

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**AKAMPROSAT UYGULANAN ALKOLİK SIÇANLARIN
ATRIYUM KASILMALARI DEĞİŞİR Mİ?**

Behiye Nur KARAKUŞ

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi Faik ÖZDENGÜL

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 211354001 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2022

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Behiye Nur KARAKUŞ**' un '**Akamprosate Uygulanan Alkolik Sıçanların Atriyum Kasılmaları Değişir mi?**' başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA 01/07/2022

Tez Danışmanı	Dr.Öğr.Üyesi Faik ÖZDENGÜL Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Leyla AYDIN Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Fizyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç Dr. Z. Işık Solak Görmüş Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi / Fizyoloji Anabilim Dalı	İmza

Yukardaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 06/07/2022 tarih ve 14/05 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmza

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

01/07/2022

Behiye Nur KARAKUŞ

BENZERLİK RAPORU

Tezin Tam Adı: Akamprosat uygulanan alkolik sıçanların atriyum kasılmaları değişir mi?

Öğrencinin Adı Soyadı: Behiye Nur Karakuş

Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı: 81

AKAMPROSAT UYGULANAN ALKOLİK SIÇANLARIN ATRİYUM KASILMALARI DEĞİŞİR Mİ?

ORJİNALLİK RAPORU

%9	%9	%3	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	www.sporbilim.com İnternet Kaynağı	%1
3	vs1.doczz.fr İnternet Kaynağı	%1
4	wcssr.org İnternet Kaynağı	%1
5	www.iecses.org İnternet Kaynağı	<%1
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<%1

Danışman Öğretim Üyesi Adı- Soyadı: Dr.Öğretim Üyesi Faik ÖZDENGÜL

İmza:

TEŞEKKÜR

Öncelikle, çalışmamda bana yön gösteren, yolumu aydınlatan, destek ve emeklerini esirgemeyen, beni yüreklendiren, yüksek lisans eğitimim boyunca bana akademik yolda yürüme şevki kazandıran, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum ve duyacağım tez danışmanım kıymetli saygıdeğer Dr.Öğr.Üyesi Faik ÖZDENGÜL'e, yüksek lisans eğitimim boyunca akademik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin her aşamasında yardımını esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Selim KUTLU ve Doç.Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ'e

Çalışma sürecim boyunca her zaman yanımda olan fikirlerine ve tavsiyelerine çok önem verdiğim yardımını ve desteğini her zaman hissettiğim çok değerli Uzm.Dr. Aysu ŞEN'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Melda Pelin YARGIÇ ÇELEN ve Murat Cenk ÇELEN'e

Tezimin uygulama aşamasında her türlü desteği esirgemeyen değerli hocalarım Arş.Gör.Dr. Raviye ÖZEN KOCA'ya,

Bilgi ve tecrübelerini bize aktarmaktan çekinmeyen, destek ve yardımını esirgemeyen Öğr.Gör. Ayşe ÖZDEMİR ve Öğr.Gör. Burcu GÜLTEKİN'e,

Çalışmamın biyoistatik kısmını hazırlamamda bana yardımcı olan Öğr.Gör. Sinan İYİSOY'a,

Çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde çokça yardımını gördüğüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Prof.Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ'a, Uzm.Bio İbrahim YILDIZ'a, Sorumlu Veteriner Hekim Alparslan ÖZKÜRKÇÜLER'e ve KONÜDAM'ın diğer çalışanları Mevlüt KARAKAYA, Mustafa AYAN, Sait ASİL ve Şerife KOÇAK'a,

Hayatımın şansları olarak nitelendirdiğim, her zaman yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim, her şeyin en iyisine layık olan başta sevgili anneciğim ve babacığım, kardeşlerime, dedem ve babaanneme ve çalışma arkadaşlarıma,

Yüksek lisans eğitimim boyunca birlikte çalıştığım beraber çalışmalar yaptığım sevgili Hande KÜSEN, kardeşi Seda KÜSEN ve sevgili Kırmızı Tuzluğa,

Tezimi 211354001 no'lu proje ile destekleyen N.E.Ü. Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğüne ve çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Behiye Nur KARAKUŞ

İÇİNDEKİLER

Tez Kapağı ve İç Kapak	i
Tez Onay Sayfası.....	ii
Tez Beyan Sayfası	iii
Benzerlik Raporu	iv
Teşekkür	v
İçindekiler	vii
Kısaltmalar ve Simgeler Listesi.....	x
Şekiller Listesi	xi
Tablolar Listesi.....	xii
Resimler Listesi	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kaslar	3
2.1.1.Aksiyon Potansiyeli ve Kas Kasılma Mekanizması	3
2.1.2.İskelet Kasları	5
2.1.3.Düz Kaslar	6
2.1.4.Kalp Kası ve Özellikleri	7
2.1.5.Kalbin Uyarı ve İleti Mekanizması.....	9
2.2.Bağımlılık	11
2.2.1.Bağımlılık Nedir?	11
2.2.2.Ödül Sistemi.....	12

2.2.3.Bağımlılığın Tarihçesi.....	13
2.2.4.Bağımlılığın Gelişmesi.....	14
2.2.5.Bağımlılık Belirtileri ve Tanı Kriterleri	15
2.2.6.Bağımlılık Tipleri ve Bağımlılık Yapan Maddeler ve Sınıflandırılması	16
2.3.Alkol	18
2.3.1.Alkolün Tanımı ve Alkol Türleri	18
2.3.2.Etil Alkolün Kimyasal ve Farmakolojik Özellikleri.....	19
2.4.Alkol Bağımlılığı.....	19
2.4.1.Alkol Bağımlılığının Tanımlanması	19
2.4.2.Alkol Bağımlılığı ve Etiyolojisi.....	21
2.4.2.1.Alkol Bağımlılığı ve Biyolojik Nedenler.....	21
2.4.2.2.Alkol Bağımlılığı ve Psikososyal Nedenler	22
2.5.Alkol Bağımlılığı Belirtileri ve Tanısı.....	23
2.6.Alkol Bağımlılığı Tedavisi ve Terapi Yöntemleri.....	24
2.7. Akamprosat.....	25
2.7.1. Akamprosatin Farmakolojik Özellikleri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1.Deney Protokolü.....	27
3.2.Alkol Bağımlılığı Oluşturma Süreci ve Yoksunluk Belirtilerinin Değerlendirilmesi	28
3.3.İzole Organ Banyosu Sistemleri ve Dokuların Asılması	32
3.4.Krebs-Henseleit Solüsyonu ve Hazırlanması	34
3.5.Atriyum Şeritlerinin İzole Organ Banyosuna Asılması	35
3.6.İstatiksel Metot.....	36

4. BULGULAR.....	37
4.1.Ağırlık Değişim Bulguları.....	37
4.2.Sıçanlarda Alkol Yoksunluk Belirtileri Bulguları	39
4.3.Alkol Yoksunluk Sendromu Skorlamalarının Ayrıntılı Değerlendirilmesi	41
4.4.İzole Organ Banyosu Verilerinin İstatiksel Analizi	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ	63
9.EKLER	64

