

Etanol ve Santral Sinir Sistemi Nöromediyatörleri

İpek YALÇIN
Arş. Gör. Salim Yalçın İNAN
Prof. Dr. Fazilet AKSU

Tarih öncesi çağlardan beri çeşitli toplumlarca bilinen ve kullanılan etanol (etil alkol, alkol) günümüzde kafeinden sonra en çok suistimal edilen psikotropik maddedir¹. Etanolün tıpta cilt antiseptiği olarak kullanılması dışında ilaç olarak fazla önemi yoktur. Ancak keyif verici madde olarak sıklıkla kullanılması sonucu gelişen ve “alkolizm” olarak da adlandırılan alkol bağımlılığı, toplumda ciddi sağlık ve sosyal sorunları ortaya çıkarır². Etanolün en önemli farmakolojik etkisi, santral sinir sisteminde (SSS) genel depresyon yapmasıdır. Akut veya kronik etanol kullanımı, SSS doku ve hücrelerinde ciddi değişiklikler oluşturur. Sıçanlarda uzun süre etanol uygulaması beynin çeşitli alanlarında dendritik hipertrofi ve nöronal kayıplarla sonuçlanır. İnsanlarda kronik etanol suistimali, difüz kortikal ve serebral atrofi, serebral purkinje hücrelerinde dejenerasyon ve frontal korteks'teki nöronların sayı ve büyüklüğünde azalmaya yol açar¹. Etanolün bu etkilerine aracılık eden santral nörotransmisyon sistemleri oldukça fazladır ve etkileşme mekanizmaları karmaşıktır. Etanolün etkileştiği santral nöromediyatör sistemlerinin özellikleri ve etkileşme mekanizmalarının iyi bilinmesi, klinikte özellikle etanol bağımlılığının tedavisi ve etanol yoksunluk sendromunun (EYS) ciddi zararlarını önlemede yararlı ipuçları verecektir. Bu nedenle günümüzde etanol tüketimini tetikleyen, etanolün çeşitli etkilerine aracılık eden ve etanol tarafından etkileri değiştirilebilen endojen sistemleri belirlemek için önemli çalışmalar yapılmaktadır.

Bu derlemede etanolün fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri ile farmakolojik etkilerinden kısaca söz edilmiş; ayrıca etanolün SSS

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ADANA

nöromedyatörleri ile etkileşmelerinin incelendiği çalışmalar gözden geçirilerek özetlenmiştir.

1. Genel Bilgi

1.1. Etanolün Fizikokimyasal ve Farmakolojik Özellikleri

İki karbonlu alifatik bir alkol olan etanol yüksek oranda suda çözülür ve bütün mukozal yüzeylerden basit difüzyonla absorbe edilir. Absorpsiyon midede ve hızlı bir şekilde de bağırsakta gerçekleşir. Absorpsiyon hızının fazla olması; sıvı olmasına, molekülünün küçük olmasına ve iyonize olmamasına bağlıdır. Yemek ve fiziksel aktivite gibi gastrik boşalmayı geciktiren durumlar absorpsiyonu yavaşlatır. Gastrointestinal kanaldan absorbe edildikten sonra karaciğere taşınır ve sistemik dolaşıma katılır. Bütün dokulara ve serebrospinal sıvı da dahil olmak üzere, tüm sıvılara dağılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Placentadan fetal dolaşıma geçer ve fetus kanındaki konsantrasyonu anne kanındakine eşittir²⁻⁴.

Vücuda giren etanolün %98'i biyotransformasyon suretiyle elimine edilir geri kalanı akciğerde alveollerden nefesle atılmak, böbreklerden idrar içine itrah ve ter bezleri tarafından salgılanmak suretiyle uzaklaştırılır. Çok az miktar etanol glukronik ve sülfonik asitle konjuge edilip idrarla atılır. Asıl önemli biyotransformasyon yolağı karaciğerde asetaldehite ve sonra da asetata oksidlenmesidir. Alkolün bu şekilde biyotransformasyonu Sitokrom P450 sisteminin bir parçası olan alkol dehidrogenaz (ADH), katalaz ve mikrozomal etanol oksidasyon sistemi (MEOS) olarak bilinen 3 temel enzimatik mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. Alkolün oksidasyonu NAD → NADH indirgenmesine bağlıdır. Bu reaksiyon alkolün biyotransformasyonunda hız-kısıtlayıcı basamaktır²⁻⁴.

Kandaki etanol miktarının belirlenmesinde nefesteki alkol miktarı önemli bir göstergedir. Bireylerin total vücut sıvılarının farklılığından dolayı kandaki alkol konsantrasyonları, aynı miktarda alkol alan kişilerde bile farklılık gösterir. El ve kol venlerindeki alkol konsantrasyonu beyindekine göre yanıltıcı şekilde

düşüktür³.

1.2. Etanolün Farmakolojik Etkileri

Etanol doza bağlı olarak başta SSS olmak üzere birçok organ ve doku sistemi üzerine etki yapar.

Santral Sinir Sistemi: Etanol SSS üzerinde yaygın depresyon yapar. Ufak dozda sedasyon ve öfori oluşturur. Disinhibisyona bağlı olarak behevryoral eksitasyona neden olur. Alkol, kognitif yeteneklerde azalma yapar, beceri isteyen işlerde hata oranını artırır. Serebellar fonksiyonu bozar.

Kardiyovasküler Sistem: Etanol, cilt damar yatağında vazodilatasyon yapar, periferik damar rezistansını düşürür, ciltte kızarma yapar, terlemeyi ve ciltten ısı kaybını artırır.

Ufak veya aşırı dozda kalp atış hızını azaltabilir. Orta miktarda alındığında kan basıncının düşmesine bağlı olarak gelişen refleks sempatik uyarı, kalp hızını ve atış hacmini artırabilir.

Solunum Sistemi: Ufak ve orta dozdaki alkol, solunum merkezini stimüle eder ve solunumu hızlandırır. Aşırı dozda alkol ise solunumu deprese eder.

Gastrointestinal Sistem: Etanol midede gastrin ve hidroklorik asid salgısını artırır. Aşırı dozda alkol bulantı ve kusmaya neden olur.

Diğer etkileri: Alkol, hipofiz arka lobundan antidiüretik hormon salgılanmasını inhibe ederek diüretik etki yapar. Oksitosin salgılanmasını inhibe ederek oksitosinin uterus kası üzerindeki büzücü etkisini azaltır. Adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır. Yüksek dozda ACTH ve kortikosteroid salgılanmasını stimüle eder. Erkeklerde plazma testosteron düzeyini azaltır^{2,4}.

1.3. Etanol İntoksikasyonu

Kandaki etanol konsantrasyonuna, bireysel farklılıklara, bireylerde farklı kan konsantrasyonlarında tolerans gelişmesine ve etanol alım hızına bağlı olarak intoksikasyon belirtileri değişir. Hafif belirtiler birçok insanda 500 mg/L de ortaya çıkar. Psikomotor bozukluklar ise 1000-1500 mg/L arasında oluşur. Derin intoksikasyon, anestezi ve koma ise 2500 mg/L ve üzerinde görülür.

Ölüm solunum depresyonuna bağlı olarak 5000 mg/L ve üzerinde ortaya çıkar².

