları (lokomotor hiperaktivite) ile bu parametre üzerine Hpe'nin inhibitör etkileri Şekil 3.2'de görülmektedir.



Şekil 3.2. Alkol yoksunluk sendromunun ilk 6 saatlik döneminde sıçanlarda gözlenen lokomotor hiperaktivite ve *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri [Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi; # $p < 0.05$, alkol bağımlı olmayan kontrol (-) grubundan anlamlı ölçüde farklı, Student t testi; * $p < 0.05$, alkol bağımlı kontrol (+) grubundan anlamlı ölçüde farklı, ANOVA, Dunnett testi]

Alkole bağımlı kontrol (+) grubunun lokomotor aktivitesinde, alkole bağımlı olmayan kontrol (-) grubununkine görece, yoksunluğun 2. ve 6. saatlerinde anlamlı ($p < 0.05$) bir artış vardır.

Hpe; yoksunluğun 2. ve 6. saatinde, tüm doz düzeylerinde, bu sözü edilen lokomotor hiperaktivite üzerinde, alkolik kontrol grubuna göre anlamlı [sırasıyla $F(4, 35) = 5.706$ ve $F(4, 35) = 9.904$; $p < 0.05$] şekilde azalmalar oluşturmuştur.

Özellikle 100 mg/kg dozundaki Hpe; yoksunluğun 4. saatini de kapsayan her üç zaman düzeyinde de lokomotor hiperaktiviteyi anlamlı ($p < 0.05$) olarak azaltmıştır.

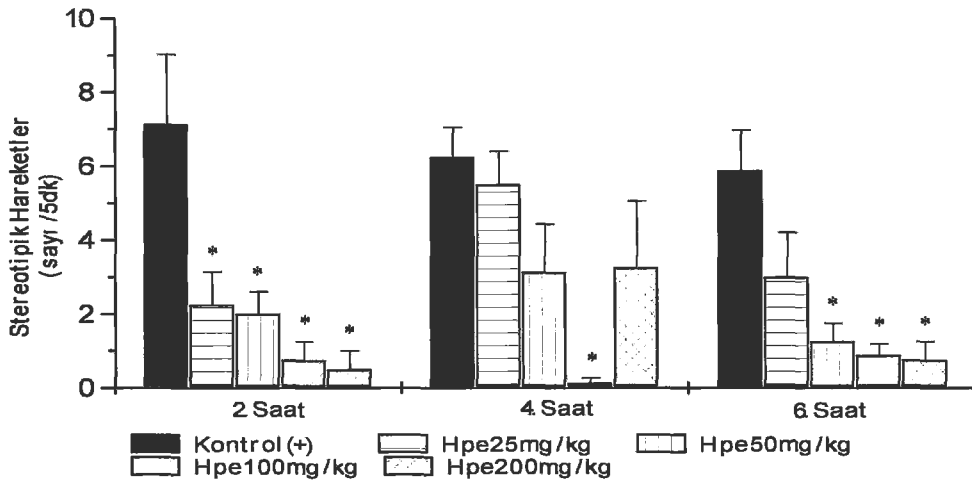
Ayrıca belirtilmelidir ki; Hpe'nin bu inhibitör etkisi, tüm doz düzeylerinde, alkole bağımlı olmayan kontrol grubu değerlerinden daha aşağıda olmamak üzere [F (4, 35) = 3.20; p > 0.05] gerçekleşmiştir.

3.3.2. Stereotipik aktivite

Alkol yoksunluğundaki sıçanlarda meydana gelen stereotipik hareketler üzerine Hpe'nin azaltıcı etkilerinin zamana bağlı seyri de lokomotor hiperaktiviteyi azaltıcı etkisine benzer şekilde gerçekleşmiştir (Şekil 3.3).

Yoksunluğun 2. saatinde (tüm doz düzeylerinde) ve 6. saatinde (50, 100, 200 mg/kg dozlarında), stereotipik aktiviteyi alkolik kontrol grubuna göre anlamlı [sırasıyla F (4, 35) = 6.583 ve F (4, 35) = 7.045; p < 0.05) olarak azaltmıştır.

Yine burada da 100 mg/kg dozuna özgü olmak üzere yoksunluğun 4. saatinde de azaltıcı etkinlik (F= 4.547; p < 0.05) gerçekleşmiş ve üstelik, tüm dozlara ve tüm zaman ölçümlerindeki stereotipik aktiviteyi azaltıcı etkilere görece bu dozun en yüksek etkinliği, yoksunluğun 4. saatinde oluşmuştur. Bu dozda ve bu zaman konumundaki Hpe, alkolik kontrol grubundaki artmış stereotipik aktiviteyi hemen hemen "sıfır düzeyi"ne çekmiştir.

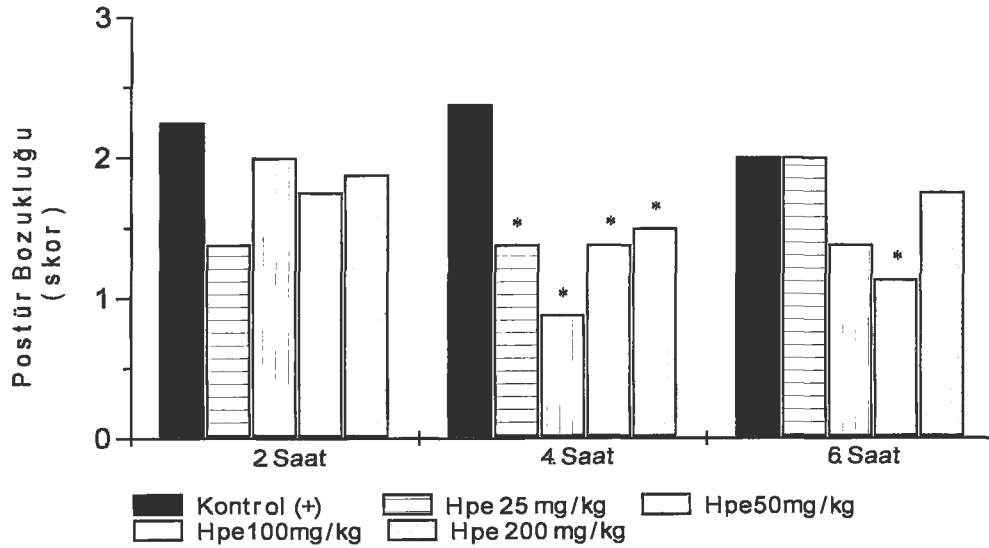


Şekil 3.3. Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen stereotipik davranışların zamana göre seyri ve *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri [Kontrol (+), alkol bağımlı kontrol grubu; Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi; * p < 0.05, ANOVA, Dunnett testi]

3.3.3. Postür bozukluğu

Hpe'nin alkol yoksunluğundaki postür bozukluğuna etkisi Şekil 3.4'te görülmektedir. Tüm doz düzeylerinde Hpe, yoksunluğun 4. saatindeki postür bozukluğu skorunu anlamlı ölçüde ($p < 0.05$) azaltmıştır.

Ayrıca 100 mg/kg dozundaki Hpe ise, yoksunluğun 6. saatindeki postür bozukluğu belirtilerini de anlamlı olarak ($p < 0.05$) hafifletmiştir.



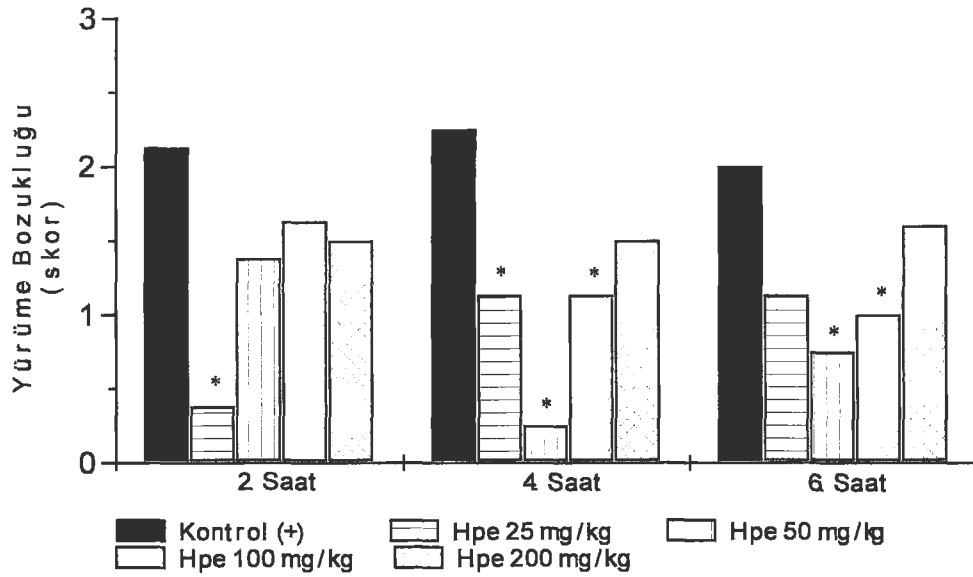
Şekil 3.4. Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen postür bozukluğunun zamana göre seyri ve *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri [Kontrol (+), alkol bağımlı kontrol grubu; Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi; * $p < 0.05$, Mann-Whitney-U testi]

3.3.4. Yürüme bozukluğu

Yürüme bozukluğu belirtileri üzerine Hpe'nin azaltıcı etkisi, postür bozukluğunda olduğu gibi yoksunluğun özellikle 4. saatinde gerçekleşmiştir (Şekil 3.5) Bu zaman diliminde, üç doz düzeyinde (25, 50, 100 mg/kg) anlamlı ($p < 0.05$) şekilde etkin olmuştur.

Ek olarak; 25 mg/kg dozunda yoksunluğun 2. saatinde ($p < 0.05$) ve 50 ile 100 mg/kg dozlarında ise yoksunluğun 6. saatinde de anlamlı ($p < 0.05$) ölçüde azaltıcı etkinlikler oluşmuştur.

Postür bozukluğu parametresinde olduğu gibi, burada da özellikle 50 ve 100 mg/kg dozlarının etkinlikleri dikkat çekicidir.

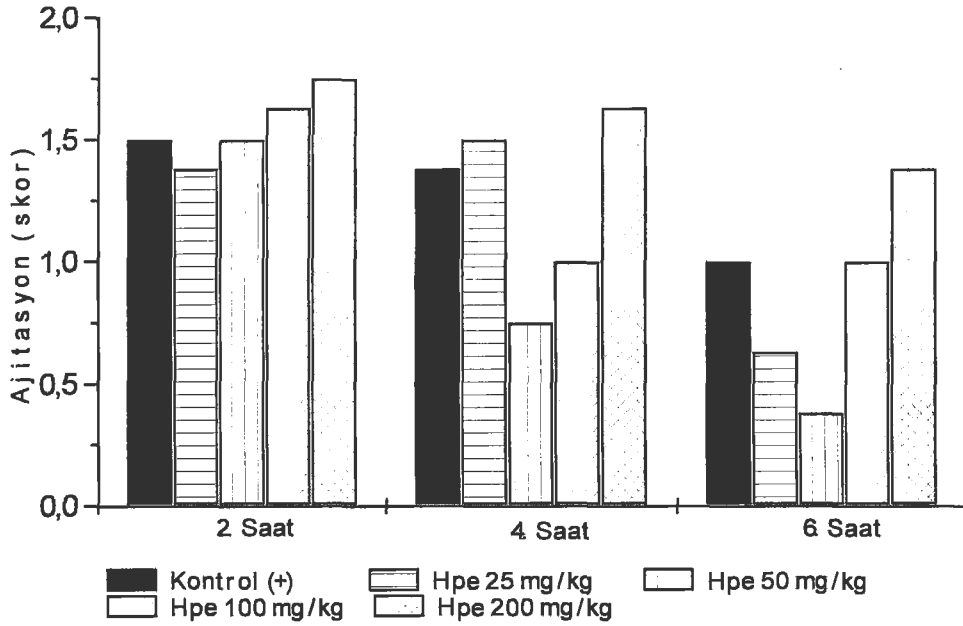


Şekil 3.5. Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen yürüme bozukluğunun zamana göre seyri ve *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri [Kontrol (+), alkol bağımlı kontrol grubu; Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi; * $p < 0.05$, Mann-Whitney-U testi]

3.3.5. Ajitasyon

Hpe dozları, ajitasyon skoru üzerine olumlu ya da olumsuz olarak yorumlanabilecek istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik yapmamakla ($p > 0.05$) birlikte; yoksunluğun özellikle 4. saatinde 50 ve 100 mg/kg dozları ve 6. saatinde ise 25 ve 50 mg/kg dozları ile oluşan azaltıcı yönde bir etkinlik eğiliminden söz etmek olasıdır (Şekil 3.6).