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ADH: Alkol Dehidrogenaz

AMG: Amigdala

AV: Atriyovenriküler Düğüm

Ach: Asetilkolin

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- IV

FDA: Food and Drug Administration

GABA: Gamma aminobütirik asit

ICD-10: International Classification of Disease - 10

IHME: Amerika Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Merkezi

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence

O.S.S.: Otonom Sinir Sistemi

SR: Sarkoplazmik Retikulum

SA: Sinoatriyal Düğüm

VTA: Ventral Tegmental Alan

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

5HT7: 5-Hidroksitriptamin-7

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.1.1.: Bir sinir hücresi	3
Şekil 2.1.1.2.: Kas kasılması fiziolojisi	4
Şekil 2.1.2.1.: İskelet kası anatomisi	5
Şekil 2.1.3.1.: Düz kas anatomisi.....	6
Şekil 2.1.4.1: Kalbin anatomisi ve histolojik görünümü.....	7
Şekil 2.1.5.1: Kalpteki aksiyon potansiyeli ve iyon mekanizması.....	10
Şekil 2.2.2.1.: Mezokortikolimbik sistem yapıları.....	12
Şekil 4.1.1.: Sıçanların ağırlık değişim verilerinin günlere göre dağılımı.....	38
Şekil 4.2.1.: Sıçanların Total Alkol Yoksunluk Sendromu Şiddetinin Zamana Göre Değişimi	39
Şekil 4.3.1.: Sıçanların Zamana Bağlı Anormal Postürünün Değerlendirilmesi ve Analizi.....	41
Şekil 4.3.2.: Sıçanların Tüm Zaman Dilimlerindeki Değişen Anormal Yürüyüş Verileri	41
Şekil 4.3.3.: Sıçanların Zamana Bağlı Değişen İrritasyon Hali Analiz Verileri.....	42
Şekil 4.3.4.: Sıçanların Zamana Bağlı Kas Ve Kuyruk Rijiditesi Analizi Verileri.....	43
Şekil 4.3.5.: Sıçanların Zamana Bağlı Artmış Stereotipik Aktivite Analizi Verileri....	43
Şekil 4.3.6.: Sıçanlarda Zamana Bağlı Genel Tremor Analizi Verileri.....	44
Şekil 4.3.7.: Sıçanların Zamana Bağlı Islak Köpek Silkelenmesi Analizi Verileri.....	44
Şekil 4.3.8.: Sıçanların Zamana Bağlı Değişen Katatoni Analizi Verileri.....	45
Şekil 4.3.9.: Sıçanların Zamana Bağlı Spontan Nöbet Analizi Verileri.....	45
Şekil 4.4.1.: İzole organ banyosu kontraksiyon verileri.....	48

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.2.6.1: Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Tanımlanan Bağımlılık Tiplerinin Sınıflandırılması.....	16
Tablo 2.2.6.2: Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Sınıflandırılan Bağımlılık Yapan Maddeler.....	17
Tablo 2.3.1.1.: Alkol Grupları.....	18
Tablo 2.4.1.1.: Dünya Sağlık Örgütü'nün Kronik ve Akut Problemler Ortaya Çıkmasıyla İlgili Günlük Kullanım Miktarları (NICE 2011).....	20
Tablo 2.5.1.: Kan alkol seviyesi ve gözlenen klinik belirtiler	24
Tablo 3.2.1.: Alkol Yoksunluk Semptomları (EWS) Tablosu.....	32
Tablo 3.4.1.: Krebs-Henseleit Solüsyonu İçerik Tablosu.....	35
Tablo 4.1.1.: Çalışma süresinde elde edilen ağırlık değişimi bulgularının istatistiksel analizi	37
Tablo 4.2.1.: Toplam Alkol Yoksunluk Sendromu Belirtilerinin Şiddetinin Zamana Bağlı Karşılaştırılması ile Elde Edilen İstatistiksel Analizin Sonuçları.....	40
Tablo 4.4.1.: İzole Organ Banyosu Gerim Verilerinin Gruplar Arasında Karşılaştırmalı Analizi.....	47
Tablo 4.4.2.: Sıçanların izole organ banyosu omnibus testi tablosu.....	48
Tablo 4.4.3.: Grupların İzole Organ Banyosu Gerim Değerleri ve Ölçüm Yapılma Zamanlarının Sabit Etkili Omnibus Testi İstatistiksel Analizi	48

RESİMLER LİSTESİ

<u>Resim No</u>	<u>Sayfa No</u>
Resim 3.2.1: Oral Gavaj Yöntemi.....	29
Resim 3.2.2.: Pleksiglas silindir gözlem kafesinde deney hayvanlarının gözlemlenmesi.....	30
Resim 3.2.3.: Pleksiglas silindir gözlem kafesindeki deney hayvanlarının şahlanma ve anormal postür davranışları.....	31
Resim 3.3.1.: İzole Organ Banyosu Sistemi.....	33
Resim 3.3.2.: Deney hayvanından alınan kalp ve atriyum dokusu.....	33
Resim 3.5.1.: Atriyumdan alınan kesit.....	36
Resim 4.4.1.: Kontrol grubunun izole organ banyosunun adrenalin ve asetilkolin uygulamaları sonrası kontraksiyon verileri.....	49
Resim 4.4.2.: Alkol Grubunun İzole Organ Banyosu Adrenalin Ve Asetilkolin Uygulamaları Sonrası Kontraksiyon Verileri	49
Resim 4.4.3.: Akamprosot Grubunun İzole Organ Banyosu Adrenalin ve Asetilkolin Uygulamaları Sonrası Kontraksiyon Verileri.....	49
Resim 4.4.4.: Alkol + Akamprosot Grubunun İzole Organ Banyosu Adrenalin ve Asetilkolin Uygulamaları Sonrası Kontraksiyon Verileri.....	50

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Akamprosot Uygulanan Alkolik Sıçanların

Atriyum Kasılmaları Değişir mi?

Behiye Nur KARAKUŞ

Yüksek Lisans Tezi/ Konya- 2022

Kronik alkol kullanımı kalp kasılmasında bozuklukların oluşmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda da miyokard fonksiyonları üzerinde direk toksik etkiye neden olmaktadır. Bu yüzden alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılacak farmakolojik ajanların kalple ilgili olası etkilerinin bilinmesi son derece önemlidir. Alkol bağımlılığı tedavisinde 2004 yılından beri yaygın olarak kullanılmaya başlayan akamprosatin hücre içerisine kalsiyum iyonunun akış hızını azalttığı bildirilmekle birlikte kalbin kasılma işlevi üzerinde farmakolojik bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmada akamprosatin kalp kası üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma için 32 Wistar cinsi rat alındı ve dört eşit gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu ve ikinci grup etanol (10 mg/kg/g) verilen gruptu. 3. gruba 200 mg/kg/g den akamprosot (Sigma- Aldrich), 4. gruba ise 200 mg/kg/g' den akamprosot ve 10 mg/kg/g' den etanol intragastrik (oral gavaj) olarak 21 gün boyunca verildi. 21. günün sonunda ratlara alkol bağımlılığı ve yoksunluk skorlaması yapıldı. Sonrasında sakrifiye edildi ve kalp dokusu çıkarıldı. Kalp dokusundan alınan atriyum dokusu izole organ banyosunda genlik ve kasılma frekansları ölçüldü. Alkol ve Alkol+Akamprosot gruplarında alkol bağımlılığı ve yoksunluk belirtileri gözlemlenmiştir. Oluşturulan tüm gruplardaki atriyum kasılmaları incelendiğinde ise gerim değerleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p<0,05$).