Barbitüratlar ve diğer sedatifler, benzodiazepinler (BZD), fenotiazinler (bütün antipsikotik ve antihistaminikler), opioidler, birçok antidepresan ve birçok OTC (over the counter) öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları alkolle beraber alındığında etkileri potansiyalize olur^{2,3}.

1.4. Akut İntoksikasyonun Tedavisi

Tedavide, etanolün vücuttan atılımını hızlandırmak veya etkilerini önlemek amaçlanır. Metabolik uzaklaştırma çok hızlandırılmaz. Hemodiyaliz, ölümle sonuçlanabilecek acil durumlarda etanolün etkilerini ortadan kaldırmak için tercih edilir. Farmakolojik olarak ciddi olmayan intoksikasyonlarda etanolün etkilerini geri çevirmeye çalışılmaz. Antiparkinson ajan olan “amantadin” gibi birçok bileşik anti-intoksikant etkileri açısından test edilmektedir. Derin koma gibi ciddi intoksikasyonlarda SSS stimulanları (analeptikler) sıklıkla kullanılırlar, fakat çok fazla etkili değildir. BZD reseptör invers agonisti Ro15-4513 etanol intoksikasyonunun bazı belirtilerini tersine çevirebilir. Ama etanolün yüksek dozunun, letal etkilerini antagonize edemez³.

1.5. Tolerans ve Fiziksel Bağımlılık

Sürekli alkol alımı tolerans gelişmesine neden olur ve aynı etki için daha fazla miktarda alkolün alınmasını gerektirir. Bu, hem metabolik tolerans sonucu karaciğerde hızlı oksidasyon olması hem de sinir sisteminde fonksiyonel toleransın gelişmesinin bir yansımasıdır. Fonksiyonel tolerans SSS duyarlılığında meydana gelen gerçek bir değişimdir. Fonksiyonel toleransın, mekanizması çok komplekstir ve hala tam olarak bilinmemektedir. Tolerans gelişmiş bireylerde gastrik boşalmadaki gecikme daha az görüldüğü için absorpsiyon daha hızlıdır. Buna karşın, etanolün dağılımında bir değişiklik olmaz²⁻⁴.

Deneysel çalışmalarda, sadece etanolün kendisinin değil, genetik faktörlerin, çevresel ve kişisel faktörlerin, etanole benzer etki gösteren ilaçların (BZD ve diğer sedatifler) da etanole karşı tolerans gelişmesinin hız ve

derecesini etkilediği gösterilmiştir. Toleransın altında yatan nöronal mekanizmalar serotonin, glutamat (N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri), asetilkolin, vazopresin, dopamin, GABA reseptörleri, özellikle septum ve hipokampus'taki öğrenme ve bellekle ilgili yolaklardır. Gelişen tolerans, fiziksel bağımlılığa paralel olarak ortaya çıkar. Fiziksel bağımlılık, etanol alımının azalması veya kesildiği durumlarda yoksunluk sendromu şeklinde ifade edilen fizyolojik bir hastalıktır^{3,4}.

1.6. Yoksunluk Sendromu

Etanolün beynin çeşitli bölgelerinde nöronal eksitabiliteyi ve spontan aktiviteyi deprese etmesinden itibaren etanolün etkilerini dengelemeye yönelik adaptasyonlar gelişir. Alkol alımı süresince bu etkiye tolerans vardır. Alkol yoksunluğu durumunda hiperaktivite ortaya çıkar. Bunun şiddeti ve süresi alkol alımının şiddeti ve süresine bağlıdır. Alkolün tek bir toksik dozunda ya da bir gecelik içki ile meydana getirdiği fizyolojik değişiklikler de nöronal hipereksitabilitenin bir derecesidir. Kronik olarak birkaç hafta veya ay alkol alımı sonrasında alkol aniden kesilirse veya alkol alımı azaltılırsa yoksunluk reaksiyonu oluşabilir. Yoksunluktan 2-3 gün sonra farklı semptomlarla gözlenen bir aşama görülür. Belirtiler; deliryumla beraber hiperaktivite, halüsinasyon, ateş, hipertermi, aşırı vazodilatasyon ve şiddetli taşikardidir. Bu basamakta tedaviye rağmen bazen ölüm görülebilir. Uzun süreli intoksikasyon ve erken yoksunluk sırasında rebound olarak β -adrenerjik reseptör hipersensitivitesi meydana gelebilir^{3,4}.

Yoksunluk sendromunun tedavisi yoksunluğun şiddetine bağlıdır. Ciddi vakalarda "klordiazepoksit" ve "diazepam" gibi uzun süreli benzodiazepinler irritabiliteyi, tremor ve uykusuzluğu azaltmada etkilidir. Semptomlar α_2 -adrenoreseptör agonisti "klonidin" tarafından hafifletilebilir. Fenotiazinler konvülsiyonları engelleyemez ve riski artırır bu yüzden bazı durumlarda antikonvülsanlar gerekebilir. Antikonvülsan benzodiazepinlerden "karbamazepin" bu durumlarda etkili olabilir^{3,4}.

2. Etanol ve Santral Sinir Sistemi

Etanolün farmakolojik etkilerinden büyük oranda SSS nöronları ile etkileşmesi sorumludur. Yeterince yüksek konsantrasyondaki etanol, SSS'deki tüm dokuları ve hücreleri birbirinden farklı derecelerde etkiler. Düşük konsantrasyonlarda etanol, hipokampus, hipotalamus ve çıkan retikular formasyon gibi ön beyin için önemli uyarılma mekanizmalarını tetikler. Düşük doz etanolün (10-20 g) ilk etkisi santral orijinli yüzeysel vazodilatasyondur. Bu olay preoptik alan ve anterior hipotalamustaki termoregülatör merkezlerin fonksiyonlarının bozulması ile ilgilidir. Daha sonra deri kızarıır, ısınır ve terleme ile deriden ısı kaybı artar. Vazodilatasyon periferik arteriyal rezistansın düşmesine ve taşikardiye neden olur. Etanolün hipotalamik etkilerinin sonucu olarak da hidroklorik asidin gastrik sekresyonu ile birlikte gastrointestinal motilite artar. Düşük doz etanol, bireylerde genellikle relaksasyon ve hafif sedasyon yapar. Eğer etanol yavaşça intravenöz infüzyon şeklinde verilirse, total dozun sürekli artması, sedasyon ve uyku artışı ile sonuçlanır ve en son olarak anestezi ve koma oluşur. Düşük doz etanol entellektüel yetenekleri bozmaz. Yüksek dozlarda entellektüel yeteneklerin bozulmasının yanı sıra mental fonksiyonların bozulması, karar vermede eksiklik, risk almada artış ve konfüzyon görülebilir³.

Kronik etanol tüketimi bütün beyin sistemlerinde olmasa da çoğu yapının fonksiyonunu ve morfolojisini değiştirir. Etanol, hayvanlarda ve insanlarda diensefalon ve medial temporal lob yapılarında, bazal ön beyin, frontal korteks, serebellum morfolojisi ve fonksiyonlarında belirgin değişiklikler meydana getirir. Örneğin etanolün kognitif süreçte meydana getirdiği bozukluklar, mezensefalik ve kortikal yapıların fonksiyonlarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkilidir⁵.