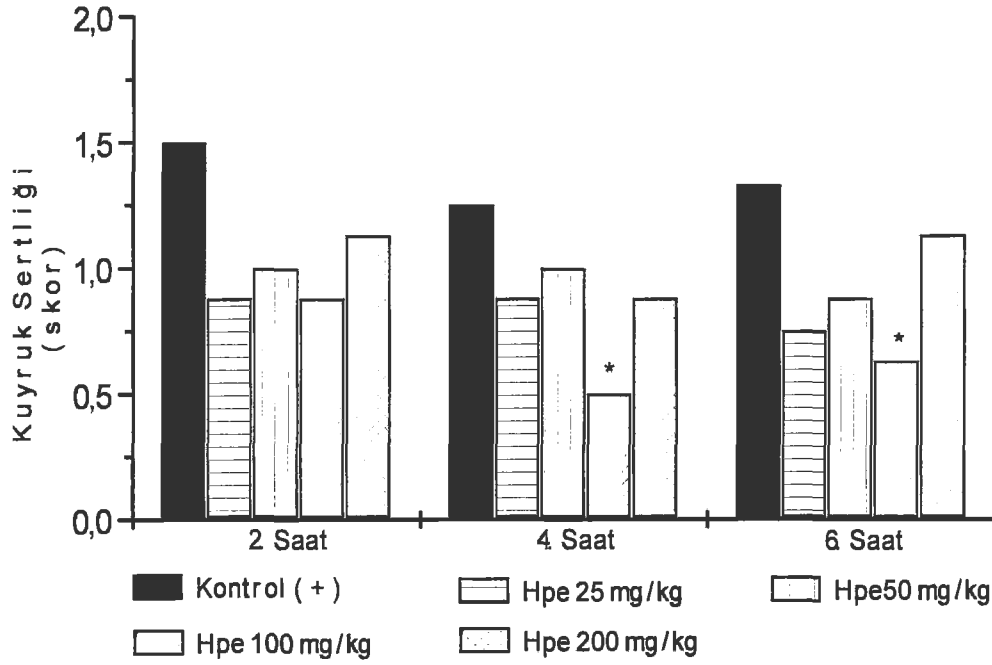
Ayrıca her üç zaman düzeyinde genel olarak bakıldığında, ajitasyon üzerine özellikle ilk üç doz düzeyinde arttırıcı yönde herhangi bir eğilimin olmadığı da Şekil 3.6'da açıkça görülmektedir.



Şekil 3.6. Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen ajitasyonun zamana göre seyri ve *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri [Kontrol (+), alkol bağımlı kontrol grubu; Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi]

3.3.6. Kuyruk sertliği

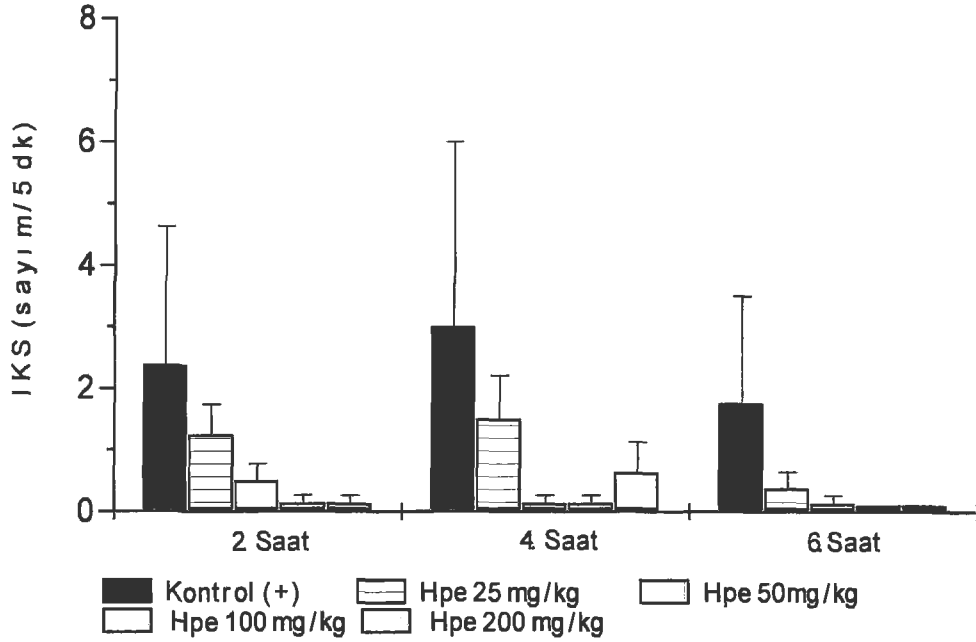
Şekil 3.7’de görüldüğü üzere; yoksunluğun her üç zamanındaki kuyruk sertliği ölçümlerinde, Hpe dozlarının bu parametre üzerinde, azaltıcı yönde bir eğilim sergilemesiyle birlikte, yalnızca 100 mg/kg Hpe dozunun, yoksunluğun 4. ve 6. saatlerindeki bu skoru azaltıcı etkileri istatistikçe anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur.



Şekil 3.7. Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen kuyruk sertliğinin zamana göre seyri ve *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri [Kontrol (+), alkol bağımlı kontrol grubu; Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi; * $p < 0.05$, Mann-Whitney-U testi]

3.3.7. “Islak köpek silkinmesi”

Şekil 3.8’de görüldüğü gibi; alkol yoksunluğundaki sıçanlarda oluşan “ıslak köpek silkinmesi” adlı yoksunluk belirtisi üzerine Hpe’nin tüm doz düzeylerindeki etkilerinin her üç zaman ölçümünde de azaltıcı yöndeki eğilimine karşın, standart hatanın yüksek oluşundan kaynaklandığı düşünülen nedenden dolayı bu azaltıcı etki; istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 3.8. Alkol yoksunluk sendromu sırasında gelişen “ıslak köpek silkinmesi” (IKS) davranışının zamana göre seyri ve *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri [Kontrol (+), alkol bağımlı kontrol grubu; Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi]

3.3.8. Tremor

Hpe’nin tüm dozlarının, yoksunluğun her üç zamanında saptanan tremor gelişen sıçan % oranlarını azaltıcı yönde etkinlik eğilimleri sergilemesine karşın; bu azalmalardan, yoksunluğun 4. saatindeki 50 ve 100 mg/kg Hpe dozları ile oluşan azalmalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) bulunmuştur (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Alkol yoksunluk sendromu sırasında tremor gelişen denek oranının zamana göre seyri ve *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri

Alkol Yoksunluğu (Saatler)

	2. Saat		4. Saat		6. Saat	
	% Tremor	Denek oranı	% Tremor	Denek oranı	% Tremor	Denek oranı
Kontrol (Alkolik)	% 50	(4/8)	% 50	(4/8)	% 25	(2/8)
Hpe 25 mg/kg	% 12.5	(1/8)	% 12.5	(1/8)	% 0.0	(0/8)
Hpe 50 mg/kg	% 25	(2/8)	% 0.0*	(0/8)	% 0.0	(0/8)
Hpe 100 mg/kg	% 12.5	(1/8)	% 0.0*	(0/8)	% 0.0	(0/8)
Hpe 200 mg/kg	% 12.5	(1/8)	% 25	(2/8)	% 12.5	(1/8)

[Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi; (parantez içindeki orantı ifadesinde payda, n=8, her bir gruptaki toplam denek sayısı; pay, her bir gruptaki tremor gelişen denek sayısı); * p < 0.05, kontrolden anlamlı şekilde farklı, Ki-kare testi]

3.3.9. Katatoni

Hpe dozlarının hiç birinin katatoni parametresi üzerine istatistikçe anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Genel olarak bazı doz düzeylerinde (özellikle 25 ve 200 mg/kg), katatoni gelişen denek oranında artışa doğru hafif bir eğilim oluşturmasına karşın; bunların da istatistiksel bir anlam ifade etmedikleri (p > 0.05) görülmüştür (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Alkol yoksunluk sendromu sırasında katatoni gelişen denek oranının zamana göre seyri ve *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri

Alkol Yoksunluğu (Saatler)

	2. Saat		4. Saat		6. Saat	
	% Katatoni	Denek oranı	% Katatoni	Denek oranı	% Katatoni	Denek oranı
Kontrol (Alkolik)	% 0.0	(0/8)	% 0.0	(0/8)	% 0.0	(0/8)
Hpe 25 mg/kg	% 12.5	(1/8)	% 37.5	(3/8)	% 12.5	(1/8)
Hpe 50 mg/kg	% 0.0	(0/8)	% 0.0	(0/8)	% 0.0	(0/8)
Hpe 100 mg/kg	% 0.0	(0/8)	% 0.0	(0/8)	% 12.5	(1/8)
Hpe 200 mg/kg	% 12.5	(1/8)	% 25	(2/8)	% 0.0	(0/8)

[Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi; (parantez içindeki orantı ifadesinde payda, n=8, her bir gruptaki toplam denek sayısı; pay, her bir gruptaki katatoni gelişen denek sayısı)]

3.3.10. Tutarıklar (odiyojenik nöbet)

Alkol yoksunluğunun 6. saatinde zil sesi ile indüklenen odiyojenik tutarıkların % insidensinin değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkan bulgulara göre; 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarında Hpe, alkolik kontrol grubundaki nöbet sıklığına görece, nöbet geçiren denek sayısında azalma eğilimleri oluşturmuştur.

Bunlardan özellikle 100 mg/kg Hpe dozunun neden olduğu nöbet oluşum sıklığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur (Çizelge 3.4).

25 ve 50 mg/kg Hpe dozlarının nöbet sıklığını azaltma eğilimleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çıkmasa da; bu dozlar, tutarıkların tipik şekli olan “vahşi koşunun başlama zamanını” baz alan nöbet latent sürelerinde anlamlı ($p < 0.05$) uzamalara neden olmuşlardır (Çizelge 3.4).

Bu bağlamda belirtmek gerekir ki; 200 mg/kg Hpe dozu uygulamasıyla, nöbetler üzerinde azaltıcı ya da arttırıcı etki yönünde herhangi bir eğilim oluşmamıştır (Çizelge 3.4). Şöyle ki; nöbet geçiren denek % sıklığı, alkolik kontrol grubundaki % sıklık ile aynı durumdadır. Öte yandan, 200 mg/kg Hpe dozunun uygulandığı bu gruptaki nöbet latent sürelerinin ortalama değerlerinde, alkolik kontrol grubuna görece, oldukça belirgin görünen uzamalar oluşmasına karşın; bu uzamaların istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır (Çizelge 3.4). Bu durumun, standart hata yüksekliğine bağlı olması olası gözükmektedir.