Sonuç olarak alkol bağımlılığı oluşturulmuş sıçanlara uygulanan akamprosot tedavisinin kalp kasılması üzerinde negatif etkisinin olduğu görülmüştür. Tedavi protokolü açısından bu etkinin göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Alkol, Alkol bağımlılığı, Akamprosot, İzole organ banyosu, kalp kasılması.

ABSTRACT

REPUBLIC OF TÜRKİYE

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Does The Atrial Contractions Of Alcoholic Rats Administered Acamprosate Change?

Behiye Nur KARAKUS

Department of Physiology

Master Thesis/ Konya- 2022

Chronic alcohol use causes disturbances in heart contraction. It also causes direct toxic effects on myocardial functions. Therefore, it is extremely important to know the possible cardiac effects of pharmacological agents to be used in the treatment of alcohol dependence. Although acamprosate, which has been widely used in the treatment of alcohol dependence since 2004, has been reported to decrease the flow rate of calcium ions into the cell, it is not known whether it has a pharmacological effect on the contractile function of the heart. Therefore, in this study, it was aimed to investigate the effects of acamprosate on heart muscle.

Thirty-two Wistar rats were recruited for the study and divided into four equal groups. The first group was the control group and the second group was the group given ethanol (10 mg/kg/g). Group 3 was given 200 mg/kg/g acamprosate (Sigma-Aldrich), while group 4 was given 200 mg/kg/g acamprosate and 10 mg/kg/g ethanol intragastrically (oral gavage) for 21 days. At the end of the 21st day, the rats were scored for alcohol dependence and withdrawal. It was then sacrificed and the heart tissue was removed. The amplitude and contraction frequencies of the atrium tissue taken from the heart tissue were measured in the isolated organ bath. Alcohol dependence and withdrawal symptoms were observed in the Alcohol and Alcohol+Acamprosate groups.

As a result, it was observed that acamprosate treatment applied to rats with alcohol dependence had a negative effect on cardiac contraction. It would be useful to consider this effect in terms of the treatment protocol.

Keywords: Alcohol, Alcohol dependent, Acamprosate, Isolated Tissue Bath, Heart Contractions.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bağımlılık, bireyde herhangi bir maddeye karşı bağımlılık gelişme sürecinde çevresel, psikososyal ve genetik başta olmak üzere birçok faktörün rol oynadığı kronik, nörobiyolojik ve hayat boyunca devam edebilen bir hastalıktır (Karakuş ve ark. 2021). Etil alkol; meyvelerde ve tahıllarda bulunan karbonhidrat içeriğinin fermantasyonu sonucunda oldukça kolay bir şekilde elde edilebilen bir maddedir. Bu nedenle insanlık tarihi boyunca hemen hemen her dönemde ve bütün toplumlarda alkollü içecekler olduğu bilinmekte ve aktif bir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde en önemli halk sağlığı problemleri arasında görülen alkol bağımlılığı sadece bağımlı kişiyi etkilemekle kalmayıp aynı zamanda aile yapısını, çocukları ve genel olarak toplumu olumsuz yönde etkileyen bir durumdur. Kronik alkol kullanımı önemli sosyal problemlere ve sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Alkol bağımlılığının etyolojisinde, bireye bağlı kalıtsal ve fiziksel etkenlerin ve kişinin çevreyle olan iletişiminin yanı sıra beyindeki nörotransmitter ve nörohormon sistemlerinde kalıcı etkiler oluşturduğu da ayrıca bilinmektedir (Küsen 2022).

Kalp kasında 3 farklı kas grubu bulunmaktadır. Bunlar; atriyum kası, ventrikül kası ve özelleşmiş uyarıcı ve iletici- uyarıcı kas lifleridir. Kalp kası görünüm olarak bakıldığında iskelet kası gibi çizgili kas görünümündedir. Ancak işlevleri yönünden düz kaslara benzemektedir. Kalp kasında bulunan tipik miyofibriller, iskelet kasındakine benzer aktin ve myozin filamentlerini içermektedirler. Bu filamentler birbirleri ile iç içe geçmiş şekildedir ve kasılma anında tıpkı iskelet kasında olduğu gibi birbirleri üzerinde kayarlar. Kalp kası hücrelerinin tamamı interkale diskler sayesinde birbirlerine bağlanmaktadır. Bu sayede fonksiyonel bir bütün oluştururlar. Kalp kendi uyarısını kendisi doğurabilen ve bu uyarıyı tüm kalp hücrelerine ulaştırabilen, kendine has özel bir ileti sistemine (pace maker) sahiptir. Miyozit boyunca oluşan aksiyon potansiyeli kalp kasında kontraksiyon oluşturabilmektedir. Dört fazda meydana gelen bu olaylar dizisinde kalsiyum (Ca^{+2}) iyonunun çok önemli rolleri vardır (Piano ve Phillips 2014).

Kronik etanol tüketiminin kalp üzerindeki etkilerine bakıldığında mitokondri, sarkoplazik retikulum, sarkolemma membranı ve kontraktıl proteinlerin fonksiyonlarında olumsuz etkilerin oluşumuna neden olarak kalp kasılmasını ve

mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda bozukluklara neden olmaktadır (Piano ve Phillips 2014).

Alkol bağımlılığı tedavisinde 2004 yılından bu yana yaygın bir şekilde kullanılmaya başlayan akamprosatsat, merkezi sinir sisteminde inhibitör etkileri olan taurin nörotransmitterinin yapısal bir analogudur. Akamprosatsat, alkol bağımlı kişilerde subklinik yoksunluk belirtilerini azaltarak, alkol kullanımını engelleyen bir ilaçtır. Akamprosatsat aynı zamanda bir NMDA (N-metil-D-aspartik asit) antagonisti olmakla beraber hücre içerisine kalsiyum iyonunun akış hızını azaltmaktadır. Beyinde eksitatör etkisi olan glutamat reseptörlerinin üzerinde antagonist etkisi olduğundan NMDA reseptörlerinin postsinaptik etkinliğini azaltmış olur. Sonuç olarak ise nöronal eksitabilitenin azalmasına neden olmaktadır. Akamprosatsat, glutamat sistemini antagonize ederken aynı zamanda inhibitör etkisi olan GABA'nın (gamma aminobütirik asit) işlevlerini uyarır. Sonuçta glutamat ve GABA arasında bir denge sağlanmaktadır, alkol kullanımını minimize edilmiş olur (Agenlik ve ark. 1998).