1970'lerde genel kabul edilen fikir, etanolün nöronal membranlardan non-spesifik akış aracılığıyla santral etki oluşturduğu yönündeydi, ama etanol molekülü için spesifik reseptörlerin olabileceğini gösteren araştırma sonuçları ile bu fikir şüpheli hale geldi. Santral sinir sistemindeki reseptörlerin ve

nörotransmitterlerin rolü daha iyi anlaşılmaya başlandıktan sonra etanolün santral nörotransmisyonu değiştirdiği belirlenmiştir. Günümüzde etanolün santral etkilerinden tek bir sistemin sorumlu olmadığı, tersine santral sinir sisteminde birçok hedefi etkilediği kesin olarak bilinmektedir. Bazı nörotransmitter sistemlerdeki selektif farmakolojik uygulamaların etanol alımını ve etanol yoksunluk sendromu şiddetini azalttığı bildirilmiştir¹.

Nörokimyasal düzeyde orta derecede tüketilen etanolün GABAerjik, serotonerjik, dopaminerjik, kolinerjik ve opiaterjik nöronal sistemleri selektif olarak etkilediği bildirilmektedir⁶.

2.1. Etanol ve Aminoasid Nöromediyatörler

2.1.1 İnhibitör Aminoasidler

2.1.1.1. Gama-aminobütirik asid (GABA)

GABA beyin ana inhibitör nöromediyatörüdür. GABA salıveren (GABAerjik) nöronlar beyinin ve daha az olarak omuriliğin her tarafına yayılmıştır. Postsinaptik membranda GABA_A reseptörleri, aynı moleküler kompleks içinde bulunan klorür kanalları ile kenetlenmiş durumdadır². Normal durumda GABA membran eksitabilitesini azaltarak, Cl⁻ ün hücre içine girişini ve akson terminalinden dışarı çıkışını artırır. Düşük doz etanolün GABA-benzodiazepin reseptör/Cl⁻ kanal kompleksinin etkilerini artırdığı bildirilmiştir. Etanolün meydana getirdiği bu artış yüksek konsantrasyonlarda daha belirgindir ve etanol intoksikasyonunun davranışsal ve psikolojik birçok belirtisini ortadan kaldırabilen BZD parsiyel invers agonisti Ro15-4513 tarafından önlenir³.

GABAerjik ve glutamaterjik sistemlerin nöroadaptasyonları akut ve kronik etanolün etkilerinde önemli rol oynamaktadır. Kronik alkol alımı, GABAerjik fonksiyonların azalması ve glutamaterjik fonksiyonların artması ile ilişkili olarak etanol toleransına ve bağımlılığına öncülük eder. Kronik etanolün GABA ve glutamat transportunda yaptığı adaptasyonu incelemek için yapılan bir çalışmada, serebral korteks'te kontrol grubuna göre fark gözlenmezken, hipokampus ve hipotalamus'ta bazı taşıyıcıların seviyelerinde artma

gözlenmiştir. Ayrıca serebral korteks'te GABA re-uptake hızında azalma olduğu bildirilmiştir⁷. Bir başka çalışmada akut etanol alımının ve ekzojen GABA uygulamasının hepatik GABA-transport proteinin mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir, bundan yola çıkarak GABAerjik aktivitedeki artmanın, akut etanol kullanımının sonucu olarak GABA transport sisteminin transkripsiyon aşamasındaki değişikliklerden meydana geldiği ileri sürülmüştür⁸.

Davranış çalışmaları, GABA mimetik ilaçların etanolün sedatif ve koordinasyon bozukluğu oluşturan etkilerini potansiyelize ederken, buna karşın GABA antagonistleri ve invers agonistlerinin bu etkileri hafiflettiğini göstermiştir⁹. BZD parsiyel invers agonisti Ro15-4513, yüksek dozda etanolün spontan lokomotor aktivite üzerindeki depresan etkisini, düşük dozda stimulan etkisine dokunmadan bloke eder¹⁰. Ayrıca GABA_A reseptörleri ve guanin nükleotid bağlayıcı proteinle birleşmiş GABA_B reseptörleri de etanolün GABAerjik sistemin aracılık ettiği santral etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bu sonuçlar GABA_A reseptör kompleksinin etanolün santral etkisinde önemli role sahip olduğunu göstermektedir¹.

Bir çalışmada BZD parsiyel invers agonisti Ro15-4513'ün sıçanlarda davranış parametrelerini etkilemeksizin etanol alımını azalttığı bulunmuştur. Aynı etkiler BZD invers agonisti Ro19-4603 ile de gözlenmiştir¹¹. Alan ve Harris¹², GABA_B antagonisti baklofen'in, etanole bağlı oluşan hipotermi, motor inkoordinasyon ve lokomotor stimülasyonu bloke ettiğini göstermişlerdir. Humeniuk ve ark.¹³ birçok GABA_B agonisti ve antagonisti kullanarak yaptıkları çalışmalar sonucunda, GABA_B reseptörlerinin düşük doz etanolün meydana getirdiği lokomotor stimülasyona aracılık ettiğini ve etanolün etkilerini hafifletmede bu reseptör agonistlerinin antagonistlerden daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Biyokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalarda akut etanol intoksikasyonu sırasında fare ve sıçan beyinlerinde düşük afiniteli GABA_A reseptör dansitesinde artma olduğu bulunmuştur¹⁴.

İzole beyin membran veziküllerinde ve memeli beyin hücre kültürlerinde

yapılan in vitro çalışmalarda, GABA'nın düşük konsantrasyonlardaki etanol ile aktive ettiği klorür akımının GABA antagonistleri pikrotoksin, bikukulin ve BZD parsiyel invers agonisti Ro15-4513 tarafından bloke edilebileceği gösterilmiştir^{15,16}. Etanolün, GABA_A reseptör alt tiplerindeki mRNA düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Montpied ve ark.¹⁷ kronik etanol uygulamasının sıçan serebral korteks'i alt birimlerinde α_3 düzeyini düşürmezken, α_1 ve α_2 düzeylerini düşürdüğünü ve bu etkinin akut etanol uygulamasında da oluştuğunu bildirmiştir.

Alkolik WSP (withdrawal syndrome prone) ve WSR (withdrawal syndrome rezistant) farelerde yapılan bir çalışmada kronik etanol uygulaması ile her iki türde de γ_3 mRNA'nın arttığını, α_1 mRNA'nın WSP farelerde azalırken, WSR farelerde bu etkinin görülmediğini, α_6 mRNA'nın ise WSR tipi farelerde azalırken, WSP tipi farelerde ise azalmadığını göstermişlerdir¹⁸. Buna karşılık, Hirouchi ve ark.¹⁹ beş günden fazla sürekli etanol inhale ettirilen farelerde mRNA'nın α_1 alt tiplerinde belirgin bir artış bulmuşlardır, ama bu artış etanol inhalasyonunun kesilmesinden sekiz saat sonra tekrar normal seviyesine dönmüştür. Son yıllarda yapılan bir çalışmada GABAerjik nöroaktif steroidlerin GABA_A reseptör duyarlılığında artışla beraber etanole bağlı davranış değişikliklerinde önemli rolü olduğu gösterilmiş ve bunun alkolizme karşı yeni tedavi yöntemleri geliştirmede önemli bir sonuç olduğu bildirilmiştir²⁰. İnsan genetik çalışmaları bazı GABA(A) alt birimi genlerinin alkol bağımlılığı oluşmasında önemli role sahip olduğunu ileri sürmektedir²¹.