Çizelge 3.4. Alkol yoksunluk sendromunun 6. saatinde odiyojenik nöbet gelişen % denek oranı ve nöbet latensleri üzerine *Hypericum perforatum* ekstresinin etkileri

Alkol Yoksunluğu (6. Saat)

	% Nöbet insidensi	Denek oranı	Nöbet Latent Süreleri (sn) (Ortalama \pm OSH)
Kontrol (Alkolik)	% 62.5	(5/8)	4 \pm 0.71
Hpe 25 mg/kg	% 37.5	(3/8)	25 \pm 6.25*
Hpe 50 mg/kg	% 37.5	(3/8)	19.3 \pm 5.84*
Hpe 100 mg/kg	% 25*	(2/8)	-
Hpe 200 mg/kg	% 62.5	(5/8)	20.6 \pm 8.81

[Hpe, *Hypericum perforatum* ekstresi; (parantez içindeki orantı ifadesinde payda, n=8, her bir gruptaki toplam denek sayısı; pay, her bir gruptaki nöbet gelişen denek sayısı); sn, saniye; OSH, standart hata; * $p < 0.05$, kontrolden anlamlı şekilde farklı, % değerler için Ki-kare testi, latent süreler için Student t testi]

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı çok eskiden beri bilinen ve dünyadaki hemen her ülke için hala önemli bir psikososyal problem olma özelliğini koruyan bir fenomendir. Farmakolojik etkileri bakımından değerlendirildiğinde, alkol doza bağlı biçimde santral sinir sisteminin psikostimülanı veya depresanı olarak etki eder. Düşük dozları ve ilk kullanımında stimülan etkiler oluştururken doz arttıkça depresan etkileri ön plana çıkar (Uzby, 1996; Uzby ve Kayaalp, 2002).

Alkol kullananların bir kısmı sadece sosyal içici durumunda olabilir. Yani kişi alkole bağımlı olmaksızın ve aşırı tüketime gitmeksizin sadece sosyal amaçlı toplantılarda veya tek başına alkol tüketebilir. Bununla beraber 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 konradaptasyon 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; Kayaalp, 2002).

Alkol santral sinir sisteminin bilinen tüm nörokimyasal sistemleri ile etkileşir. Alkol ile santral GABA-erjik, glutamaterjik, kolinerjik, monoaminerjik (noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik), opiyaterjik ve nitreerjik sistemler arasında nörohümorale aşırımın çeşitli aşamalarında önemli etkileşimler söz konusudur. Ayrıca alkol ile prostanoidler, adenozin, nörotensin ve tiroid salıverici hormon (TRH) arasında santral düzeyde etkileşimler olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Deitrich ve ark., 1989; Samson ve Harris, 1992; Uzby ve Oglesby, 2001). Bu kadar çok fazla sayıda sistem ile etkileşmesi alkol bağımlılığının santral etki düzenineğinin anlaşılmasını ve rasyonel 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 (Kayaalp, 2002). 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 ziyade bağımlının alkol yoksunluğu esnasındaki sıkıntılarının semptomatik olarak giderilmesi ve rahatlatılmasına yardımcı olur. Son zamanlarda alkol bağımlılığının tedavisinde yeni arayışlara paralel olarak başka ilaç gruplarının yanısıra antidepresanların da gerek alkole özlemin (craving), gerekse alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin hafifletilmesi amacıyla kullanımları gündeme gelmiştir. Alkol bağımlılarının çoğunda depresyon da görülmesi ve alkol bağımlılarında depresyonun tedavisi için çeşitli antidepresanların kullanılması (Weissman ve Myers, 1980; Grant ve Harford, 1995) alkol bağımlılığı ve/veya yoksunluğunun tedavisinde antidepresan ilaç kullanımının rasyonelini oluşturmuştur.

Bu çalışmanın organize edildiği ve gerçekleştirildiği laboratuvarın daha önceki çalışmalarında aynı yöntem kullanılarak bir MAO inhibitörü antidepresan olan moklobemid (Uzbay ve ark., 1995b); SSRI fluoksetin (Uzbay ve ark., 2004b), SNRI venlafaksin (Saglam ve ark., 2004) ve trisiklik atipik bir antidepresan olan tianeptinin (Uzbay ve ark., 2002) alkol yoksunluk sendromu üzerine etkileri de incelenmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan antidepresanların hiçbiri alkol yoksunluk krizi belirtilerini daha fazla kötüleştirmemekle beraber özellikle fluoksetin ve tianeptin ile sıçanlardaki bazı alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin anlamlı ölçüde hafifletildiği gözlenmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen veriler gerek klinik çalışmalarda (Linde ve ark., 1996; Volz, 1997) gerekse deney hayvanlarında (Öztürk, 1997) antidepresan etkileri de olduğu bilinen Hpe'nin alkol yoksunluğu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için rasyonel oluşturmuştur. Gerçi Hpe'nin özellikle rodentlerdeki alkol tüketimi ve alkol tercihi üzerine inhibe edici etkileri olduğu birçok deneysel çalışmada gösterilmiş olmakla beraber (De Vry ve ark., 1999; Rezvani ve ark., 1999; Panocka ve ark., 2000; Perfumi ve ark., 2001; Rezvani ve ark., 2003) alkol yoksunluk sendromu üzerine etkileri hakkında henüz bir veri mevcut değildir. Çalışma özellikle bu konudaki literatür eksikliğini giderebilecek ve konuya anlamlı katkı sağlayabilecek veriler ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda alkol daha önce aynı laboratuvarında geliştirilmiş olan özel bir sıvı diyet (Uzbay, 1992; Uzbay ve Kayaalp, 1995b) içinde sıçanlara verilmiştir. Sıvı diyet tekniği ile sıçanlara kronik alkol verilmesi, daha önce de belirtildiği gibi diğer tekniklere göre birçok avantajlara sahiptir (Lieber ve DeCarli, 1989; Uzbay, 1992). Bununla beraber, sıvı diyet tekniği ile kronik alkol verilmesi çalışmalarında kontrol grubuna da izokalorik olarak hazırlanmış alkolsüz sıvı diyetin verilmesi (ikili besleme = pair fed), 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 litresinde yaklaşık olarak 1000 kcal enerji sağlamaktadır. Bu değer Lieber ve DeCarli (1989) tarafından tanımlanan ideal sıvı diyet formülasyonu ile sağlanan enerji ile aynı miktardadır. Kontrol grubuna alkol içermeyen sıvı diyet verilirken diyetten çıkarılan alkolün yerine doğrudan aynı miktarda enerji sağlayan şeker konulmak sureti ile izokalorik alkol içermeyen sıvı diyet elde edilmiştir. 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 % 12, alkol alan grupta ise % 4'lük bir artış gözlenmiştir. Bu veriler gerek alkol alan gerekse almayan gruplarda sıvı diyetin yeterli bir beslenme sağladığına işaret etmektedir. Elde edilen bulgular aynı yöntem kullanılarak daha önce gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları ile de uyumludur (Uzbaş ve Kayaalp, 1995a; 1995b; Uzbaş ve ark., 1995a; 1995b; Bilgi ve ark., 2003). Alkol verilen grupta ağırlık artışının daha az olması beklenen bir durumdur. Burada kronik alkolün karaciğer üzerine olumsuz etkilerinin katkısı vardır. Bununla birlikte, kronik alkol verilen sıçanlarda belli bir miktar ağırlık kaybı da kabul edilebilir ölçütler içerisinde. Bazı çalışmalarda bir miktar ağırlık kaybı olabileceği de bildirilmiştir (Pirola ve Lieber, 1972; Parale ve Kulkarni, 1986; Achagiotis-Larue ve ark., 1990; Uzbaş, 1992). Kronik alkol verilen çalışmalarda gözlenen ağırlık kayıplarının nedeninin mikrozomal enzim okside edici sistemi (MEOS)'in alkol ile stimülasyonu olabileceği düşünülmektedir (Lieber ve DeCarli, 1989).

Alkolün sıvı diyet tekniği ile verildiği çalışmalarda Vitamin A önemli bir komponenttir. Vitamin A eksikliği büyümeyi deprese etmesinin yanısıra, alkole bağlı hepatik harabiyetin ağırlaşmasına da neden olur (Leo ve ark., 1983; Lieber ve DeCarli, 1989). Çalışmada kullanılan sütün içinde yer alan vitamin A düzeyi tanımlanan ideal sıvı diyet (Lieber ve DeCarli, 1989) içinde yer alandan düşüktür. Alkol alan gruplardaki ağırlık artışının düşük olması vitamin A eksikliği ile de ilişkili olabilir. Bununla beraber çalışma süresince alkol verilen gruplarda herhangi bir deney hayvanı kaybı yaşanmamıştır.

Çalışmada sıçanların günlük alkol tüketimleri 12-16 g/kg arasında değişmiştir. Bu sıvı diyet ile kronik alkol çalışmaları ve alkole fiziksel bağımlılık gelişimi için oldukça yeterli bir tüketim aralığıdır. Majchrowicz (1975) sıvı diyet tekniğinden farklı olarak intragastrik entübasyon yöntemi ile 9-15 g/kg arasında değişen konsantrasyonda 5 gün süre alkol verilmesinin sıçanlarda alkole fiziksel bağımlılık gelişimi ve alkol yoksunluk

sendromu belirtilerinin ortaya çıkması için yeterli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada 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 alkol yoksunluk sendromu oluşturulan çalışmalardakine de oldukça yakın düzeydedir. Aynı yöntem ile 2-3 hafta 10-17 g/kg alkol tüketen sıçanlarda alkole fiziksel bağımlılık geliştiğinin en önemli göstergesi olan alkol yoksunluk sendromu belirtileri gözlenmiştir (Uzbay ve ark., 1994; Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay ve ark., 1995a; 1995b; Uzbay ve ark., 1997; Uzbay ve ark., 2000; Uzbay ve Erden, 2003; Uzbay ve ark., 2004b).

Çalışmada kontrol ve Hpe ekstresinin akut etkilerini test etmek amacıyla gruplandırılan sıçanların alkol tüketimleri iki yönlü tekrarlayan ANOVA testi ile değerlendirildiğinde salin ve doz grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı buna karşın alkol verilen süre içinde günler arasında alkol tüketimi bakımından anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Doz ve gün etkileşimi de anlamlı bulunmuştur. Bu test edilen gruplar arasında alkol tüketimi bakımından anlamlı bir fark olmadığına ancak çalışma süresince zaman içinde farklı alkol tüketimleri olabildiğine ve bunun gruplar arasında da anlamlı farklılıklar sergilediğine işaret etmektedir. Bu tür çalışmalarda sıçanların alkol tüketimlerinin belli bir aralıkta fluktuasyon sergilemesi normaldir. Bir gün oldukça yüksek konsantrasyonda alkol tüketen bir deneğin alkolün aşırı depresan etkilerine bağlı olarak izleyen günde daha az alkol tüketmesi oldukça doğaldır. Çalışmada yer alan deneklerin hiçbirinin günlük alkol tüketimi, Majchrowicz (1975) tarafından alkole fiziksel bağımlılık gelişmesi için kabul edilebilir tüketim dozu olan 9 g/kg'ın altına düşmemiştir. Salin ve ilaç verilen grupların çalışma boyunca gözlenen alkol tüketimindeki fluktuasyonları da birbirinden çok farklı değildir. Tüm gruplarda alkol tüketimi yaklaşık aynı değerler arasında değişmiştir. Bu durumda test edilen ilacın etkilerinin ilaç test edilen gruplarda kontrole göre daha farklı alkol kullanımı ile ilişkisi olamaz.