Yapılan araştırmalar sonucunda akamprosatsatın, kalbin kasılma işlevi üzerinde farmakolojik bir etkisi bilinmemektedir. Bu araştırma ile akamprosatsatın alkol bağımlı sıçanlarda kullanılması sonucu atriyumun kasılma işlevinde meydana gelen değişikliklerin izole organ banyosunda incelenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

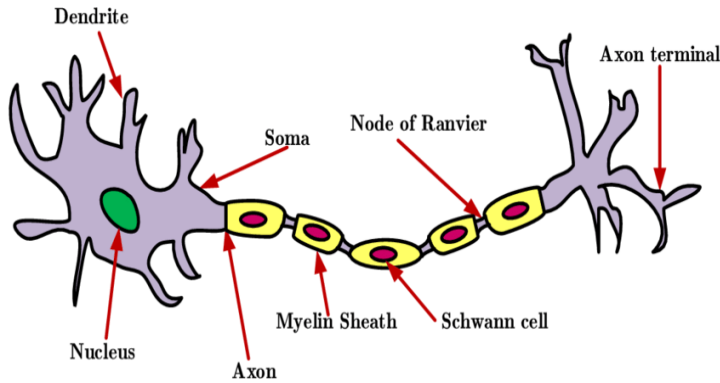
2.1.Kaslar

Kaslar, kasılabilme yeteneğine sahip hücrelerden oluşmaktadır. Kas hücreleri sinir hücrelerinde de görüldüğü gibi mekaniksel, elektriksel ve kimyasal olarak uyarılma özelliğine sahiptirler. Kas hücreleri uyarıldıkları andan itibaren mekanik bir aksiyon potansiyeli oluştururlar. Aksiyon potansiyelinin oluşması sonucunda kas hücrelerinin kasılma mekanizmaları aktifleşir ve uyarıya bir yanıt oluştururlar. Bir kas hücresinin kasılabilmesi için bazı yapısal elemanlara ihtiyacı bulunmaktadır. Bunlar; aktin ve miyozinlerdir. Vücudumuzda üç tip kas bulunmaktadır (Guyton ve Hall 2017).

2.1.1.Aksiyon Potansiyeli ve Kas kasılmasının genel mekanizması

Sodyum iyonunu (Na^+) akson içerisine olan difüzyonu sonucunda uyarılma eşiğinin pozitif değerlere çıkması sonucunda depolarizasyon gerçekleşir. Daha sonra potasyum iyonunun (K^+) akson dışına difüzyonu sonucunda tekrar dinlenim durumuna dönmesi sonucunda meydana gelen geçici ve hızlı değişikliklere aksiyon potansiyeli denmektedir. Aksiyon potansiyeli motor sinirden başlayıp kas liflerinde bulunan sonlanma noktalarına kadar amplitüdü azalmadan yayılabilmektedir (Ağar 2021).

Şekil 2.1.1.1.: Bir sinir hücresi (Thanapitak ve Toumazou 2013).



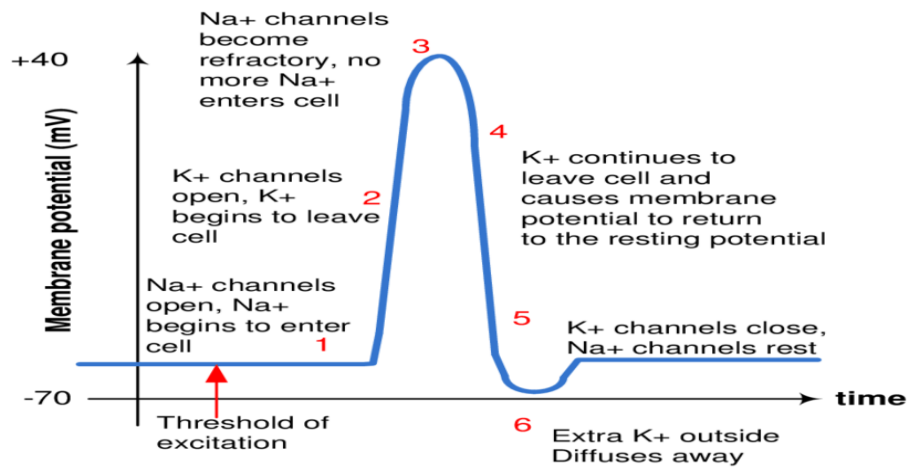
Aksiyon potansiyeli 3 fazdan oluşmaktadır: Bunlar:

1-Depolarizasyon: Voltaj kapılı sodyum kanallarının açılmasıyla birlikte hücre içerisine olan sodyum akışı dinlenim zar potansiyelini pozitif değerlere yükselten aksiyon potansiyeli fazına depolarizasyon denir.

2-Repolarizasyon: Aksiyon potansiyelinin en yüksek değerinde voltaj kapılı potasyum kanallarının açılmasıyla birlikte hücre dışına olan potasyum akışı sonucunda aksiyon potansiyelinin tepe değerden dinlenme seviyesine geri döndüğü evreye repolarizasyon denir.

3-Hiperpolarizasyon: Voltaj kapılı potasyum kanalından hücre dışına potasyum akışının devam etmesi sonucunda aksiyon potansiyelinin dinlenme değerinde daha negatif olduğu evreye ise hiperpolarizasyon denir (Ağar 2021).

Şekil 2.1.1.2.: Kas kasılması fiziyojisi (Thanapitak ve Toumazou 2013).

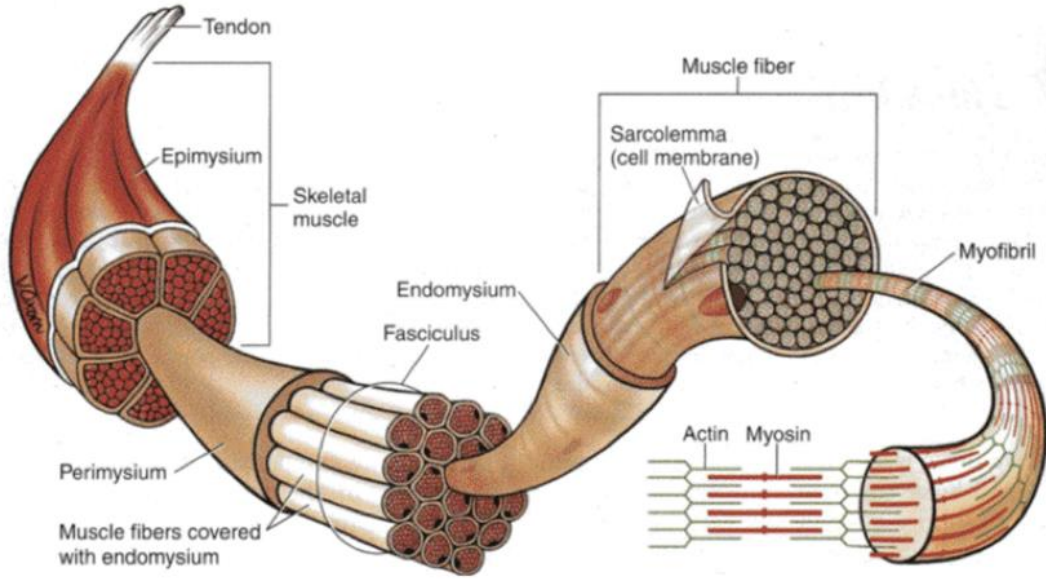


Özet olarak kas kasılması mekanizması; sinir hücresinin uyarılması sonucunda aksiyon potansiyeli motor sinir boyunca yayılır ve sinir uçlarından asetilkolin salınımı meydana gelir. Kas lifi zarlarında etkisi olan asetilkolin hücre zarındaki asetilkolin kapılı katyon kanallarının açılmasını sağlar. Bunun sonucunda sodyum iyonu hücre içerisine girerek voltaj kapılı sodyum kanallarını açar ve depolarizasyon evresi meydana gelir. Kas lifinde aksiyon potansiyeli meydana gelmesiyle birlikte sarkoplazmik retikulum (SR) uyarılır. Buradan kalsiyum (Ca^{+2}) iyonları serbestlenir. Kalsiyum iyonları kas proteinleri olan aktin ve miyozinin arasındaki elektriksel çekim gücünü başlatır ve kas proteinleri birbiri üzerine kayar. Bir süre sonra kalsiyum sarkoplazmik retikulumda SERCA ile geri pompalanır. Tekrar oluşacak bir aksiyon potansiyeli için kalsiyum depolanmaktadır. Miyofibrillerden kalsiyum uzaklaşması ile kasılma sonlanır (Guyton ve Hall 2017; Ağar 2021).