Sonuç olarak etanolün, santral GABAerjik nörotransmisyon üzerindeki etkileri kabul edilmekle birlikte bunun mekanizmasını tamamen açıklamak zordur. Yüksek doz akut etanolün genellikle GABAerjik transmisyonu kolaylaştırdığı, buna karşın kronik etanolün ise bunun zıttı etki oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak kronik etanol uygulanmasıyla ilişkili olarak gelişen tolerans/bağımlılık fenomenine GABAerjik sistemdeki uzun süreli değişikliklerin katkıda bulunup bulunmadığı hala tartışmalıdır¹.

2.1.2. Eksitatör Aminoasidler

2.1.2.1. Glutamat

Glutamat, beyindeki majör eksitatör nörotransmitterdir ve glutamat reseptörlerinin NMDA, AMPA, kainat, L-AP4 olmak üzere dört alt tipi vardır. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, reseptöre bağlı katyon kanallarını açar, böylece Na^+ ve Ca^{++} 'un, nöron içine girmesini sağlar. Bu katyonların girişi öğrenme ve bellek proseslerini etkiler, ama en önemli etkileri epileptik krizlere ve nöronal ölüme neden olmalarıdır^{2,3}. Glutamat ile aşırı nöronal stimülasyona bağlı olarak oluşan nöron dejenerasyonuna eksitotoksisite denir. Özellikle kainat alt tipi olmak üzere non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonu bu nörotoksisiteye katkıda bulunur. NMDA reseptörlerin stimülasyonu ile intrasellüler Ca^{++} da aşırı bir artış olur ve bu olayın nöronal ölüm ile sonuçlanan nörotoksik proseste anahtar görevi gördüğü düşünülmektedir. Kronik etanol tüketiminin de sıçanlarda dendritik hipertrofi, hipokampus'ta ve serebellum'da nöronal kayıpla birlikte gözlenen nörotoksisitede rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca insanlarda serebellar purkinje hücrelerinde dejenerasyon, difüz kortikal ve serebral atrofi ile nöron sayısında ve büyüklüğünde belirgin bir azalma gözlenmiştir¹.

Etanol kullanımının glutamaterjik sistem üzerine etkileri literatürde yoğun olarak araştırılmıştır. Akut etanol uygulaması (20 mM ya da daha yüksek konsantrasyonlarda) glutamat reseptörlerinin NMDA alt tipinde doza bağımlı bir inhibisyona neden olur. Etanol intoksikasyonu sırasındaki öğrenme ve bellekteki bozuklukları NMDA reseptörlerinin inhibisyonu açıklayabilir³. Çalışmalar bu reseptörlerin etanolün neden olduğu akut kognitif bozukluklara ya da hamilelik sırasında etanolün zararlı etkilerine katkıda bulunabileceğini göstermektedir²². Kronik etanol uygulaması NMDA reseptörlerinin sayısını artırır²³⁻²⁵. Bu up-regülasyon nöronal hipereksitasyonla sonuçlanır ve etanolün nöronal depresan etkilerine karşı oluşan toleransa ve etanol yoksunluğunun majör belirtilerine (tremor, aşırı tendon refleksi ve krizler gibi) katkıda bulunur³. Kronik olarak etanol uygulanmış hayvanların beyinleri veya hücre

kültürlerinde adaptif NMDA reseptör up-regülasyonu olduğu gösterilmiştir. Yoksunluk krizlerinin NMDA reseptör antagonistleri ile hafifletilebildiğinden beri, bu up-regülasyonun etanolün yoksunluk sendromuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir²².

Bir çalışmada NR2B alt birimi içeren NMDA reseptörlerinin etanol bağımlılığındaki rolü incelenmiştir. Etanolün kesilmesinden sonra ortaya çıkan tremor, konvülsiyon ve hatta ölümle sonuçlanan etanol yoksunluk sendromu belirtileri, selektif NR2B içeren NMDA reseptör antagonisti ifenprodil ile yapılan tedavide belirgin bir şekilde inhibe edilmiştir. Kronik etanol uygulanmasında limbik ön beyinde NR2B alt birim proteinlerinin düzeyi kontrol grubu farelere oranla artmıştır. NR2B alt birimlerindeki up-regülasyon etanolün kesilmesinden sonra en fazla 9 saat sürmekte ve yoksunluktan 48 saat sonra bazal seviyesine geri dönmektedir. Bu sonuçlar kronik etanol uygulaması sırasındaki NR2B alt birimlerindeki up-regülasyonun, etanole ilk başta gelişen fiziksel bağımlılığa katkıda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır²⁶.

Non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti ifenprodilin etanol yoksunluk sendromunun ciddiyetini azalttığı ve alkolizmin tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmektedir²⁷. Bir başka çalışmada kronik etanolün aracılık ettiği NMDA reseptör (NMDAR) up-regülasyonunun memeli kortikal nöronlarında NMDAR polipeptid alt birimlerindeki artışla ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve sonuçlara göre kronik etanol uygulaması R₁ ve R_{2B} polipeptid alt birimlerinde artış oluşturmuştur. Bu da NMDA reseptör antagonisti MK-801 bağlanma yerlerindeki artışla ilişkilidir²⁸.

Yeterli kan alkol düzeyi oluşturulmuş insanlarda akut etanolün, NMDA reseptör agonistlerin etkisini selektif olarak inhibe ettiği elektrofizyolojik tekniklerle gösterilmiştir. Ayrıca, in-vivo mikrodializ çalışmaları 2 g/kg etanol uygulamasından sonra striatumda ekstraselüler glutamat konsantrasyonunun azaldığını aynı zamanda NMDA'nın lokal uygulamasının meydana getirdiği striatal glutamat salınımının etanol tarafından inhibe edildiğini göstermektedir³. Bazı çalışmalarda uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) gibi sinaptik plastisite ile ilgili olaylarda NMDA reseptörlerinin rolünün olduğu

bildirilmiştir. Bununla birlikte hipokampusta etanolün LTP'yi inhibe etmesi, etanolün NMDA aracılı sinaptik aşırım üzerinde yaptığı negatif etkisiyle ilişkilidir. Ayrıca akut, kronik, prenatal etanol uygulamasının öğrenme ve hatırlama üzerindeki olumsuz etkilerinde LTP ile bellek arasındaki muhtemel ilişkinin rolü olduğu düşünülmektedir¹.

Etanolün, non-NMDA reseptörler olarak bilinen AMPA/kainat reseptörler üzerinde oluşturduğu etki NMDA reseptörlerinde oluşturduğu etkiyle hemen hemen aynıdır. AMPA/kainat reseptör agonistleri de nörotoksik etki oluşturur³. Araştırmacılar etanolün rekombinant AMPA reseptörlerine etki ettiği konsantrasyon aralığında (düşük doz-şiddetli intoksikasyon dozu arası) in-vivo olarak bu reseptörlerin intoksikasyonuna katkıda bulunduğunu ileri sürmektedirler¹. Bunu destekleyen bir çalışmaya göre in vivo olarak etanol uygulamasının, AMPA reseptör agonisti kiskilat tarafından stimüle edilen locus coeruleus(LC)'daki nöronal aktiviteyi inhibe ettiği düşünülmektedir²⁹.