Çalışmada kan alkol düzeyi ölçülmemiştir. Bu önemli bir eksiklik veya kısıtlılık olarak görülebilir; ancak aynı yöntemin aynı laboratuvar koşullarında yine aynı tür sıçanlara uygulandığı birçok çalışmada kan alkol düzeyi ölçümleri de yapılmış ve bu düzey alkol yoksunluk döneminin hemen öncesinde 150 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur (Uzbay ve Kayaalp, 1995a; 1995b; Uzbay ve ark., 1995a; 1995b; Uzbay ve ark., 1997; Bilgi ve ark., 2003; Uzbay ve ark., 2004a). Bu sıvı diyet ile alkol verilmesi çalışmaları için oldukça yüksek kabul edilebilecek bir değerdir ve bu teknik ile verilen alkolün yeterince kana

geçtiğine işaret etmektedir. Çalışmada her ne kadar kan alkol düzeyi ölçülmemiş olsa da benzer teknik kullanılarak ve çalışmadakine yakın günlük alkol tüketimi sergileyen aynı tür ve cinsiyetteki sıçanlarda daha önceki çalışmalarda kan alkol düzeylerinin yüksek bulunmuş olması ve daha da önemlisi çalışmada alkolün kesildiği dönemlerde başta lokomotor hiperaktivite ve odiojenik tutarıklar olmak üzere, stereotipik davranışlar, ajitasyon, anormal yürüme ve postür, tremor ve ıslak köpek silkinmesi gibi rodentlerde tanımlanan alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin ortaya çıkması sıçanların çalışma boyunca yeterli alkol tükettiğine ve buna bağlı olarak fiziksel bağımlılık geliştiğine işaret etmektedir.

Rodentlerde alkol yoksunluk sendromunun en objektif belirtisi olarak odiojenik tutarıkların ortaya çıkması gösterilmektedir. Bu nöbetler 100dB şiddetinde zilin çalınmasını izleyen 60 saniye içinde alkole bağımlılık gelişmiş deneklerin % 50-80'inde ortaya çıkmaktadır (Trzaskowska ve ark., 1989; Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay ve ark., 1997; Uzbay ve ark., 2000b; Uzbay ve Erden, 2003). Çalışmamızda alkol verilen gruptaki odiojenik nöbet sıklığı % 62.5 olarak bulunmuştur. Bu değer kabul edilebilir sınırlar içindedir. Ayrıca alkol verilmeyen deneklerde odiojenik nöbetler oluşmamıştır. Locomotor hiperaktivite başta olmak üzere, tremor, ajitasyon, stereotipik davranışlar, anormal yürüme ve postür bozuklukları üzerlerinde değerlendirme yapılabilecek şiddet veya sıklıkta ortaya çıkmıştır. Çalışmada diş çatırdaması ve katatoni semptomları yeterli şiddet ve sıklıkta oluşmamıştır. Islak köpek silkinmesi davranışı ise bir denekte oldukça şiddetli bir şekilde oluşurken diğer deneklerde değerlendirme yapılabilecek ölçüde oluşmamıştır. Tüm deneklerin ortalaması alındığında standart hatası oldukça yüksek ortalama değerlere ulaşılmıştır. Bu da değerlendirme yapılmasını güçleştirmiştir. 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 semptomunu sergileme bakımından bir tutarlılık olmamaktadır. Bazen bir denek tüm belirtileri sergileyebilirken başka bir denek belirtilerden sadece birini veya ikisini de sergileyabilmektedir. Bazı belirtiler ise bazı çalışmalarda hiç ortaya çıkmayabilmektedir (Majchrowicz, 1975; Uzbay, 1992; Uzbay ve Kayaalp, 1995b). Bu çalışmada da değerlendirilebilir alkol yoksunluk sendromu belirtileri olarak lokomotor hiperaktivite, ajitasyon, stereotipik davranışlar, postür ve yürüme bozukluğu, tremor ve odiojenik

tutarıklar ön plana çıkmış ve test edilen Hpe'nin etkileri bu parametreler üzerinden değerlendirilmiştir.

Hpe rodentlerde gerçekleştirilen davranış ile ilişkili çalışmalarda genellikle oral yoldan verilmektedir. Ekstrenin özellikle kronik etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda ekstre genellikle intragastrik entübasyon ile deney hayvanlarına verilmektedir. Buradaki dozları 800 mg/kg'a kadar çıkabilmektedir. 400-600 mg/kg'lık oral uygulamanın sıçanlarda alkol alımını anlamlı bir şekilde azalttığı ve 800 mg/kg'lık dozun herhangi bir olumsuz yan etki oluşturmadığı bildirilmiştir (Rezvani ve ark., 1999). Gene oral yoldan 100-200 mg/kg dozlarında sıçanlarda anksiyolitik etki oluşturduğu gözlenmiştir (Kumar ve ark., 2000a; Fluasino ve ark., 2002). Ekstrenin intraperitoneal yoldan sistemik dolaşıma verilerek etkilerini inceleyen fazla sayıda makale yoktur. De Vry ve ark. (1999) Wistar sıçanlar kullanarak Hpe'nin alkol alımı, tercihi ve besin alımı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında ekstreyi 10-40 mg/kg doz aralığında ve intraperitoneal yoldan uygulama şeklinde kullanmışlardır. Bu çalışmada ekstre özellikle 20 ve 40 mg/kg dozlarında alkol alımı ve tercihini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Literatürde Hpe'nin alkol ile akut veya kronik verilmesi sırasında önemli bir etkileşme sergilediğine işaret eden herhangi bir kaynağa rastlanmamıştır. Bununla beraber insanlarda oral yoldan günde 900 mg verilen ekstrenin kognitif fonksiyonlarda herhangi bir anlamlı bozulmaya neden olmadığı belirtilmektedir (Hammerness ve ark., 2003). Elde edilmiş şekli ve kaynağına göre çeşitli Hpe ekstreleri oluşabilmektedir. Ayrıca total ekstre içinde yer alan başta hiperforin ve hiperisin gibi aktif komponentlerin miktarlarının farklılıkları veya bulunup bulunmaması da başta antidepresan etkinlik olmak üzere bazı davranış üzerine etkileri değiştirebilmektedir (Butterweck ve ark., 2003). Bu nedenle çalışmada öncelikle kendi elde ettiğimiz ekstrenin çalıştığımız deney hayvanlarında ve laboratuvar koşullarında intraperitoneal uygulanmasında lokomotor aktivite ve motor koordinasyon üzerine etkilerini inceleyerek deney hayvanlarında sedatif olmayan ve motor koordinasyonu bozmayan bir doz aralığı saptamaya çalıştık. Bu amaçla 25 mg/kg'dan başlayarak artan konsantrasyonlarda Hpe'nin sıçanların lokomotor aktivitesi ve motor koordinasyonu üzerine etkilerini ölçtük. Bu ön çalışmanın sonuçları Hpe'nin 200 mg/kg'ın üzerindeki intraperitoneal uygulamasının deneklerin lokomotor aktivitesini ve motor koordinasyonunu olumsuz şekilde etkilediğini gösterdi. Bu nedenle çalışmada Hpe'nin 25-200 mg/kg doz aralığındaki etkileri değerlendirildi. Çalışmada kullanılan Hpe'nin 200 mg/kg'dan daha yüksek olan ve özellikle motor koordinasyonu bozan dozlarının kullanılması, anlamlı bir

etki gözlenirse bile, gözlenen etki ekstrenin sedatif veya kas gevşetici etkiler gibi başka faktörler ile ilişkili olabileceğinden, yani özgül bir etkiden söz edilemeyeceğinden, dolayı pratik olarak bir anlam ifade etmeyecekti.

Çalışmada kullanılan Hpe 25-200 mg/kg'lık doz aralığında akut olarak verildiğinde sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunun ilk 6 saati boyunca gözlenen lokomotor hiperaktivite, stereotipik davranışlar, postür ve yürüme bozukluğu, kuyruk sertliği, tremor ve 100dB zil ile uyarılan odijojenik tutarıklar üzerine doza bağlı olmayan anlamlı inhibe edici etkiler oluşturdu. Buna karşın ajitasyon ve ıslak köpek silkinmesi davranışları üzerine anlamlı bir etki oluşturmadı. Bu çalışmada alkol yoksunluğuna sokulan deneklerde bir yoksunluk belirtisi olarak katatoni oluşmadı. Bununla beraber, Hpe'nin çalışmada kullanılan dozlarında alkol yoksunluğu ve katatoni ile ilişkili mekanizmalarla etkileşerek katatoniye presipite edebileceği varsayımı ile katatoniye yönelik değerlendirmeye de gidildi. Ancak Hpe çalışmada kullanılan ve başka semptomlar üzerine etkili olan hiçbir dozunda katatoni oluşumu üzerine anlamlı bir etki oluşturmadı. Bununla beraber alkol yoksunluğuna sokulan hiçbir denekte katatoni görülmezken Hpe'nin 25 ve 200 mg/kg dozlarında özellikle yoksunluğun 4. saatinde sırasıyla 8 denekten 3'ünde (%37.5) ve 2'sinde (%25) katatoni oluşturduğu görülmektedir. Her ne kadar istatistikçe anlamlı bir sonuç olmasa da bu dikkat çekici bir durumdur. Alkol yoksunluğunda presipite olan katatoni antidopaminerjik bir etkinin ortaya çıktığına işaret eder (Uzbay, 2001). Bu durumda kullanılan ekstrenin alkol yoksunluk süreci ile de etkileşebilen olası bir zayıf antidopaminerjik etkisi olabilir. Ancak bu düşüncenin daha fazla denek ile hem alkole bağımlı hem de alkole bağımlı olmayan deneklerde test edilerek aydınlatılması gerekmektedir. Ayrıca ekstre antidopaminerjik etki potansiyeli bakımından da değerlendirilebilir. Konunun netleşebilmesi için ilave çalışmalara gereksinim vardır.

Hpe alkol yoksunluk sendromunun en çok lokomotor hiperaktivite, stereotipik aktivite ve zil ile uyarılan odijojenik nöbetler ile ilişkili semptomları üzerinde etkili olmuştur. Locomotor hiperaktivite üzerine etkileri yoksunluğun 2. ve 6. saatinde kullanılan tüm dozlarda gözlenmiştir. Burada alkol yoksunluğunun 4. saatinde ekstrenin sadece 100 mg/kg dozunun anlamlı etkiye sahip olması, diğer dozlarının ise etkili olmaması dikkat çekici bir durumdur. Bunun nedeni bu gözlem döneminde lokomotor aktivitenin alkol almayan kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmaması olabilir. Ekstrenin burada kullanılan dozlarının naive denek grubundaki lokomotor aktivite veya motor koordinasyon üzerine herhangi bir anlamlı etkisi olmaması ve alkol almayan (-)

kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş saptanmamış olması alkol yoksunluğu esnasında indüklenen lokomotor hiperaktivite üzerine etkinin özgül olduğuna işaret etmektedir. Naive gruplarda ekstrenin test edilen dozlarının lokomotor aktivite ve motor koordinasyonu bozmaması stereotipik aktivite ve tutarıklar üzerine olan etkilerin de özgül olduğunu destekler niteliktedir. Bu gözlemler ayrıca, çalışmada kullanılan Hpe'nin alkol yoksunluğunun lokomotor hiperaktivite, stereotipi, tremor, postür ve yürüme bozukluğu ve odiojenik tutarik semptomları ile ilişkili santral etki düzenekleri ile etkileştiğine de işaret etmektedir. Alkol yoksunluk sendromu esnasında gözlenen artmış lokomotor hiperaktivite özellikle artmış noradrenerjik aktivite ile, stereotipi artmış dopaminerjik aktivite ile ve tutarıklar artmış glutamaterjik ve/veya nitreerjik veya GABA-erjik aktivite ile ilişkili olabilir. Ekstrenin özellikle deney hayvanlarında gösterilmiş olan anksiyolitik etkilerinden GABA-erjik ve glutamaterjik sistemlerle etkileşmesinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (Kumar ve ark., 2000a; Vandenbogaerde ve ark., 2000). Anksiyolitik etkilerin benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil ile bloke edilmesi Hpe'nin anksiyolitik etkilerinden GABA-benzodiazepin reseptörleri kompleksinin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Vandenbogaerde ve ark., 2000). GABA sisteminin anksiyetenin yanısıra konvulsiyonların oluşmasında da katkısı vardır. GABA santral sinir sisteminin en yaygın inhibitör nörotransmitteridir. Santral sinir sistemindeki inhibitör nitelikli sinapsların % 60'ı GABA-erjiktir (Uzbay, 2004). Hpe'yi oluşturan bileşenler içinde GABA'nın da bulunması (Nahrstedt ve Butterweck, 1997; Kumar ve ark., 2000c) alkol yoksunluğunda ortaya çıkan inhibitör etkilerden GABA aracılı mekanizmaların sorumlu olduğu fikrini daha da güçlendirebilir. Bununla beraber, mevcut verilerle Hpe'nin bu semptomlar üzerine inhibitör etkilerini doğrudan GABA aracılı mekanizmalara bağlamak güçtür. Konunun aydınlatılabilmesi için daha ayrıntılı ilave çalışmalara gereksinim vardır.