2.1.2. İskelet Kasları

İskelet kasları toplam vücut kitlesinin %40'ını oluşturmaktadır. İskelet kası hücreleri 10-80 µm çapında olup boyları ise değişiklik göstermektedir. İskelet kasları milyonlarca kas hücrelerinin birbirlerine paralel olacak şekilde oluşturdukları çok sayıda fasikülden meydana gelmektedir. İskelet kasının ince ve uzun hücrelerine kas lifi ya da fibril denmektedir. Bir iskelet kası fibrili içerisinde bulunan yapılar farklı hücre tiplerindeki yapılarla aynı işlevlere sahip olmalarına rağmen isimleri kendine özgüdür. İskelet kasında hücre zarına sarkolemma denmektedir. Sitoplazmaya sarkoplazma ismi verilmiştir, endoplazmik retikuluma ise sarkoplazmik retikulum denmektedir. Bir kas hücresinde bulunan en karakteristik yapılar ise; hücrenin çevresini saran sarkotübüler zar denilen yapı ve hücre içerisinde kasılma işlevini sağlayan miyofibrillerdir (Ağar 2021).

Şekil 2.1.2.1.: İskelet kası anatomisi (Seaborne 2018).

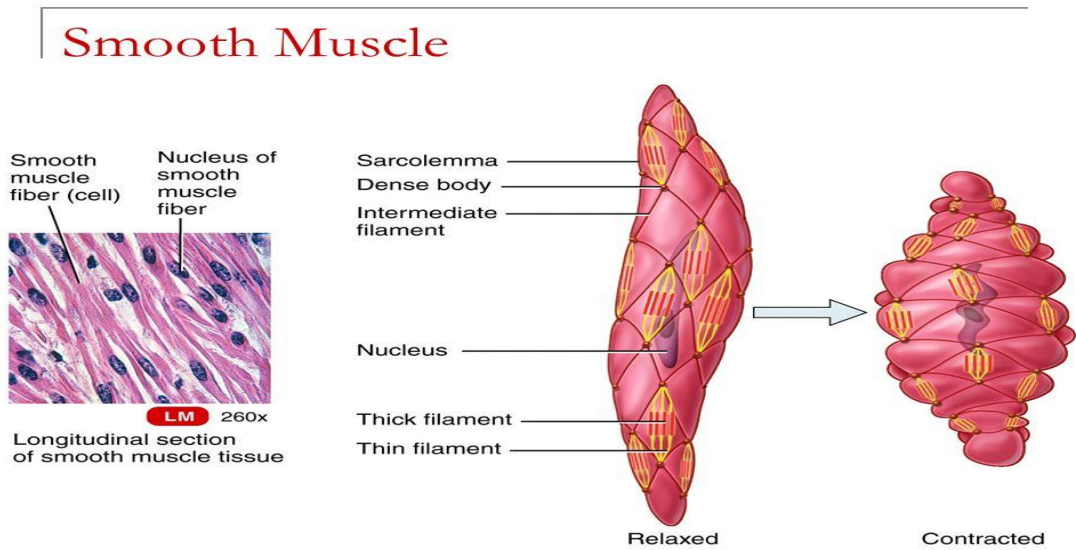


Bir kas hücresinde kasılmayı sağlayan binlerce miyofibril bulunmaktadır. Her bir miyofibril hücresi ise kasılma proteini olan aktin ve miyozin filamentlerinden oluşmaktadır. Bir miyofibril hücresinde yaklaşık olarak 1500 kadar miyozin ve bunun iki katı kadar da aktin bulunmaktadır (Ağar 2021). İskelet kasları ışık ya da elektron mikroskobu ile incelenebilen koyu ve açık renkli bantlar şeklinde enine çizgilenmeler bulunmaktadır ve tendon uçları birbirine paralel uzanmaktadır (Barret ve ark.2013).

2.1.3. Düz Kaslar

Düz kaslar tek çekirdeği olan 2-5 μm çaplarında ve 400 μm 'den daha uzun hücrelerden oluşmaktadır. Düz kas hücreleri iskelet kası hücrelerine benzer şekilde aktin ve miyozin filamentlerini içermelerine rağmen bu filamentlerin dizilimleri iskelet kaslarında olduğu gibi düzenli sarkomerler halinde değildir. Bu nedenle de çizgilenme göstermezler. Düz kaslarda bulunan filamentler sitozoldeki yoğun cisimciklere bağlanır ve gevşek demetler halinde birbirlerine tutunmaktadır (Guyton ve Hall 2017; Ağar 2021). Düz kaslarda iskelet kaslarında olmayan kaldesman ve kalponin bulunmaktadır. Düz kasların temel olarak iki görevi vardır: 1- Organların şeklini değiştirmek, 2- Organ iç yükünün kuvvetine dayanmaktır. Düz kasların bulunduğu bölgeler ise şu şekilde sıralanabilir: damar düz duvarında, solunum yollarında görevli organlarda, gastrointestinal sistem organlarında, uterusu, üreme sistemi organlarında, mesanede, üretrada ve diğer pek çok içi boşluklu organların işlevlerini düzenlemede önemli rolü vardır (Ağar 2021).

Şekil 2.1.3.1.: Düz kas anatomisi (<https://slideplayer.com/slide/6872961/>).



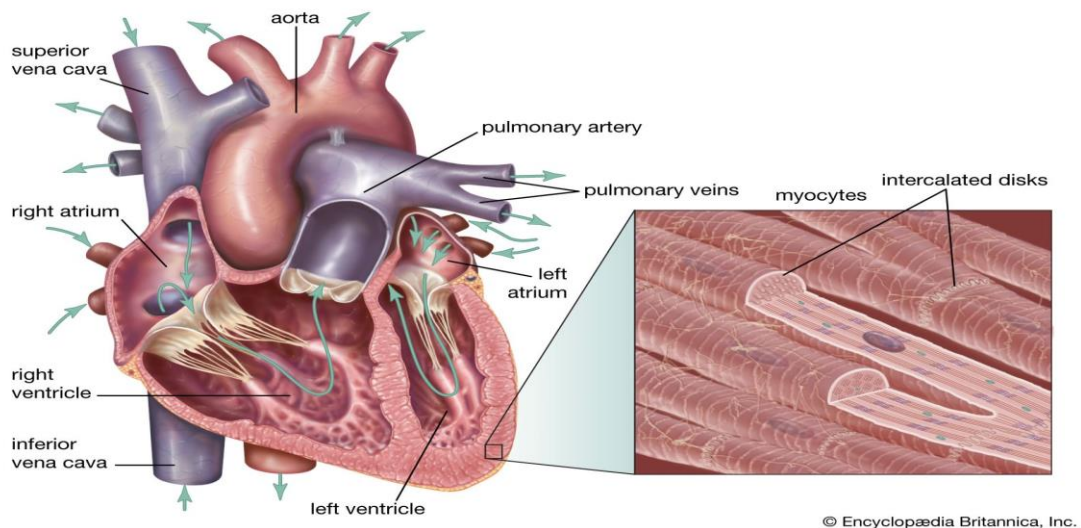
Sinirsel bir uyarı olmadan bir iskelet kası hücresinin kasılma işlevi başlamamaktadır. İskelet kaslarındaki kontraksiyonlar yine iskelet kası liflerindeki motor nöronlardan gelen uyarılar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Düz kaslar ise otonom sinir sistemi (OSS) aracılığıyla uyarılıyor olmalarına rağmen kasılabilmeleri için innervasyona ihtiyaçları bulunmamaktadır. Kasılmaları istem dışı gerçekleşmektedir (Rhodes ve Bell 2017).