2.2. Etanol ve Amin Yapılı Nöromediyatörler

2.2.1. Dopamin

SSS'de noradrenalin gibi yaygın olarak bulunan bir katekolamindir. Dopamin, dopaminerjik sinir uçlarında, noradrenerjik sinir uçlarındaki noradrenalin prekürsörü dopamin gibi sentez edilir. Dopaminerjik uçlarda dopamin- β hidroksilaz enzimi bulunmaz ve sentez zinciri dopaminde sonlanır².

Sıçan beyninin belirli bölgelerine yerleştirilen elektrodlarla yapılan elektriksel uyarılar hayvanda "ödüllendirme"(rewarding) veya başka bir deyişle "pozitif pekiştirme"(positive reinforcement) yapabilir; elektrod yerleştirilmiş hayvana pedala basmak suretiyle self-stimülasyon yapma olanağı verilirse, hayvan kendi beynini uyarır ve keyiflenebilir. İnsan beynindeki ödüllendirme noktalarına uyan yerlerin (örneğin septal bölge ve n. caudatus) elektriksel uyarılmasının keyif verici etkisinin olduğu saptanmıştır. Stimülasyonla oluşan ödüllendirmede, dopaminerjik ve kolinerjik sistemlerle birlikte tam olarak aydınlatılamamış birçok sistemin rol aldığı saptanmıştır².

Birçok çalışma sıçanların alkolü tüketme isteklerinin de etanolün santral pekiştirici etkisinden dolayı olduğunu göstermektedir. Dopaminerjik sistemin antagonize edilmesinin ödüllendirmeyi azalttığı ve kokainle amfetamin'in pozitif pekiştirici etkisini bloke ettiği bilinmektedir. Çeşitli beyin bölgelerinde düşük doz etanolün (1-3 g/kg) dopamin turnover'ını ve salınımını artırdığı, buna karşın nucleus accumbens ve striatum'da etanol yoksunluğu sırasında dopamin salınımının azaldığı bildirilmiştir. Elektrofizyolojik çalışmalar düşük doz akut etanolün, substantia nigra ve ventral tegmental alanlarda dopamin nöronlarını tetikleme hızını artırdığını göstermiştir¹.

Ayrıca dopamin aktivitesi ile etanol alımı arasında pozitif bir korelasyon olduğu, bununla beraber non-spesifik dopamin agonisti d-amfetamin ve D₂/D₃ agonisti quinpirol'un nucleus accumbens'e mikroinjeksiyonla uygulanması etanol alımında artmaya³⁰, D₂ antagonisti racloprid³¹ veya intraperitoniyal karma D₁/D₂ agonisti SDZ205.152 injeksiyonunun ise etanol alımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir³².

Kronik etanol uygulanan sıçanlarda nucleus accumbens'de kontrol grubuna göre yüksek düzeyde dopamin ve onun metaboliti DOPAC bulunmuştur. Ayrıca c-Fos gibi proteinlerin ekspresyonu da etanol uygulanan sıçanlarda artmıştır. Kronik etanol uygulamasının desensitizasyona neden olduğu veya dopamin taşıyıcılarını nucleus accumbens'te azalttığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca etanol, alkol toleransı sırasında c-Fos ekspresyonunu artırmakla beraber nucleus accumbens'in dopaminerjik nöronlarının hipereksitabilitesine neden olmaktadır³³.

Etanol uygulamasından sonra gelişen dopaminerjik sistemin duyarlılığı büyük olasılıkla katyon akışındaki değişikliklere bağlıdır. Bu değişimler tolerans gelişmesinde ve yoksunluk sendromunda önemli rol oynayabilir. Çünkü etanolün Na⁺ ve Ca⁺² akışları ve asetilkolin salınımı üzerine inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir³⁴.

2.2.2. Norepinefrin (Noradrenalin)

SSS'de noradrenerjik nöronların büyük bir kısmının somaları LC'ta

toplanmıştır². Noradrenalin ve dopamin sistemlerinin etanol alımındaki rolü incelenirken her iki parametre beraber değerlendirilmelidir. Dopamin, santral aracılı etanol ödüllenenmesinden sorumlu en önemli nörotransmitter olsa da, LC 'ta noradrenerjik aktivitenin inhibisyonu da bu olayda rol oynar. Bu etki dopamin nöronlarının noradrenerjik inhibisyon sırasında salıverilmesi ile bağlantılı olabilir¹.

Birçok çalışma norepinefrin (NE) turnover'ının etanol uygulamasından sonra arttığını göstermiştir. Uzun süre etanol uygulaması, hipokampus'tan katekolamin salınımını artırırken³⁵, serebellar korteks'e lokal etanol uygulaması, norepinefrin uptake'ini inhibe etmektedir³⁶. Rosetti ve ark.³⁷ akut etanol uygulamasının norepinefrin üzerinde bifazik etki oluşturduğunu ve düşük dozun (0.2 g/kg) norepinefrin'in hücre dışına akışını artırırken, yüksek dozun (2 g/kg) norepinefrin salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Etanolün absorpsiyonundan sonra insanlarda norepinefrin metaboliti olan ve santral noradrenerjik fonksiyonu yansıtan MOPEG düzeyi artar. Alkolizmle ilişkili noradrenerjik transmisyonunda genetik komponentlerde de artma görülür. Örneğin alkol bağımlısı kişilerde MOPEG düzeyleri kontrol grubuna göre yüksektir, aile öyküsünde alkolizm olan bağımlı olmayan kişilerde bile kalıtsal MOPEG düzeyi ölçülür. Farelerde yapılan bir çalışmada, α_2 -adrenoreseptör antagonistlerinin etanolün neden olduğu hipotermik ve ataksik etkileri düzelttikleri gösterilmiştir. Bir başka çalışmada sıçanların etanol alımı, aerosol inhalasyonu yoluyla uygulanan β - adrenerjik agonist izoproterenol ile kısıtlanmıştır¹.

2.2.3. Serotonin

Serotonin, (5-hidroksitriptamin, 5-HT), beyindeki nörotransmitter ve nöromodülatör görevi üzerine birçok çalışma yapılmış bir monoamindir².