GABA dışında monoaminerjik sistem ile etkileşmeler de Hpe'nin alkol yoksunluk sendromu üzerine yararlı etkilerinden sorumlu olabilir. Hpe gerek noradrenerjik, gerek serotonerjik gerekse dopaminerjik sistem ile de etkileşmektedir. Bununla beraber Hpe'nin bu sistemler üzerine etkileri doza ve veriliş süresine göre değişkenlik gösterir (Mennini ve Gobbi, 2004). Daha önce aynı model kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda gerek alkole bağımlılık gelişmesi gerekse alkol yoksunluğunun ilk 6 saatlik dönemi içinde santral serotonin düzeylerinde azalma gözlenmiştir (Uzbay ve ark., 1998; Uzbay ve ark., 2000a). Nitekim bir SSRI antidepresan olan fluoksetinin akut tedavisi ile bu çalışmadakine benzer

sonuçlar elde edilmiştir (Uzbyay ve ark., 2004b). Perovic ve Muller (1995) Hpe'nin önemli bileşenlerinden biri olan hiperisinin serotonin geri alımını inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Öte yandan serotoninin yanısıra noradrenalin gerialımını da artıran başka bir antidepresan olan venlafaksin semptomlar üzerine fluoksetin kadar etkili olmadığı gibi özellikle ajitasyonu daha da kötüleştirmiştir. Burada ajitasyonun daha da kötüleşmesinden venlafaksinin noradrenerjik gerialımı azaltması sorumlu olabilir. Çalışmada Hpe'nin ajitasyon üzerine etkili olmamasından antidepresan özelliğine de bağlı olarak bir miktar noradrenerjik aktiviteyi artırması sorumlu olabilir.

Çalışmada ajitasyon dışında ıslak köpek silkinmesi ve kuyruk sertliği üzerine de Hpe'nin anlamlı ve tutarlı bir etkisi saptanmamıştır. Burada da bu iki semptomun oluşumuna katkı sağlayan mekanizmaların çalışmada kullanılan Hpe ile etkileşmediğini düşünebiliriz. Bununla beraber ıslak köpek silkinmesi davranışının yeterli sayıda denekte oluşmadığı ve grupların standart hatalarının çok yüksek olduğu gözardı edilmemelidir. Hpe ıslak köpek silkinmesi üzerinde de inhibitör etkiler oluşturmuş ancak sonuçlar standart hataların yksekliliğine bağlı olarak istatistikçe anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Kuyruk sertliği üzerine etkiler ise sadece tek bir dozda (100 mg/kg) ve iki gözlem döneminde (4. ve 6. saatler) gözlenmiştir. Burada da kuyruk sertliğinin oluşması, gözlenmesi ve değerlendirilmesi ile ilişkili bir problem olabilir.

Çalışmada elde edilen en ilginç bulgulardan biri Hpe'nin odiojenik tutarıklar üzerine inhibe edici yararlı etkileridir. Etki 50 ve 100 mg/kg dozlarda istatistikçe anlamlı bulunmuştur. Bununla beraber 200 mg/kg'lık doza çıkıldığında anlamlı etki kaybolmuştur. Benzer durum Hpe'nin tremor üzerine etkileri için de geçerlidir. Burada da Hpe'nin bu semptomlar üzerine farmakolojik etkilerinin U-dönüşü söz konusu olabilir.

Hpe'nin epilepsi eşiği veya doğrudan epileptik nöbetler üzerine ilişkisini inceleyen yeterli sayıda çalışma yoktur. Ivetic ve ark. (2002) Hpe'nin içeriğine göre tavşanlarda elektriksel uyarı ile oluşturulan kindling epilepsileri değişik şekillerde etkileyebileceğini göstermiştir. Bu çalışmada ilginç olarak ve daha önce fluoksetin ile gözlenen sonuçlara (Uzbyay ve ark., 2004b) benzer olarak elde ettiğimiz ekstrenin alkol yoksunluğunda gözlenen tutarıkları belli bir doz aralığında anlamlı şekilde inhibe ettiğini gösterdik. Hpe'nin bu antiknvolzan etkisinin alkol bağımlılığına özgül olup olmadığı ise şimdilik açıklanamamaktadır. Pentilentetrazol gibi başka epilepsi modelleri üzerinde de denenmesi

Hpe'nin doğrudan antikonvulsan aktiviteye sahip olup olmadığı hakkında daha iyi fikir verebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen veriler çalışmada kullanılan Hpe'nin alkol yoksunluk sendromu üzerine bazı yararlı inhibitör etkilere sahip olduğuna ve bu etkilerin sedasyon veya kas gevşetici etki gibi başka farmakolojik etkilerle ilişkili olmadığına işaret etmektedir. İlaç sadece alkolik depresiflerde değil, alkol yoksunluk krizi geçiren alkoliklerin kriz süreçlerinin kontrolünde de etkili ve alternatif bir tedavi seçeneği olabilir.

5. KAYNAKLAR

ABRAHAM, Z., BHAKUNI, D.S., GARG, H.S., GOEL, A.K., MEHROTRA, B.N., PATNAIK, G.K.: Screening of Indian Plants for Biological Activity: Part XII. Indian Journal of Experimental Biology 24(1), 48-68 (1986).

ACHAGIOTIS-LARUE, C., POUSSARD, A.M., SYLVESTRE-LOUIS, J.: Alcohol Drinking, Food and Fluid Intakes and Body Weight Gain in Rats. Physiology and Behavior 47, 545-548 (1990).

AGROSI, M., MISCHIATTI, S., HARRASSER, P.C., SAVIO, D.: Oral Bioavailability of Active Principles from Herbal Products in Humans: A Study on *Hypericum perforatum* Extracts Using the Soft Gelatin Capsule Technology. Phytomedicine 7(6), 1-8 (2000).

AYDIN, S., *Hypericum perforatum*'un Hepatoprotektif Etkileri. Yüksek Lisans tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eylül 1990.

BARNES, J., ANDERSON, L.A., PHILLIPSON, J.D.: St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): A Review of its Chemistry, Pharmacology and Clinical Properties. The Journal of Pharmacy and Pharmacology 53, 583-600 (2001).

BARTELS, S.J., DRAKE, R.E., WALLACH, M.A.: Longterm Course of Substance Use Disorders Among Patients with Severe Mental Illness. Psychiatric Services 46, 248-251 (1995).

BAŞER, K.H.C., HONDA, G., MIKI, W.: Herb Drugs and Herbalists in Turkey. Studia Culturae Islamicae 27, Institute for the Study of Languages and Cultures of Asia and Africa, Tokyo (1986).

BAYTOP, T.: Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri. İst. Ün. Yay. No.1039, İstanbul, (1963).

BAYTOP, T.: Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. İst. Ün. Yay. No.3255, İstanbul, ss.185 (1984).

BECHARA, A., TRANEL, D., DAMASIO, H., ADOLPHS R., ROCKLAND C., DAMASIO, A.R.: Double Dissociation of Conditioning and Declarative Knowledge Relative to the Amygdala and Hippocampus in Humans. Science 269, 1115-1118 (1995).

BECKER, H.C.: Animal Models of Alcohol Withdrawal. Alcohol Research and Health 24(2), 105-113 (2000).

- BENNETT, D.A. Jr., PHUN, L., POLK, J.F., VOGLINO, S.A., ZLOTNIK, V., RAFFA, R.B.: Neuropharmacology of St. John's Wort (*Hypericum*). The Annals of Pharmacotherapy 32, 1201-1208 (1998).
- BERGONZI, M.C., BILIA, A.R., GALLORI, S., GUERRINI, D., VINCIERI, F.F.: Variability in the Content of the Constituents of *Hypericum perforatum* L., and Some Commercial Extracts. Drug Development and Industrial Pharmacy 27(6), 491 (2001).
- BİLGİ, C., TOKGÖZ, S., AYDIN, A., ÇELİK, T., UZBAY, İ.T.: The Effects of Chronic Ethanol Consumption and Ethanol Withdrawal on Serum Cholinesterase Activity in Rats. Alcohol and Alcoholism 38, 316-320 (2003).
- BILIA, A.R., BERGONZI, M.C., MORGENNI, F., MAZZI, G., VINCIERI, F.F.: Evaluation of Chemical Stability of St. John's Wort Commercial Extract and Some Preparations. International Journal of Pharmaceutics 213, 199-208 (2001).
- BILIA, A.R., GALLORI, S., VINCIERI, F.F.: St. John's Wort and Depression: Efficacy, Safety and Tolerability-an Update. Life Sciences 70(26), 3077-3096 (2002).
- BISON, S., CREWS, F.: Alcohol Withdrawal Increases Neuropeptide Y Immunoreactivity in Rat Brain. Alcoholism, Clinical and Experimental Research 27(7), 1173-1183 (2003).
- BOMBARDELLI, E., MORAZZONI, P.: *Hypericum perforatum*. Fitoterapia LXVI (1), 43-67 (1995).
- BROCKMOLLER, J., REUM, T., BAUER, S., KERB, R., HUBNER, W.D., ROOTS, I.: Hypericin and Pseudohypericin: Pharmacokinetics and Effects on Photosensitivity in Humans. Pharmacopsychiatry 30 (Suppl) 94-101 (1997).
- BUTTERWECK, V., CHRISTOFFEL, V., NAHRSTEDT, A., PETERIT, F., SPENGLER, B., WINTERHOFF, H.: Step by Step Removal of Hyperforin and Hypericin: Activity Profile of Different *Hypericum* Preparations in Behavioral Models. Life Sciences 73, 627-639 (2003).
- BUTTERWECK, V., JURGENLIEMK, G., NAHRSTEDT, A., WINTERHOFF, H.: Flavonoids from *Hypericum perforatum* Show Antidepressant Activity in the Forced Swimming Test. Planta Medica 66, 3-6 (2000).
- BUTTERWECK, V., PETERIT, F., WINTERHOFF, H., NAHRSTEDT, A.: Solubilized Hypericin and Pseudohypericin from *Hypericum perforatum* Exert Antidepressant Activity in the Forced Swimming Test. Planta Medica 64, 291-294 (1998).

BUTTERWECK, V., WALL, A., LIEFLANDER, WULF, U., WINTERHOFF, H., NAHRSTEDT, A.: Effects of the Total Extract and Fractions of *Hypericum perforatum* in Animal Assays for Antidepressant Activity. *Pharmacopsychiatry* 30(Suppl), 117-124, (1997).

CALAPAI, G., CRUPI, A., FIRENZUOLI, F., CONSTANTINO, G., INFERRERA, G., CAMPO, G.M., CAPUTI, A.P.: Effects of *Hypericum perforatum* on Levels of 5-Hydroxytryptamine, Noradrenaline and Dopamine in the Cortex, Diencephalon and Brainstem of the Rat. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 51, 723-728 (1999).

CERVO, L., ROZIO M., EKALLE-SOPPO C.B., GUISSO G., MORAZZONI P., CACCIA S.: Role of Hyperforin in the Antidepressant-like Activity of *Hypericum perforatum* Extracts. *Psychopharmacology* 164(4), 423-428 (2002).