Otonom sinir sistemi (OSS) nöronlarından salınan nörotransmitterler düz kas kasılmasını etkileyen faktörlerden yalnızca birisidir. Düz kasların kasılması farklı hormonlarla, yerel kimyasallarla, fiziksel güçlerle ya da çok sayıda reseptöre bağımlı ya da bağımsız kasılma ve gevşemeye sebep olan ajanlar tarafından düzenlenmektedir (Rhodes ve Bell 2017; Açar 2021). Düz kaslar yavaş kasılırlar fakat uzun süre kasılı halde kalabilmektedirler. Düz kas hücrelerinde az miktarda mitokondri bulunmaktadır. Minimum seviyelerde enerji tüketmek için tonik kasılmalar yaparlar. Düz kaslar enerji ihtiyaçlarını glikoz aracılığıyla karşılamaktadırlar. Çizgili kaslarda sarkoplazmik retikulum bulunurken, düz kaslarda bulunmamakta ya da az gelişmiş şekilde bulunmaktadır (Barret ve ark. 2013).

2.1.4. Kalp Kasının Özellikleri ve Kalp

Kalp kası hücreleri; kasılma mekanizması ve görünümü açısından bakıldığında çizgili kas hücrelerine benzemektedir ancak işlevsel olarak düz kas özelliklerini taşımaktadır. Kalp kası hücreleri histolojik olarak incelendiğinde çizgili kas hücreleri gibi hücreleri arasında enine çizgilenmeler göstermektedir. Kalp kası hücrelerinin çekirdekleri ortada ve tektir aynı zamanda hücrelerinde dallanmalar mevcuttur bu özelliğiyle çizgili kas hücrelerinden ayrılmaktadır. Kalp kası hücrelerinin birleşme bölgelerinde interkale disk denilen kendine has bir yapısı yapıları bulunmaktadır (Açar 2021).

Şekil 2.1.4.1: Kalbin anatomisi ve histolojik görünümü (Britannica 2019).



Kalbin kasılma evresine sistol, gevşemesine ise diyastol denir. Kalp kası hücreleri tıpkı düz kas hücreleri gibi istemsiz bir şekilde kasılmaktadır. Ancak diğer

kas hücrelerinden farklı olarak kasılmaları için sinirsel bir uyarıya ihtiyaçları yoktur, kalp kası hücreleri uyarıları kendi hücreleri aracılığıyla açığa çıkarmaktadır. Düz kas hücrelerine benzer şekilde O.S.S.'nin denetimi ile çalışmaları düzenlenmektedir. (Rhodes ve Bell 2017; Guyton ve Hall 2017).

Kalpde üç tip kalp kası vardır. Bunlar; ventrikül kası, atriyum kası ve özelleşmiş iletilici ve uyarıcı kas lifleridir. Atriyum ve ventrikül kaslarının kasılma sürelerinin uzun olması haricinde iskelet kaslarına benzemektedir. Kalpteki özelleşmiş iletilici ve uyarıcı liflerin ise kasılabilme özellikleri oldukça azdır. Bunun sebebi az miktarda miyofibril içermeleridir. Uyarıcı ve iletilici kas lifleri kalpte otomatik ve ritmik bir şekilde elektriksel aktivite gösterirler ve bu sayede aksiyon potansiyeli kalbin tüm hücrelerine iletilerek kalbin ritmik ve düzenli bir şekilde çalışmasını sağlamaktadır (Guyton ve Hall 2017; Mcdonald 2011).

Kalbin en dış tabakasında fibröz bir yapıya sahip olan perikard tabakası bulunmaktadır. Perikard tabakası iki yapraklı bir yapıya sahiptir. Pariyetal perikardiyum dıştaki yaprağa verilen isimdir. İçeride kalan yaprağa ise viseral perikardiyum denmektedir. Viseral perikardiyum kalbin miyokard tabakasına tutunmaktadır. Perikard tabakasının hemen altında kasılma özelliğine sahip ve güç meydana getiren miyokard tabakası bulunmaktadır. En içte endokard tabakası bulunmaktadır. Endokard tabakası kalp odacıklarının iç yüzeyini sarmaktadır. Endokard tabakası endotel ve destek dokulardan oluşur ve kapakların iç yüzeyini örter (Ağar 2021; Rhodes ve Bell 2017).

Kalpde iki ayrı hücre tipi bulunmaktadır. Otoritmik hücreler uyarı çıkaran ve çıkarılan uyarıyı iletebilen hücrelerdir. Bu hücrelerde miyofibril bulunmamakta ya da az miktarda bulunmaktadır ve kasılabilme özellikleri yoktur. Bu hücrelere aynı zamanda 'pacemaker' da denmektedir. Otoritmik hücreler sayesinde kalbi vücut dışı bir ortamda fizyolojik açıdan uygun bir solüsyona bırakıldığında, kasılma ve gevşeme işlevine devam edebilir. Bir diğer hücre tipi ise 'working cell' hücreleridir. Bu hücreler kasılabilme özelliği olan hücrelerdir. Yapılarında aktin ve miyozin bulundurmaktadırlar. Bu hücrelerde kan akımı fazladır ve bol miktarda mitokondri bulunmaktadır (Barrett ve ark. 2016; Ağar 2021).