İlk olarak 1975'lerde etanolün etkisine tolerans gelişmesinde serotonerjik nörotransmisyonun rolü olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Serebral 5-HT konsantrasyonunun azalmasına neden olan farmakolojik manipulasyonlar, hayvanlarda etanol alımını artırmakta, 5-HT salınımını veya turnover'ını

artırmak ise, etanol alınımında azalmaya neden olmaktadır. Serotonerjik nörotransmisyonu artıran, 5-HT prekürsörleri 5-hidroksitriptofan ve triptofan, 5-HT reuptake inhibitörleri, 5-HT salıvericiler ve spesifik 5-HT reseptör antagonistlerinin hem insanda hem de laboratuvar hayvanlarında etanol tüketimini azalttığı bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarının sonuçları klinik bulgularla desteklenmektedir. Alkolik hastalarda 5-HT sisteminin fonksiyonlarında azalma olduğu bulunmuştur. Gerçekten de serotonerjik transmisyonu aktive eden ilaçlar etanol tüketiminde azalma sağlayabilecek terapötik değere sahiptir. Sağlıklı gönüllülerde etanol tüketiminden sonra serebrospinal sıvıda triptofan düzeyi düşer, alkol alımı kesilmiş hastalarda ise serebrospinal sıvıda bazal triptofan düzeyleri ve düşük olan 5 hidroksiindolasetik asit (5HIAA) düzeyleri artar, bu da etanol intoksikasyonu sırasında 5-HT sentezinde bir artış olduğunu gösterir¹.

Dopamin ve serotonin arasındaki etkileşme özellikle etanolün santral etkilerini açıklamak için önemlidir. İn vivo mikrodializ çalışmaları sırasında, nucleus accumbens'e lokal veya i.p etanol uygulaması, dopamin ve serotonin salınımını tetikler, sonuçta frontal korteks'ten 5-HT salınır. Ventral tegmental alana 5-HT mikroinjeksiyonu³⁸ veya eksitator ajanların dorsal raphe nucleus'a direkt uygulanması nucleus accumbens'de dopamin salınımını artırır³⁹. 5-HT₃ antagonistlerinin sistemik veya lokal olarak mikrodializ ile uygulanması etanolün nucleus accumbens'den dopamin salınımı üzerindeki stimüle edici etkilerini hafifletir¹.

2.2.4. Asetilkolin

Asetilkolin; kolinerjik sinir uçlarında reversibl reaksiyon sonucu kolin ile asetilkoenzim A'dan alınan aktif asetil radikalının kolin asetiltransferazın katkısı sonucu birleştirilmesi suretiyle sentezlenir. SSS'de asetilkolin yaygın olarak bulunan bir nörotransmitterdir².

Kronik etanol alımının öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozukluk yaptığı bilinmektedir. Birçok çalışmada etanolün meydana getirdiği öğrenme fonksiyonlarındaki azalmada asetilkolinin rolü araştırılmıştır. İrreversibl bellek

kayıbı, konuşma bozukluğu ve disoriyantasyonla karakterize Korsakoff sendromlu kronik alkol bağımlısı kişilerde nucleus bazalis'teki kolinerjik nöronlarda kayıp belirlenmiştir⁴⁰. Arendt ve ark.⁴¹ hayvanlarda yaptıkları çalışmada, 12 hafta etanol alımından sonra kolinerjik nöronlarda harabiyet gözlemişlerdir. Ayrıca bazı beyin bölgelerinde 12 hafta sonunda asetilkolin düzeyinde, asetilkolin transferaz ve asetilkolin yıkan asetilkolinesteraz etkinliğinde azalma tespit etmişlerdir. Bu çalışmayı destekleyen diğer bir çalışmada ise, 28 hafta etanol alan sıçanlarda beyin çeşitli bölgelerinde asetilkolin transferaz ve asetilkolinesteraz aktivitesi ile asetilkolin düzeyi düşük bulunmuştur, buna bağlı olarak da asetilkolin sentez ve salınımı ile kolin uptake'yi azalmıştır⁴².

Kolinomimetik ilaçların, kronik etanolün oluşturduğu davranış bozukluğunu düzelttiği gösterilmiştir. Fizostigmin, etanolün spontan T-labirent testinde yaptığı bozukluğu tamamen ortadan kaldırmaktadır. Radyal labirent testinde de etanol uygulanmış sıçanların performansını arekolin ve nikotin gibi kolinerjik agonistler düzeltirken, skopolamin ve mekamilamin gibi antagonistler bozar¹. Kronik etanolün hem insan hem de hayvan modellerinde kolinerjik reseptör bağlanma bölgelerinde değişiklik oluşturduğu bilinmektedir. Helleström-Lindahl ve ark.⁴³ yaşlı alkoliklerde (>59 yaş) talamus'ta hem M₁ hem de M₂ alt tipleri olmak üzere, tüm muskarinik reseptörlerin, gençlere göre (19-57 yaş) daha fazla azaldığını göstermişlerdir. Diğer bazı araştırmacılar da etanol bağımlılarında frontal korteks, hipokampus ve putamen'de bulunan muskarinik reseptörlerde harabiyet olduğunu bildirmişlerdir¹.

2.3 Etanol ve Peptid Yapılı Nöromediyatörler

2.3.1. Endojen opioidler

Opiyaterjik reseptörler aracılığı ile SSS'de etki oluşturan peptidlere endojen opioid peptidler veya endorfinler adı verilir². Etanolün pekiştirici etkisinde ve etanol intoksikasyonu sırasında adaptif nöronal cevapların oluşmasında, endojen opioid sistemin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Etanolün hipotermi, öfori, analjezi, motor aktivasyon gibi farmakolojik ve

davranışsal etkilerinde, ayrıca etanole tolerans gelişmesinde de opiatlar etkilidir.

İn vivo çalışmalar, opioid antagonistlerinin ve agonistlerinin etanol tüketimini değiştirdiğini göstermektedir. Opioid agonistlerinin etanol tüketimini artırırken, opioid antagonistlerinin etanol tüketimini azalttıkları bilinmektedir^{1,2}. Alkolik hayvanların çeşitli beyin bölgelerinde μ ve δ -opioid reseptörlerinin yoğunluğu oldukça fazladır. İki opioid reseptörü, μ ve δ alt tipi alkolün etkilerinde daha büyük öneme sahiptirler. Altshuler ve ark.⁴⁴ bu reseptörlerin naltrekson tarafından bloke edilmesi halinde resus tipi maymunların etanolü kendi kendilerine i.v uygulamalarının azaldığını ve opioid reseptör blokörlerinin etanolün pekiştirici etkilerini hafiflettiğini ileri sürmüşlerdir. Benzer şekilde opioid antagonistleri nalokson ve nalmefenin de sıçanlarda etanol isteğini azalttığı gösterilmiştir. Froehlich ve ark.⁴⁵ selektif δ -opioid antagonisti ICI 174.864'in sıçanlarda etanol tüketimini azalttığını, enkefalinaz inhibitörü (δ -reseptör aktivitesini potansiyelize eden) tiorfan'ın ise etanol alımını artırdığını bildirmişlerdir.

Opiyaterjik sistemin etanol alımını etkilediği kesindir. Nalokson etanol yoksunluk sendromunu hafifletmekte etkilidir ve ICI 174.864'ün beyin bölgelerine mikroinjeksiyonu etanolün meydana getirdiği hipotermiyi ve sedasyonu bloke etmektedir. Naltrekson'un alkol bağımlısı bireylerde olumlu etkiler yaptığı bulunmuştur¹. Yapılan birçok çalışmada akut etanol uygulamasının opioidlerin selektif δ -opioid reseptörlerine bağlanmalarını inhibe ettiği, kronik etanol uygulamasının NG 108-15 hücrelerinde δ -opioid reseptörlerde up-regülasyon oluşturduğu bildirilmiştir⁴⁶. Ayrıca kronik etanol tüketiminin opioidlerin analjezik etki potansiyelini azalttığı gösterilmiştir⁴⁷. Kronik etanolün morfinin analjezik etkisinde yaptığı azalma doza bağımlıdır⁴⁸.