CHATTERJEE, S.S., BHATTACHARYA, S.K., WÖNNEMANN, M., SINGER, A., MULLER, W.E.: Hyperforin as a Possible Antidepressant Component of *Hypericum* Extracts. *Life Sciences* 63(6), 499-510 (1998a).

CHATTERJEE, S.S., NOLDNER, M., KOCH, E., ERDELMEIER, C.: Antidepressant Activity of *Hypericum perforatum* and Hyperforin: The Neglected Possibility. *Pharmacopsychiatry* 31(Suppl1), 7-15 (1998b).

CHEN, F., REZVANI, A.H., LAWRENCE, A.J.: Autoradiographic Quantification of Neurochemical Markers of Serotonin, Dopamine and Opioid Systems in Rat Brain Mesolimbic Regions Following Chronic St. John's Wort Treatment. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 367, 126-133 (2003).

CONSTANTINE GH, KARCHESY J.: Variations in Hypericin Concentrations in *Hypericum perforatum* L. and Commercial Products. *Pharmaceutical Biology* 36(5), 365-367 (1998).

COTT, J.M.: In vitro Receptor Binding and Enzyme Inhibition by *Hypericum perforatum* Extract. *Pharmacopsychiatry* 30(Suppl2), 108-112 (1997).

COWEN, M.S., REZVANI, A.H., JARROTT, B., LAWRENCE, A.J.: Ethanol Consumption by Fawn-Hooded Rats Following Abstinence: Effect of Naltrexone and Changes in μ -opioid Receptor Density. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 23(6), 1008-1014 (1999).

DEAN A.J, MOSES G.M, VERNON J.M.: Suspected Withdrawal Syndrome After Cessation of St. John's Wort. *The Annals of Pharmacotherapy* 37(1), 150 (2003).

DEITRICH, R.A., DUNWIDDIE, T.V., HARRIS, R.A., ERWIN, G.: Mechanism of Ethanol: Initial Central Nervous System Actions. *Pharmacological Reviews* 41, 489-537 (1989).

DELTITO, J., BEYER, D.: The Scientific, Quasi-scientific and Popular Literature on the Use of St. John's Wort in the Treatment of Depression. *Journal of Affective Disorders* 51, 345-351 (1998).

Deutscher Arzneimittel-Codex, 3rd suppl. (DAC). Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1991

DE VRY, J., MAUREL, R., SCHREIBER, R., DE BEUN, R., JENTZSCH, K.R.: Comparison of *Hypericum* Extracts with Imipramine and Fluoxetine in Animal Models of Depression and Alcoholism. *European Neuropsychopharmacology* 9, 461-46 (1999).

ERKEN, S., MALYER H., DEMİRCİ, F., DEMİRCİ, B., BASER, K.H.C.: Chemical Investigations on Some *Hypericum* Species Growing in Turkey. *Chemistry of Natural Compounds* 37(5), 434-438, (2001).

ERNST, E.: Prevalence of Use of Complementary/Alternative Medicine: A Systematic Review. *Bulletin of the World Health Organization* 78(2), 252-257 (2000).

ERNST, E., RAND, J.I., BARNES, J., STEVINSON, C.: Adverse Effects Profile of the Herbal Antidepressant St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.). *European Journal of Clinical Pharmacology* 54 (8), 589-94 (1998).

EROL, N., KILIÇ, C., ULUSOY, M., KEÇECİ, M., ŞİMŞEK, Z.: Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Ankara, 1998.

ESCOP. "*Hyperici Herba*" Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs. Exeter, U.K.: European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.

EUROPEAN COMMISSION Health and Consumer Protection Directorate-General: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Presence of Hypericin and Extracts of *Hypericum sp.* in Flavourings and Other Food Ingredients with Flavouring Properties. 8 Jan 2002. <http://europa.eu.int/comm/food/fs/scf/index>

- FELTER, H.W., LLOYD, J.U., *Hypericum*-St. John's Wort in King's American Dispensary, 1898 www.ibiblio.org/herbmed/eclectic/kings/hypericum.htm
- FIELD, H.L., MONTI, D.A., GREESON, J.M., KUNKEL, E.J.S.: St. John's Wort. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 30(3), 203-219 (2000).
- FLAUSINO, O.A., ZANGROSSI, H., SALGADO, J.V., VIANA, M.B.: Effects of Acute and Chronic Treatment with *Hypericum perforatum* L. (LI 160) on Different Anxiety-Related Responses in Rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 71, 259-265 (2002).
- FORNAL, C.A., METZLER, C.W., MIRESCU, C., STEIN, S.K., JACOBS, B.L.: Effects of Standardized Extracts of St. John's Wort on the Single-Unit Activity of Serotonergic Dorsal Raphe Neurons in Awake Cats: Comparisons with Fluoxetine and Sertraline. *Neuropsychopharmacology* 25(6), 858-870 (2001).
- GOBBI, M., MOIA, M., PIRONA, L., MORAZZONI, P., MENNINI, T.: In Vitro Binding Studies with Two *Hypericum perforatum* Extracts-Hyperforin, Hypericin and Biapigenin-on 5-HT₆, 5-HT₇, GABA_A/Benzodiazepine, Sigma, NPY-Y₁/Y₂ Receptors and Dopamine Transporters. *Pharmacopsychiatry* 34(Suppl 1), S45-48 (2001).
- GOREN, M.Z., ARICIOGLU-KARTAL, F., YURDUN, T., UZBAY, I.T.: Investigation of Extracellular L-Citrulline Concentration in the Striatum during Alcohol Withdrawal in Rats. *Neurochemical Research* 26, 1327-1333, (2001).
- GRANT, B., HARFORD, T.C.: Comorbidity Between DSM-IV Alcohol Use Disorders and Major Depression: Results of a National Survey. *Drug and Alcohol Dependence* 39, 197-206 (1995).
- GREESON J.M., SANFORD B., MONTI D.A.: St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): A Review of the Current Pharmacological, Toxicological, and Clinical Literature. *Psychopharmacology* 153, 402-414 (2001).
- GUNER A., OZHATAY N., EKIM T., BASER K.H.C (Eds.): *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*. Edinburgh, 11, p. 71., 2000.
- HAMMERNESS, P., BASCH, E., ULBRICHT, C., BARRETTE, E.P., FOPPA, I., BASCH, S., BENT, S., BOON, H., ERNST, E.: St. John's Wort : A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions for the Consultation Psychiatrist. *Psychosomatics* 44, 271-282 (2003).

HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E.: In: GOODMAN and GILMAN'S The Pharmacological Basis of Therapeutics, GOODMAN, L.S. and GILMAN, A.G. (Eds.), 10 th Edition, p. 622-624, The McGraw Hill Companies, New York, 2000.

HEREKMAN-DEMİR, T., ÖZTÜRK, N., ÖZTÜRK, Y.: Hepatoprotective Effect of St. John's Wort. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 15(Suppl.1), 104 (2001).

IVETIC, V., POPOVIC, M., MIMICA-DUKIC, N., BARAK, O., PILIJA, V.: St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) and Kindling Epilepsy in Rabbit. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 9, 496-499 (2002).

JENSEN, A.G., HANSEN, S.H., NIELSEN, E.O.: Adhyperforin as a Contributor to the Effect of *Hypericum perforatum* L. in Biochemical Models of Antidepressant Activity. *Life Sciences* 68, 1593-605 (2001).

JURGENLIEMK G., NAHRSTEDT A.: Phenolic Compounds from *Hypericum perforatum*. *Planta Medica* 68, 88-91 (2002).

KAYAALP, S.O.: İlaç Suistimali ve İlaç Bağımlılığı. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, KAYAALP, S.O. (Ed.), Onuncu Baskı, s. 938-950, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti, Ankara, 2002.

KAYAALP, S.O.: Türkiye İlaç Kılavuzu, 2003 Formülleri: Madde Bağımlılığında Kullanılan İlaçlar, Alkol bağımlılığı, s. 155-234, Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2003.

KERB R., BROCKMÖLLER J., STAFFELDT B., PLOCH M., ROOTS I.: Single-Dose and Steady-state Pharmacokinetics of Hypericin and Pseudohypericin, Antimicrobial Agents of Chemotherapy 40, 2087-2093 (1996).

KLIEWER, S.A.: The Nuclear Pregnane X Receptor Regulates Xenobiotic Detoxification. *Journal of Nutrition* 133(Suppl7), 2444S-2447S (2003).

KOOB, G.F.: Drugs of Abuse: Anatomy, Pharmacology and Function of Reward Pathways. *Trends in Pharmacological Sciences* 13, 177-184 (1992).

KORKMAZ, S., ÖZTÜRK, Y., ÖZTÜRK, N.: Wound Healing Activity of St. John's Wort on Chicken Embryonic Fibroblasts. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 15(Suppl.1), 104 (2001).

KÖROĞLU, E. (çeviren) DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı, Amerikan

Psikiyatri Birliği, Washington D.C., 2000'den Çeviren Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.

KUMAR, V., JAISWAL, A.K., SINGH, P.N., BHATTACHARYA, S.K.: Anxiolytic Activity of Indian *Hypericum perforatum* Linn: An Experimental Study. Indian Journal of Experimental Biology 38, 36-41 (2000a).

KUMAR, V., SINGH, P.N., JAISWAL, A.K., BHATTACHARYA, S.K.: Antidepressant Activity of Indian *Hypericum perforatum* Linn in Rodents, Indian Journal of Experimental Biology 37(12), 1171-1176 (1999).

KUMAR, V., SINGH, P.N., MURUGANANDAM, A.V., BHATTACHARYA, S.K.: Effect of Indian *Hypericum perforatum* Linn on Animal Models of Cognitive Dysfunction. Journal of Ethnopharmacology 72, 119-128, (2000b).

KUMAR, V., SINGH, P.N., MURUGANANDAM, A.V., BHATTACHARYA, S.K.: *Hypericum perforatum*: Nature's Mood Stabilizer. Indian Journal of Experimental Biology 38(11), 1077-1085 (2000c).

LAAKMANN, G., SCHULE, C., BAGHAI, T., KIESER, M.: St. John's Wort in Mild to Moderate Depression: The Relevance of Hyperforin for the Clinical Efficacy. Pharmacopsychiatry 31(Suppl1), 54-59, (1998).

LAL, H., PRATHER, P.L., REZAZADEH, S.M.: Anxiogenic Behavior in Rats During Acute and Protracted Ethanol Withdrawal: Reversal by Buspirone. Alcohol 8, 467-471 (1991).

LAVIE, G., VALENTIE, F., LEVIN, B., MAZUR, Y., GALLO, G., LAVIE, D., WEINER, D., MERUELO, D.: Studies of the Mechanisms of Action of the Antiretroviral Agents Hypericin and Pseudohypericin. Proceeding of National Academy of Science USA 86, 5963-5967 (1989).

LEO, M.A., SATO, M., LIEBER, C.S.: Effect of Hepatic Vitamin A Depletion on the Liver in Humans and Rat. Gastroenterology 84, 562-572, (1983).

LIEBER, C.S., DECARLI, L.M.: Liquid Diet Technique of Ethanol Administration: 1989 Update. Alcohol and Alcoholism 24(3), 197-211 (1989).

LINDE, K., RAMIREZ, G., MULROW, C.D., PAULS, A., WEIDENHAMMER, W., MELCHART, D.: St. John's Wort for Depression – An Overview and Meta-analysis of Randomised Clinical Trials. British Medical Journal 313, 253-258 (1996).