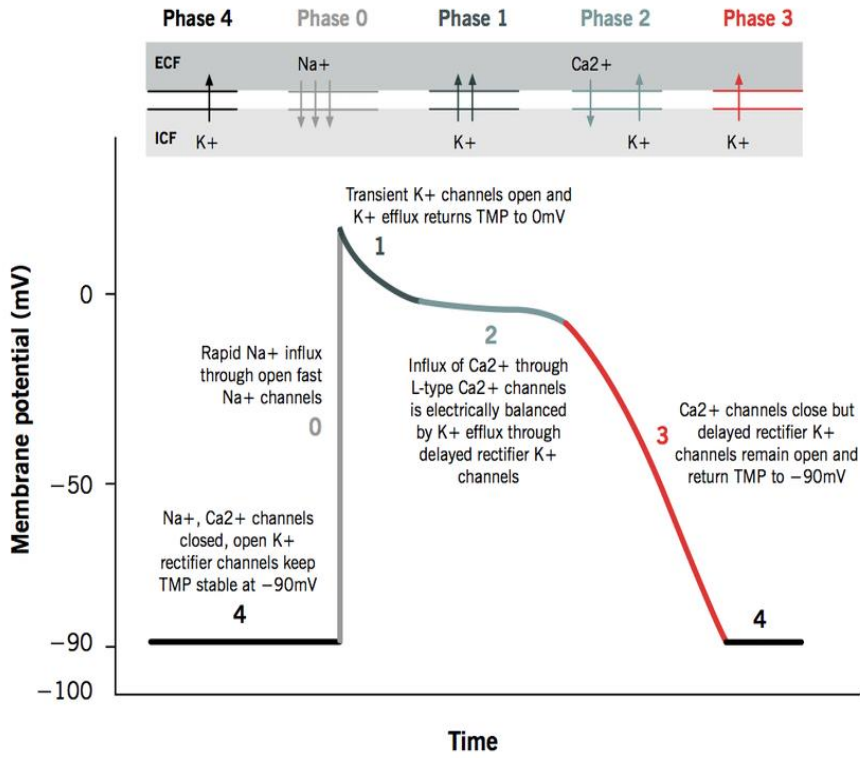
2.1.5. Kalbin Uyarı ve İleti Mekanizması

Kalp kendi uyarısını kendisi doğurabilir. Kas hücrelerinin bu fizyolojik özelliğine kronotropi adı verilmektedir. Bu hücreler pacemaker hücreler olarak da adlandırılmaktadır. Kalpteki pacemaker hücreler ise şunlardır: Sinoatriyal (SA) düğüm, internodal yollar, atriyoventriküler düğüm (AV), his demetleri ve purkinje liflerinden oluşmaktadır (Solaro 2011; Barret ve ark. 2013).

Kalpte aksiyon potansiyelini başlatan ve kalbin esas pacemakerı olan sinoatriyal düğümdür. Sinoatriyal düğümden doğan uyarılar dakikada 70-80, atriyoventriküler düğümden doğan uyarılar dakika 40-60, purkinje liflerinden ise dakikada 20-40 kadar uyarı açığa çıkmaktadır. Sinoatriyal (SA) düğümün dinlenim membran potansiyeli -55 mV ile -60 mV arasındadır. Sinoatriyal düğümden doğan uyarı geçit bağlantılar aracılığıyla atriyal kas lifi hücrelerini, AV (atriyoventriküler) düğümü ve diğer hücreleri uyarır ve öncelikle atriyum uyarılmış olur. Bu sayede atriyal kaslarının kontraksiyonu gerçekleşir. Buna atriyum sinsityumu adı verilmektedir (Pappano ve Witrow 2018). SA düğümden doğan uyarı 0.03 saniye sonra AV düğümüne ulaşmaktadır. Burada 0.13 saniyelik bir gecikme meydana gelir. Bu gecikmenin nedeni, AV düğümdeki liflerin çaplarının küçük olması ve burada bulunan gap junciton miktarının az olmasıdır. Atriyal kasların kontraksiyonu sonrasında kan ventriküllere boşalır ve ventrikül kaslarının kontraksiyonu gerçekleşir. AV düğüm his demetleri ile birlikte ventrikül içerisinde sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Buradan endokarda kadar devam etmekte ve purkinje liflerine kadar ulaşmaktadır. AV düğümden çıkan uyarının purkinje liflerine ulaşması 0.03 saniye kadar sürer (Guyton ve Hall 2017; Ağar 2021).

Kalp kasında görülen aksiyon potansiyeli iki farklı kanalın açılması ile meydana gelir. Birincisi, iskelet kaslarında da bulunan hızlı sodyum kanallarıdır. Diğeri ise tamamen farklı bir kanal olan yavaş kalsiyum kanallarıdır, bunlara aynı zamanda L- tipi kalsiyum kanalları da denmektedir. Yavaş kalsiyum kanallarının açık olduğu süre boyunca çok miktarda kalsiyum ve sodyum iyonu kalp kası liflerine akar. Hücre içine çok miktarda kalsiyum ve sodyum iyonunun akması uzun süreli depolarizasyonun oluşmasını sağlar (Guyton ve Hall 2017).

Şekil 2.1.5.1.: Kalpteki aksiyon potansiyeli ve iyon mekanizması (Bohlen B. ve Brunada P. 2019).



Depolarizasyon evresi (Evre 0): Bu evrede voltaj kapılı sodyum (Na^+) kanalları açılır ve hücre içine sodyum akışı başlar. Depolarizasyon gerçekleştikten sonra membran dinlenme potansiyeli pozitif değer almaya başlar. Voltaj kapılı Na^+ kanalları depolarizasyon sonrasında kapanır. Bu evrede membran dinlenme potansiyeli +20 mV'a kadar ulaşmaktadır.

Başlangıç/Erken Repolarizasyon (Evre 1): Voltaj kapılı sodyum kanalları kapanır. Potasyum (K^+) iyonunun hücre dışına akışı başlar. Potasyum iyonunun hücre dışına akışı nedeniyle repolarizasyon evresi başlamış olur.

Plato fazı (Evre 2): Bu evrede L tipi kalsiyum (Ca^{+2}) kanalları açılır ve hücre içerisine kalsiyum akışı gerçekleşir. L tipi kalsiyum kanalları voltaj ve zamana bağımlı kalsiyum kanallarıdır. Bu kanalların açık kalma süresi aynı zamanda plato evresinin süresini de belirlemektedir. Potasyumun hücre dışına çıkması devam ederken hücre içerisine kalsiyum girişi olduğundan hücre içerisi elektriksel yük olarak denge halinde kalmaktadır. Bu sebepten de plato oluşmaktadır.

Repolarizasyon Fazı (Evre 3): Kalsiyum kanallarının kapanmasıyla birlikte hücre içerisine kalsiyum akışı azalmıştır ancak potasyumun hücre dışına çıkmasından

dolayı plato evresi sonlanmıştır. Potasyumun hücre dışına çıkması dinlenme membran potansiyelinin negatife dönmesine neden olur ve repolarizasyon evresi gerçekleşir.

Dinlenme membran potansiyeli (Evre 4): Kalp kası hücresinin uyarılmasından önceki haline dönmektedir. Dinlenme membran potansiyelinin ortalama değeri -90 mV kadardır (Guyton ve Hall 2017; Ağar 2021).

2.2.BAĞIMLILIK

2.2.1.Bağımlılık Nedir?