2.4. Etanol ve Nitrerjik Sistem

Nitrik oksit (NO), birçok biyolojik fonksiyonda rol oynayan NO sentaz (NOS) enzimi tarafından, L-arjinin aminoasidinden sentez edilen kısa ömürlü ve serbest radikal niteliğinde labil bir endojen maddedir. Sentez, SSS

nöronlarında gerçekleşir^{2,49}. Kısa ömürlü olmasından dolayı dokularda dağılımı immünokimyasal yöntemlerle incelenemez. Bu nedenle L-arjinin'den NO sentezlenmesini katalize eden NOS enziminin dağılımını incelemek suretiyle NO salıveren nöronların etkinliği belirlenmektedir².

NO'in çeşitli ilaç bağımlılıklarında önemli rol oynadığı, ilaç bağımlılığında terapötik hedefin NO sistemi olabileceği düşünülmektedir. NOS inhibitörlerinin etanol yoksunluk sendromu belirtilerini azalttığı gösterilmiştir⁵⁰.

İnsan plasentasında akut etanolün, L-arjinin uptake'i ve NO üzerine etkileri incelenmiştir. Etanol (40 mM) L-[3H] arjinin uptake'ini azaltmış ve belirgin olarak NO düzeyini de artırmıştır. Etanol uygulamasından 60 dakika sonra bazal L-[3H] arjinin uptake'i %60 oranında inhibe olmuştur. Bazal endotelial NO sentaz (eNOS) aktivitesi 60 mM etanol uygulamasında anlamlı olarak artmıştır. Bu sonuçlar etanolün eNOS aktivitesini stimüle etmesinin etanolün vazokonstriktif akut etkilerini önlemede rolü olduğunu göstermektedir⁵¹.

Hem in-vivo hem de in-vitro olarak yapılan çalışmalarda, etanol suistimalinin SSS'inde muskarinik asetilkolin reseptörlerinde (mAChRs) up-regülasyon yaptığı gösterilmiştir. Kronik etanol uygulamasının mAChRs üzerindeki etkisinin NO yolağıyla ilişkili olup olmadığını araştırmak için yapılan bir çalışmada etanolün doza ve zamana bağlı olarak hücrelerde NO sentezini azalttığı gösterilmiştir. Eksojen NO, mAChRs sayısını azaltmaktadır ve etanolün bu reseptörler üzerindeki etkisini tamamen ortadan kaldırmaktadır. Nöronal NO sentezinin inhibisyonu mAChRs sayısını up-regüle eder, ama bu etki etanolün etkisini artırmaz. Ayrıca bu çalışmada SH-SY5Y hücrelerindeki mAChRs sayısındaki değişimle NO düzeyi arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. NO düzeyini artıran bir uygulamanın mAChRs sayısını azaltırken, NO düzeyini azaltan ilaçlar bu sayıyı artırır. Bu da, etanolün NO düzeyini düşürerek SH-SY5Y hücrelerinde mAChRs up-regülasyonuna neden olabileceği görüşünü desteklemektedir⁵². Deneysel bir çalışmada reversibl kompetitif NO sentaz inhibitörü 7-nitroindazol uygulanmış sıçanlarda, NO'ye bağlı yolların inhibisyonunun etanolün anksiyolitik etkilerini artırırken, buna

karşın aynı yolların aktivasyonunun etanolün bu etkisini azalttığı gösterilmiştir⁵³.

3. Sonuç

Etanolün SSS üzerindeki etkilerinden tek bir sistem sorumlu değildir. SSS'indeki birçok nörotransmitter etanolün oluşturduğu etkilerde rol oynar.

Dopaminerjik ve opiatlerjik sistemlerin aktivasyonu etanol alımını artırırken, bu sistemlerin inhibisyonu etanol alımını azaltır. Serotonerjik sistemin aktivasyonu ise etanol alımını azaltırken, inhibisyonu bu cevabı artırır.

Kronik etanol alımı, GABAerjik fonksiyonların azalması ve glutamaterjik fonksiyonların artması ile ilişkili olarak etanol toleransına ve bağımlılığına öncülük eder. Kronik etanol tüketiminden sonra gelişen yoksunluk sendromunda katekolamin salınımı azalır. Etanolün kolinerjik fonksiyonları inhibisyonu ile beraber gelişen kolinerjik nöronlardaki kayıp, kronik etanol tüketimi sonucunda gelişen hafıza bozukluklarından sorumludur. Akut etanol alımı ise, GABAerjik sistemi stimüle ederken, glutamaterjik sistemi inhibe eder.

Etanolün pekiştirici etkisinde ve etanol intoksikasyonu sırasında adaptif nöronal cevapların oluşmasında, endojen opioid sistemin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Etanolün hipotermi, öfori, analjezi, motor aktivasyon gibi farmakolojik ve davranışsal etkilerinde, ayrıca etanole tolerans gelişmesinde opiatlar da etkilidir.

Kaynaklar

1. Nevo I, Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int* 1995; 26:305.
2. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt 8. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.;1998: 738.
3. Kalant H, Khanna JM. The alcohols. In: Lança AJ. Principles of Medical Pharmacology, Sixth Edition, New York: Oxford University Press. 1998; 303.

4. Fleming M, Mihic SJ, Harris RA. Ethanol. In: Gilman AG, Hardman JG (Eds). *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies.Inc. 2001; 430.
5. Fadda F, Rosetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaption to neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 1998; 56:385.
6. Eckardt MJ, File SE, Gessa GL, et al. Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin. Exp. Res* 1998; 22:998.
7. Devaud LL. Ethanol dependence has limited effects on GABA or glutamate transporter in rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:606.
8. Gong Y, Cui L, Minuk GY. Effects of acute and chronic ethanol exposure on the hepatic gamma-aminobutyric acid transport system in rats. *Alcohol* 1999; 19:213.
9. Allan AM, Harris RA. Involvement of neuronal chloride channels in ethanol intoxication, tolerance and dependence. *Recent Developments In Alcoholism* 1987; 5:313.
10. Becker HC. Effects of the imidazobenzodiazepine Ro 15-4513 on the stimulant and depressant actions of ethanol on spontaneous locomotor activity. *Life Sci* 1988; 43:643.
11. McBride WJ, Murphy JM, Lumeng L, Li T. Effects of Ro 15-4513, fluoxetine and desipramine on the intake of ethanol, water and food by the alcohol preferring (P) and non-preferring (NP) lines of rats. *Pharmac.Biochem.Behav* 1988; 30:1045.
12. Allan AM, Harris RA. A new alcohol antagonist: phaclofen. *Life Sci* 1989; 26:679.
13. Humeniuk RE, White JM, Ong J. The role of GABA_B receptors in mediating the stimulatory effects of ethanol in mice. *Psychopharmacology* 1993; 111:219.
14. Ticku MK, Burch T. Alterations in gamma-aminobutyric acid receptor sensitivity following acute and chronic ethanol treatments. *J.Neurochem* 1980; 34:417.
15. Suzdak PD, Schwartz RD, Skolnick P, et al. Ethanol stimulates gamma-aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneuroosomes. *Proc.natn.Acad.Sci* 1986; 83:4071.
16. Suzdak PD, Glowa JR, Crawley JN, et al. A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science* 1986; 234:1243.
17. Montpied P, Morrow AL, Karanian JW, et al. Prolonged ethanol inhalation decreases γ -aminobutyric acid _A receptor α subunits mRNA_s in the rat cerebral cortex. *Mol.Pharmac* 1991; 39:157.