- MAJCHROWICZ, E.: Induction of Physical Dependence Upon Ethanol and the Associated Behavioral Changes in Rats. *Psychopharmacologia* 43, 245-254 (1975).
- MARKOU, A., KOSTEN, T.R., KOOB, G.F.: Neurobiological Similarities in Depression and Drug Dependence: A Self-Medication Hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 18(3), 135-174 (1998).
- MATHIS, C., OURISSON, G.: Chemo-Taxonomic Study of the Genus *Hypericum*. III. The Distribution of Saturated Monocarbons and Monoterpenes From the Essential Oil of *Hypericum*. *Phytochemistry* 3, 133-141 (1964).
- MAUREL, S., DE VRY, J., DE BEUN, R., SCHREIBER, R.: 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C}/5-HT_{1B} Receptors are Differentially Involved in Alcohol Preference and Consummatory Behavior in cAA Rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 62(1), 89-96 (1999a).
- MAUREL, S., DE VRY, J., SCHREIBER, R.: Comparison of the Effects of the Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors Fluoxetine, Paroxetine, Citalopram and Fluvoxamine in Alcohol-Preferring cAA Rats. *Alcohol* 17(3), 195-201 (1999b).
- McBRIDE, W.J., MURPHY, J.M., YOSHIMOTO, K., LUMENG, L., LI, T.K.: Serotonin Mechanisms in Alcohol Drinking Behavior. *Drug Development Research* 30, 170-177 (1993).
- MEDINA, J.H., VIOLA, H., WOLFMAN, C., MARDER M., WASOWSKI, C., CALVO, D., PALADINI, A.C.: Overview-Flavonoids: A New Family of Benzodiazepine Receptor Ligands. *Neurochemical Research* 22 (4), 419-425 (1997).
- MEERT, T.F.: Effects of Various Serotonergic Agents on Alcohol Intake and Alcohol Preference in Wistar Rats Selected at Two Different Levels of Alcohol Preference. *Alcohol and Alcoholism* 28(2), 157-170 (1993).
- MENNINI, T., GOBBI, M.: The Antidepressant Mechanisms of *Hypericum perforatum*. *Life Sciences* 75, 1021-1027 (2004).
- MERUELO, D., LAVIE, D., LAVIE, G.: Therapeutic Agents with Dramatic Antiretroviral Activity and Little Toxicity at Effective Doses: Aromatic polycyclic Diones, Hypericin and Pseudohypericin. *Proceeding of National Academy of Science USA* 85, 5230-5234 (1989).
- MILLS, S., BONE, K.: Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine, p.542-552, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2000.

MUESER, K.T., DRAKE, R.D., MILES, K.M.: The Course and Treatment of Substance Use Disorders in Persons with Severe Mental Illnesses. NIDA Research Monograph, 172, 86–109, (1997).

MULLER, W.E.: Current St. John's Wort Research from Mode of Action to Clinical Efficacy. *Pharmacological Research* 47, 101-109 (2003).

MULLER, W.E., ROLLI, M., SCHAFER, C., HAFNER, U.: Effects of *Hypericum* Extract (LI-160) in Biochemical Models of Antidepressant Activity. *Pharmacopsychiatry* 30(Suppl2), 102-107 (1997).

MULLER, W.E., SINGER, A., WONNEMANN, M.: Hyperforin-Antidepressant Activity by a Novel Mechanism of Action. *Pharmacopsychiatry* 34(Suppl 1), 98-102 (2001).

MULLER, W.E., SINGER, A., WONNEMANN, M., HAFNER, U., ROLLI, M., SCHAFER, C.: Hyperforin Represents the Neurotransmitter Reuptake Inhibiting Constituent of *Hypericum* Extract. *Pharmacopsychiatry* 31(Suppl1), 16-21 (1998).

MURCH, S.J., RUPASINGHE, H.P.V., SAXENA, P.K.: An In Vitro and Hydroponic Growing System for Hypericin, Pseudohypericin, and Hyperforin Production of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* CV new stem). *Planta Medica* 68, 1108-1112 (2002).

NAHRSTEDT, A., BUTTERWECK, V.: Biologically Active and Other Chemical Constituents of the Herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 30(Suppl), 129-134 (1997).

Natural Medicines Comprehensive Database (209) 472-2244, 2000.
www.NaturalDatabase.com

O'MARA N.B., WESLEY, L.C.: Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence. *The Annals of Pharmacotherapy* 28, 210-211 (1994).

ORTH, H.C.J., RENTEL, C., SCHMIDT, P.C.: Isolation, Purity, Analysis and Stability of Hyperforin as a Standard Material from *Hypericum perforatum* L. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 51, 193-200 (1999).

OSTROWSKI, E.: Untersuchung zur analytik. ¹⁴C-Markierung und Pharmakokinetik Phenolischer Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* L. Dissertation, Marburg, FRG: 118, (1988)

OVERSTREET, D.H., KAMPOV-POLEVOY, A.B., REZVANI, A.H., BRAUN, C., BARTUS, R.T., CREWS, F.T.: Suppression of Alcohol Intake by Chronic Naloxone Treatment in P Rats: Tolerance Development and Elevation of Opiate Receptor Binding. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 23(11), 1761-1771 (1999).

OVERSTREET, D.H., REZVANI, A.H., JANOWSKI, D.S.: Genetic Animal Models of Depression and Ethanol Preference Provide Support for Cholinergic and Serotonergic Involvement in Depression and Alcoholism. *Biological Psychiatry* 31, 919-936 (1992).

ÖGEL, K., ÇORAPÇIOĞLU, A., SIR, A., TAMAR, M., TOT, Ş., DOĞAN, O., UĞUZ, Ş., YENİLMEZ, Ç., BİLİCİ, M., TAMAR, D., LİMAN, O.: Dokuz İlde İlk ve Ortaöğretim Öğrencilerinde Tütün, Alkol ve Madde Kullanım Yaygınlığı, *Türk Psikiyatri Dergisi* 15(2), 112-118 (2004).

ÖGEL, K., TAMAR, D.: Alkol ve Madde Kullanım Bozukluklarının Epidemiyolojisi www.yeniden.org.tr/yazilar/arastirmalar/.

ÖGEL, K., TAMAR, D., ÇAKMAK, D.: Türkiye’de Madde Bağımlılığı www.amatem.gov.tr.

ÖZTÜRK, Y.: Testing the Antidepressant Effects of *Hypericum* Species on Animal Models. *Pharmacopsychiatry* 30(Suppl 2), 125-128 (1997).

ÖZTÜRK, Y., AYDIN, S., BAŞER, K.H.C., KIRIMER, N., KURTAR-ÖZTÜRK, N.: Hepatoprotective Activity of *Hypericum perforatum* L. Alcoholic Extracts in Rodents. *Phytotherapy Research* 6, 44-46 (1992).

ÖZTÜRK, Y., AYDIN, S., BEIS, R., BAŞER, K.H.C., BERBEROĞLU, H.: Effects of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. Extracts on the Central Nervous System in Mice. *Phytomedicine* 3, 139-146 (1996a).

ÖZTÜRK, Y., AYDIN, S., BEIS, R., BAŞER, K.H.C., BERBEROĞLU, H.: Effects of *Hypericum calycinum* L. Extract on the Central Nervous System in Mice. *Phytotherapy Research* 10, 700-702 (1996b).

ÖZTÜRK, Y., ÖZTÜRK, N.: Possible Mechanism of the Analgesic Effect of St. John’s Wort. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 15(Suppl.1), 138 (2001).

PANOCCA, I., PERFUMI, M., ANGELETTI, S., CICCOCIOPPO, R., MASSI, M.: Effects of *Hypericum perforatum* Extract on Ethanol Intake, and on Behavioral Despair: A

Search for the Neurochemical Systems Involved. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 66(1), 105-111 (2000).

PARALE, M.P., KULKARNI, S.K.: Studies with α -2 Adrenoceptor Agonists and Alcohol Abstinence Syndrome in Rats. *Psychopharmacology* 88, 237-239 (1986).

PARKES, J.H., SINCLAIR, J.D.: Reduction of Alcohol Drinking and Upregulation of Opioid Receptors by Oral Naltrexone in AA Rats. *Alcohol* 21, 215-221 (2000).

PERFUMI, M., CICCOCIOPPO, R., ANGELETTI, S., CUCCULELLI, M., MASSI, M.: Effects of *Hypericum perforatum* Extract on Alcohol Intake in Marchigian Sardinian Alcohol-Preferring Rats. *Alcohol and Alcoholism* 34(5), 690-698 (1999).

PERFUMI, M., PANOCCA, I., CICCOCIOPPO, R., VITALI, D., FROLDI, R., MASSI, M.: Effects of a Methanolic Extract and a Hyperforin-enriched CO₂ Extract of *Hypericum perforatum* on Alcohol Intake in Rats. *Alcohol and Alcoholism* 36(3), 199-206 (2001).

PERFUMI, M., SANTONI, M., CICCOCIOPPO, R., MASSI, M.: Blockade of γ -Aminobutyric Acid Receptors Does Not Modify the Inhibition of Ethanol Intake Induced by *Hypericum perforatum* in Rats. *Alcohol and Alcoholism* 37(6), 540-546 (2002).

PERFUMI, M., SANTONI, M., CIPPITELLI, A., CICCOCIOPPO, R., FROLDI, R., MASSI, M.: *Hypericum perforatum* CO₂ Extract and Opioid Receptor Antagonists Act Synergistically to Reduce Ethanol Intake in Alcohol-Preferring Rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 27(10), 1554-1562 (2003).

PEROVIC, S., MULLER, W.E.: Pharmacological Profile of *Hypericum* Extract. Effect on Serotonin Uptake by Postsynaptic Receptors. *Arzneim Forsch – Drug Research* 45, 1145-1148 (1995).

PIROLA, R.C., LIEBER, C.S.: The Energy Cost of the Metabolism of Drugs, Including Ethanol. *Pharmacology* 7, 185-196 (1972).

POUTARAUD, A., GREGORIA, F.D., TIN, V.C.F., GIRARDIN, P.: Effect of Light on Hypericins Contents in Fresh Flowering Top Parts and in an Extract of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Medica* 67, 254-259 (2001).

RAFFA, R.B.: Screen of Receptor and Uptake-site Activity of Hypericin Component of St. John's Wort Reveals σ Receptor Binding. *Life Sciences* 62(16), 265-270 (1998).

REGIER, D. A., NARROW, W. E., RAE, D. S., MANDERSCHIED, R. W., LOCKE, B. Z., GOODWIN, F. K.: The de Facto US Mental and Addictive Disorders Service System. Epidemiologic Catchment Area Prospective 1-Year Prevalence Rates of Disorders and Services. *Archives of General Psychiatry* 50, 85–94 (1993).

REZVANI, A.H., OVERSTREET, D.H., MASON, G.A., JANOWSKY, D.S., HAMED, M., CLARK, E. Jr., YANG, Y.: Combination Pharmacotherapy : A Mixture of Small Doses of Naltrexone, Fluoxetine, and a Thyrotropin-Releasing Hormone Analogue Reduces Alcohol Intake in Three Strains of Alcohol-Preferring Rats. *Alcohol and Alcoholism* 35(1), 76-83 (2000).

REZVANI, A.H., OVERSTREET D.H., PERFUMI, M., MASSI, M.: Plant Derivatives in the Treatment of Alcohol Dependency. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 75(3), 593-606, (2003).

REZVANI, A.H., OVERSTREET, D.H., YANG, Y., CLARK, E. Jr.: Attenuation of Alcohol Intake by Extract of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) in Two Different Strains of Alcohol-Preferring Rats. *Alcohol and Alcoholism*, 34(5), 699-705 (1999).

ROTH, L.: Untersuchung verschiedener Johanniskrautarten auf den Gehalt an Hypericin. *Deutsche Apotheker Zeitung* 63, 653 (1953).

SAGLAM, E., UZBAY, I.T., KAYIR, H., CELIK, T., BEYAZYUREK, M.: Effects of Venlafaxine on Ethanol Withdrawal Syndrome in Rats. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 18, 693-698 (2004).

SAMSON, H.H., HARRIS R.A.: Neurobiology of Alcohol Abuse. *Trends in Pharmacological Sciences* 13, 206-211 (1992).