18. Buck KJ, Hahner L, Sikela J, et al. Chronic ethanol treatment alters brain levels of γ -aminobutyric acid $_A$ receptor subunit mRNA_s:relationship to genetic differences in ethanol withdrawal seizure severity. *J. Neurochem* 1991; 57:1452.
19. Hirouchi M, Hoshimoto T, Kuriyama K. Alteration of GABA_A receptor α_1 -subunits mRNA in mouse brain following continuous ethanol inhalation. *Eur.J.Pharmac* 1993; 247:127.
20. Morrow AL, Van Doren MJ, Penland SN, et al. The role of GABAergic neuroactive steroids in ethanol action, tolerance and dependence. *Brain Res.Brain Res.Rev* 2001; 37:98.
21. Loh EW, Ball D. Role of the GABA (A) beta2, GABA(A) alpha6, GABA(A)alpha1 and GABA(A) gamma2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochem Int* 2000; 37:413.
22. Hoffman PL, Tobakoff B. The role of NMDA receptor in ethanol withdrawal. *EXS* 1994; 71:61.
23. Hu JS, Follesa P, Ticku MK. Chronic ethanol treatment produces a selective upregulation of the NMDA receptor subunit gene expression in mammalian cultured cortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36:211.
24. Kumari M, Ticku MK. Ethanol and regulation of the NMDA receptor subunits in fetal cortical neurons. *J.Neurochem* 1998; 70:1467.
25. Hu XJ, Ticku MK. Chronic ethanol treatment upregulates the NMDA receptor function and binding in mammalian cortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 30:347.
26. Narita M, Soma M, Mizoguchi H, et al. Implications of the NR2B subunit-containing NMDA receptor localized in mouse limbic forebrain in ethanol dependence. *Eur J Pharmacol* 2000; 401:191.
27. Malinowska B, Napiorkowska-Pawlak D, Pawlak R, et al. Ifenprodil influences changes in mouse behaviour related to acute and chronic ethanol administration. *Eur J. Pharmacol* 1999; 377:13.
28. Follesa P, Ticku MK. Chronic ethanol-mediated up-regulation of the N-methyl-D-aspartate receptor polypeptide subunits in mouse cortical neurons in culture. *J BiolChem* 1996; 271:13297.
29. Engberg B, Hajos M. Ethanol attenuates the response of locus coeruleus neurons to excitatory aminoacid agonists in vivo. *Naunyn-Schmidberg's Arch.Pharmac* 1992; 345:222.
30. Hodge CW, Samson HH, Horoguchi M. Microinjections of dopamine agonists in n.accumbens increase ethanol reinforced responding. *Pharmac. Biochem.Behav* 1992; 43:249.

31. Samson HH, Hodge CW, Tolliver GA, et al. Effect of dopamine agonists and antagonists on ethanol-reinforced behaviour: the involvement of the nucleus accumbens. *Brain Res. Bull* 1993; 30:133.
32. Rassnick S, Pulvirenti L, Kodo GF. SDZ-205.152, a novel dopamine receptor agonist, reduces oral ethanol self-administration in rats. *Alcohol* 1993; 10:127.
33. Yoshiomoto K, Uedo S, Nishi M, et al. Changes in dopamine transporter and c-Fos expression in the nucleus accumbens of alcohol-tolerant rats. *AlcoholClin Exp Res* 2000; 24:361.
34. Lucchi L, Lupini M, Govoni S, et al. Ethanol and dopaminergic system. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 18:379.
35. Huttunen P. Microdialysis of extracellular nor-adrenaline in the hippocampus of the rat after long-term alcohol intake. *Brain Res* 1991 560:225.
36. Link AMY, Bickford PC, Palmer MR, et al. Ethanol inhibits the uptake of exogenous norepinephrine from the extracellular space of the rat cerebellum. *Neurosci. Lett* 1993; 164: 71.
37. Rossetti ZL, Longu G, Mercurio G, et al. Biphasic effect of ethanol on noradrenaline release in the frontal cortex of awake rats. *Alcohol* 1992; 27:477.
38. Guan XM, McBride WJ. Serotonin microinfusion into the ventral tegmental area increases accumbens dopamine release. *Brain.Res.Bull* 1989; 23:541.
39. Yoshimoto K, McBride WJ. Regulation of nucleus accumbens dopamine release by the dorsal raphe nucleus in the rat. *Neurochem. Res* 1992; 17:401.
40. Arendt T, Big IV, Arendt A, et al. Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropath* 1983; 6:101.
41. Arendt T, Hennig D, Gray JA, et al. Loss of neurons in the rat basal forebrain cholinergic projection system after prolonged intake of ethanol. *Brain Res. Bul* 1988; 21:563.
42. Arendt T, Allen Y, Marchbanks RM, et al. Cholinergic system and memory in the rat: effects of chronic ethanol, embryonic basal forebrain transplants and excitotoxic lesions of the cholinergic basal forebrain projection system. *Neuroscience* 1989; 33:435.
43. Helleström-Lindahl E, Winbland B, Nordberg A. Muscarinic and nicotinic receptor changes in the cortex and thalamus of brains of chronic alcoholics. *Brain Res* 1993; 620:42.
44. Altshuler HL, Phillips PE, Feinhandler DA. Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sci* 1980; 26:679.

45. Froehlich JC, Zweifel M, Harts J, et al. Importance delta opioid receptors in maintaining high alcohol drinking. *Psychopharmacology* 1991; 103:467.
46. Charness ME, Hu G, Edwards RH, et al. Ethanol increases δ -opioid receptor gene expression in neuronal cells. *Mol.Pharmac* 1993; 44:119.
47. Shah S, Duttaroy A, Sehba F, et al. The effects of ethanol drinking on opioid analgesia and receptors in mice. *Alcohol* 1997; 14:361.
48. Duttaroy A, Gregorio G, Shah S, et al. Acute ethanol exposure decreases the analgesic potency of morphine in mice. *Life Science* 1998; 62:35.
49. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. XIV. International Union of Pharmacology Nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacological Review* 1997; 49:137.
50. Uzbay TI, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Res* 2001; 25:43.
51. Acevedo CG, Carrasco G, Burotto M, et al. Ethanol inhibits L-arginine uptake and enhances NO formation in human placenta. *Life Sci* 2001; 68:2893.
52. Caron MH, Alling C. Role of nitric oxide in ethanol-induced up-regulation of muscarinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:1107.
53. Ferreira VM, Valenzuela CF, Morato GS. Role of nitric oxide –dependent pathways in ethanol-induced anxiolytic effects in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:1898.

Yazışma Adresi:

Prof.Dr.Fazilet AKSU
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı 01330
Balcalı-ADANA
Tel:0322 3386060/3239
E-mail:faksu@mail.cu.edu.tr