SCHATZBERK, A.F., NEMEROFF, C.B.: *Psychopharmacology*. 2. Edition, p. 654-655, The American Psychiatric Press, Washington D.C., 2000.

SCHEMPP C.M., MULLER K.A., WINGHOFER B., SCHOPF E., SIMON J.C.: Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.): Eine Pflanze Mit Relevanz für die Dermatologie. *Der Hautarzt: Zeitschrift für Dermatologie* 53, 316-321 (2002).

SCHULE, C., BAGHAI, T., SAUER, N., LAAKMANN, G.: Endocrinological Effects of High-Dose *Hypericum perforatum* Extract WS 5570 in Healthy Subjects. *Neuropsychobiology* 49(2), 58-63 (2004).

- SCHULZ V.: Incidence and Clinical Relevance of the Interactions and Side Effects of *Hypericum* Preparations. *Phytomedicine* 8(2), 152-160 (2001).
- SCHWARZ, J.T., CUPP, M.J.: St. John's Wort. In: *Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products*, Cupp, M.J. (Ed.), p. 67-78. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2000.
- SELLERS, E.M., HIGGINS, G.A., SOBELL, M.B.: 5-HT and Alcohol Abuse. *Trends in Pharmacological Sciences* 13, 69-75 (1992).
- SLOLEY, B.D., URICHUK, L.J., LING, L., GU, L.D., COUTTS, R.T., PANG, P.K.T., SHAN, J.J.: Chemical and Pharmacological Evaluation of *Hypericum perforatum* Extracts. *Acta Pharmacologica Sinica* 21(12), 1145-1152 (2000).
- STAFFELDT, B., KERB, R., BROCKMOLLER, J., PLOCH, M., ROOTS, I.: Pharmacokinetics of Hypericin and Pseudohypericin After Oral Intake of the *Hypericum perforatum* Extract LI 160 in Healthy Volunteers. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 7(Suppl), S47-S53, (1994).
- SUZUKI, O., KATSUMATO, Y., OYA, M., BLADT, S., WAGNER, H.: Inhibition of Monoamino Oxidase by Hypericin. *Planta Medica* 50, 272-274 (1984).
- TEUFEL-MAYER R., GLEITZ J.: Effects of Long-term Administration of *Hypericum* Extracts on the Affinity and Density of the Central Serotonergic 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} Receptors. *Pharmacopsychiatry* 30(Suppl2), 113-116 (1997).
- THIELE, T.E., MARSH, D.J., STE MARIE, L., BERNSTEIN, I.L., PALMITER, R.D.: Ethanol Consumption and Resistance are Inversely Related to Neuropeptide Y Levels. *Nature* 396, 366-369 (1998).
- THOMSON, W.M.: Management of Alcohol Withdrawal Syndromes. *Archives of Internal Medicine* 138, 278-283 (1978).
- TOLLEFSON, G.D.: Serotonin and Alcohol: Interrelationships. *Psychopathology* 22(Suppl1), 37-48 (1989).
- TRZASKOWSKA, E., KRZASCIK, P., STANISZEWSKA, A., PUCILOWSKI, O., KOSTOWSKI, W.: On the Relative Importance of D-1 vs. D-2 Dopaminergic Receptors in the Control of Audiogenic Seizures in Ethanol Withdrawn Rats. *Drug and Alcohol Dependence* 24, 265-267 (1989).

UMEK A., KREFT S., KARTNIG T., HEYDEL B.: Quantitative Phytochemical Analyses of Six *Hypericum* Species Growing in Slovenia. *Planta Medica* 65, 388-390, (1999).

United States Pharmacopoeia (USP). Powdered St. John's Wort Extract Monograph. Pharmacopoeial Forum of United State Pharmacopoeia 25(2), 1999.

UZBAY, İ.T.: Alkole Bağımlılık Gelişmesi ve Deneysel Alkol Yoksunluğu Sendromu Üzerinde Dopaminerjik, Antidopaminerjik ve Benzodiazepin Antagonisti İlaçların Etkisi. Doktora Tezi, T.C. Genelkurmay Başkanlığı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı, 1992.

UZBAY, İ.T.: Alkol, Farmakolojik Özellikleri ve Alkol Bağımlılığının Nörofarmakolojik Yönü. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları (Alkol Kullanım Bozuklukları ve Tedavisi)* 1(2), 227-254 (1996).

UZBAY, İ.T.: L-NAME Precipitates Catatonia during Ethanol Withdrawal in Rats. *Behavioural Brain Research* 119, 71-76 (2001).

UZBAY, İ.T.: Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Birinci Baskı, s. 152-165, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.

UZBAY, İ.T., AKARSU, E.S., KAYAALP, S.O.: Effects of Bromocriptine and Haloperidol on Ethanol Withdrawal Syndrome in Rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 49, 975-979 (1994).

UZBAY, İ.T., AKARSU, E.S., KAYAALP, S.O.: Effects of Flumazenil (Ro 15-1788) on Ethanol Withdrawal Syndrome in Rats. *Arzneimittel Forschung-Drug Research* 45, 120-124 (1995a).

UZBAY, İ.T., CELİK, T., AYDIN, A., KAYIR, H., TOKGOZ, S., BILGI, C.: Effects of Chronic Ethanol Administration and Ethanol Withdrawal on Cyclic Guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) Levels in the Rat Brain. *Drug and Alcohol Dependence* 74, 55-59 (2004a).

UZBAY, İ.T., ERDEN, B.F.: Attenuation of Ethanol Withdrawal Signs by High Doses of L-Arginine in Rats. *Alcohol and Alcoholism* 38 (3), 213-218 (2003).

UZBAY, İ.T., ERDEN, B.F., TAPANYIGIT, E.E., KAYAALP, S.O.: Nitric Oxide Synthase Inhibition Attenuates Signs of Ethanol Withdrawal in Rats. *Life Sciences* 61(22), 2197-2209 (1997).

UZBAY, I.T., KAYAALP, S.O.: Heterogeneity of Tolerance Developed to Effects of Ethanol on Rotarod and Accelerod Performances in Rats. *Alcohol* 12, 593-595 (1995a).

UZBAY, I.T., KAYAALP, S.O.: A Modified Liquid Diet of Chronic Ethanol Administration: Validation by Ethanol Withdrawal Syndrome in Rats. *Pharmacological Research* 31(1), 37-42 (1995b).

UZBAY, İ.T., KAYAALP, S.O.: Alkoller. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, KAYAALP, S.O. (Ed.), Onuncu Baskı, s. 923-935, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 2002.

UZBAY, I.T., KAYIR, H.: Bromocriptine and Quinpirole but not 7-OH-DPAT and SKF 38393 Potentiate the Inhibitory Effect of L-NAME on Ethanol-induced Locomotor Activity in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 367, 414-421 (2003).

UZBAY, İ.T., KAYIR, H., YÜKSEL, N.: Tianeptinin Sıçanlarda Alkol Tüketimi ve Alkol Yoksunluk Sendromu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. 38. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Program ve Kongre Bildirileri Özet Kitabı, s. 63-64 (2002).

UZBAY, I.T., OGLESBY, M.W.: Nitric Oxide and Substance Dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25, 43-52 (2001).

UZBAY, I.T., SAGLAM, E., KAYIR, H., CELIK, T., BEYAZYUREK, M.: Effects of Fluoxetine on Ethanol Withdrawal Syndrome in Rats. *Journal of Psychiatric Research* 38, 445-450 (2004b).

UZBAY, I.T., SEVER, B., CELIK, T., AYHAN, I.H.: Investigation of the Effects of Moclobemide in Chronic Ethanol Feeding Rats. *Pharmacological Research* 32, 287-292 (1995b).

UZBAY, I.T., USANMAZ, S., AKARSU, E.S.: Effects of Chronic Ethanol Administration on Serotonin Metabolism in the Various Regions of the Rat Brain. *Neurochemical Research* 25, 257-262 (2000a).

UZBAY, I.T., USANMAZ, S.E., TAPANYIGIT, E.E., AYNACIOGLU, S., AKARSU, E.S.: Dopaminergic and Serotonergic Alterations in the Rat Brain During Ethanol Withdrawal: Association with Behavioral Signs. *Drug and Alcohol Dependence* 53, 39-47 (1998).

UZBAY, I.T., WALLIS, C.J.: Lack of Tolerance to Ethanol-induced Motor Impairment on Accelerod Performance in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 63, 607-611 (1999).

UZBAY, I.T., YESILYURT, O., CELIK, T., ERGUN, H., ISIMER, A.: Effects of Agmatine on Ethanol Withdrawal Syndrome in Rats. *Behavioural Brain Research* 107, 153-159 (2000b).

UZBAY, İ.T., YÜKSEL, N.: Madde Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığı, In: *Psikofarmakoloji*, YÜKSEL, N. (Ed.), İkinci Basım, s. 485-520, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2003.

VANDENBOGAERDE, A., ZANOLI, P., PUIA, G., TRUZZI, C., KAMUHABWA, A., DE WITTE, P., MERLEVEDE, W., BARALDI, M.: Evidence That Total Extract of *Hypericum perforatum* Affects Exploratory Behavior and Exerts Anxiolytic Effects in Rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 65 (4), 627-633 (2000).

VEROTTA, L., APPENDINO, G., JAKUPOVIC, J., BOMBARDELLI, E.: Hyperforin Analogues from St John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Journal of Natural Products* 63: 412-415, (2000).

VITIELLO, B.: *Hypericum perforatum* Extracts as Potential Antidepressants. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 51, 513-517 (1999).

VOKOU, D., KATRADI K., KOKKINI S.: Ethnobotanical Survey of Zagori (Epirus, Greece), A Renowned Centre of Folk Medicine in the Past. *Journal of Ethnopharmacology* 39, 187-196 (1993).

VOLZ, H.P.: Controlled Clinical Trials of *Hypericum* Extracts in Depressed Patients – An Overview. *Pharmacopsychiatry* 30, 72-76 (1997).

WEISSMAN, M.M., MYERS, J.K.: Clinical Depression in Alcoholism. *The American Journal of Psychiatry* 137, 372-373 (1980).

WHEATLEY, D.: LI 160, an Extract of St. John's Wort, Versus Amitriptyline in Mildly to Moderately Depressed Outpatients: A Controlled 6-Week Clinical Trial. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl2), 77-80 (1997).

WHITWORTH, A.D., FISCHER, F., LESCH, O.M., NIMMERRICHTER, A., OBERBAUER, H., PLATZ, T., POTGIETER, A., WALTER, H., FLEISHHACKER,

W.W.: Comparison of Acamprosate and Placebo in Long-term Treatment of Alcohol Dependence. *Lancet* 347, 1438–1442 (1996).

WISE, R.A., BOZARTH, M.A.: Actions of Abused Drugs on Reward Systems in the Brain. In: *Neurotoxicology*, BLUM, K. and MANZO, L. (Eds.), p.111-113, Marcel Dekker Press, New York, 1985.

WONG, A.H.C., SMITH, M., BOON, H.S.: Herbal Remedies in Psychiatric Practice. *Archives of General Psychiatry* 55, 1033-1044, (1998).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Status Report (2001a): Alcohol and Young People <http://www.who.int/alcohol>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Health Report (2001b) - Chapter 2: Burden of Mental and Behavioural Disorder: Determinants of Mental and Behavioural Disorders. <http://www.who.int/whr/2001>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol.2, *Herba Hyperici*. Geneva, Switzerland: WHO Publications, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Status Report 2004: Alcohol Policy (www.who.int/substance_abuse/publications/en/Alcohol%20Policy%20Report.pdf).

www.alkolmadde.com

www.herbalgram.org/files/pdfs/SJW.pdf

www.mskcc.org/mskcc/html/11571.cfm?recordid=446

YÜKSEL, N.: Ruhsal Hastalıklar, 2. Baskı, s. 496-560, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2001.