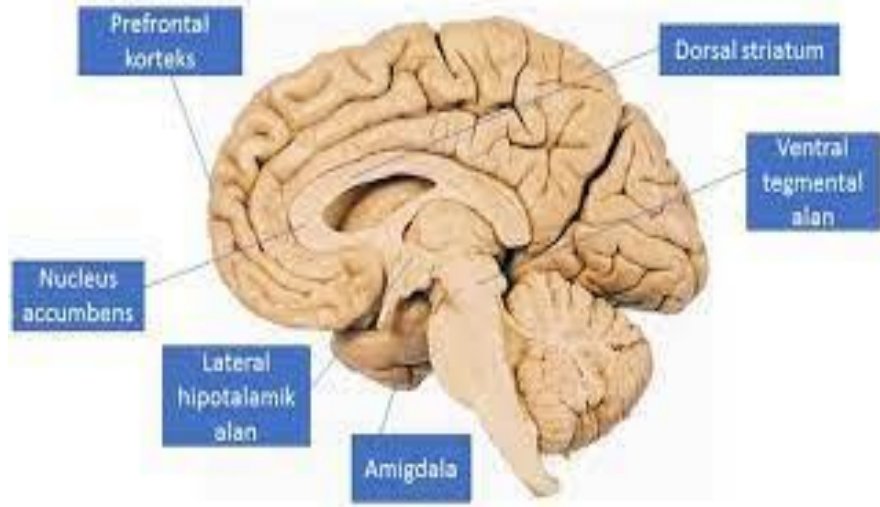
Herhangi bir ilaç veya kimyasal içerikli bir maddenin tekrarlayan kullanımları sonucunda bireyde zaman içerisinde kullanılan maddeye karşı tolerans ve yoksunluk gelişmesi ile karakterize olmuş hem fizyolojik açıdan hem de psikolojik açıdan değerlendirildiğinde kronik bir hastalıktır (Alici ve Uzbay 2007). Bağımlı bireyler kullandıkları maddelerin bütün olumsuz etkilerine rağmen maddeyi kullanmaya devam ederler. Bağımlı kişiler kullandıkları maddeleri kaygıyı giderici ve rahatlatıcı yan etkileri sebebiyle kullanmaya başlarlar. Maddeyle ilk karşılaştıkları dönemde kişilerin ruh hali genellikle kaygılı, gergin ve stresli oldukları dönemlere denk gelmektedir ve kendilerini daha iyi hissetmek için maddeleri kullanmaya başlarlar. Kişilerin buldukları bu dönemler genellikle psikolojik bağımlılık olarak adlandırılmaktadır ve bu dönemde maddeyi kullanma isteği artarak maddeye karşı aşermeye ve özleme (craving) dönmeğe başlar (Uzbay 2009). Psikolojik bağımlılık evresinin ardından kişilerde fizyolojik bağımlılık evresi gelişmeye başlar. Bu dönemde birey madde almaya devam ederken maddeyi ilk kullandığı dönemlerdeki keyif verici etkilere karşı tolerans gelişmeye başlar. Fizyolojik bağımlılığın en önemli göstergelerinden biri de maddeye karşı yoksunluk belirtilerinin gözlenmesidir. Yoksunluk; kullanılan maddenin aniden kesilmesinden bir süre sonra kriz şeklinde görülen bir durumdur. Bu durumdaki hastalarda madde kullanımının amacı, maddenin keyif verici etkilerinden faydalanmaktan öte yoksunluk krizlerinin önüne geçmektir (Kayaalp ve Uzbay 2005). Alkol, sigara ya da yasaklı maddelerin kullanılması neden olduğu pek çok sağlık probleminin yanı sıra suç eğilimin artmasına, nitelikli iş gücü kayıplarının artmasına, aile içi problemlere ve daha pek çok maddi ve manevi hasara yol açmaktadır (Kaya ve ark. 2019).

2.2.2. Ödül Sistemi

Ödül sistemi 1950’li yıllarda James Old ve Peter Miller’in McGill Üniversitesi’nde sıçanlar üzerinde yürüttükleri laboratuvar çalışmaları sırasında tesadüfen keşfedilmiştir (Old ve Milner 1954). Old ve Miller’in farelerin belirli beyin bölgelerine düşük voltajlı elektrik uygulamasının hayvanlarda zevk ve haz duygularını uyardığını ve bunun ödül olarak kullanılabileceğini keşfetmişlerdir. Sonraki yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda dopaminin belirli beyin bölgelerinde nöronal sinyalleşmelere yardımcı ana nörotransmitterlerden biri olduğu ve dopaminin beyin zevk ve haz duygularında önemli bir yere sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Richard ve ark. 2013).

Ödül sisteminin temeli limbik sistemden oluşmaktadır. Limbik sistem temel duygu ve davranışları, zevk ve haz duygusunu kontrol etmektedir. Aynı zamanda motivasyon, hafıza ve öğrenme, cinsel davranış, beslenme gibi önemli davranışlarda limbik sistem tarafından kontrol edilmektedir (Şahpolat ve ark. 2014). Ödül sistemi pek çok beyin bölgesini kapsamaktadır. Özellikle mezokortikolimbik yolak olarak adlandırılan ancak mezolimbik ve mezokortikal yollar olarak iki bölüme ayrılan bölge ödül sisteminde önemli bir yere sahiptir. Bu yolların temel nörotransmitteri ise dopamindir. Mezolimbik yolda; ventral tegmental alandan (VTA) başlayarak amigdala (AMG), ventral striatum ve hipokampuse kadar devam etmektedir. Mezokortikal yolda VTA’dan itibaren başlar ve prefrontal kortekse kadar ilerlemektedir (Margolis ve ark. 2012).

Şekil 2.2.2.1.: Mezokortikolimbik sistem yapıları (Kaya ve ark. 2019).



Bağımlılığa neden olan maddeler karar verme, hafıza ve öğrenme işlevlerini etkilemekte aynı zamanda ödül sisteminin bulunduğu beyin yapılarında değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle bağımlılık oluşmasına neden olan maddelerin kullanımı ventral striatumda dopamin salınımını arttırmaktadır (Yager ve ark. 2015). Mezokortikolimbik yolak ve bununla bağlantılı beyin yapılarında meydana gelen bozuklukların bağımlılık oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Mezokortikolimbik yolağın hedef bölgelerinden olan AMG, prefrontal korteks ve hipokampus bağımlılıkta kodlama ve koşullandırma süreçlerinde de rol oynamaktadır (Koob ve ark. 2004). Mezokortikolimbik yolak haricinde bağımlılık gelişmesinde rol oynayan dopaminerjik yol ise nigrastriatal yolaktır. Bu yolak orta beyinde bulunan substantia nigra ve dorsal striatum arasında yer almaktadır (Margolis ve ark. 2012; Tritsch ve ark. 2012).

2.2.3. Bağımlılığın Tarihçesi

Bağımlılığa neden olan maddelerin keşfi ve kullanılmaya başlanması çok eski zamanlara dayanmaktadır. Bağımlılığın ilk kez ortaya çıkışına dair veriler incelendiğinde; çeşitli meyvelerden elde edilen maddelerin fermantasyon yöntemiyle fermente edilmesi sonucunda alkolün keşfedildiği ve bulunan maddenin kötüye kullanılması sonucunda ilk kez bağımlılığın ortaya çıktığı görülmüştür (Uzbay 2009).

Daha detaylı incelendiğinde eski zamanlarda Hindistanda esrar kullanıldığı, Perslilerin kenevir yaprağını yakarak sigara benzeri bir şekilde kullandıkları ve bu maddelerinde kötüye kullanılması sonucunda bağımlılığın ortaya çıktığı ve bağımlılık oluşturan maddelerin çeşitlendiği görülmüştür (Uzbay 2009).

Bağımlılığın ve maddeyi kötüye kullanımın çok eski tarihlere dayandığı biliniyor olmasına rağmen bağımlılığın gerçek bir problem olarak kabul edilmesi 1960'lı yıllara kadar uzanmaktadır. Ancak bu yıllarda bağımlılık bir hastalık olarak değil yalnızca bir davranış bozukluğu olarak nitelendirilmiştir. Bağımlılığa yönelik bir tedavi ve terapi yaklaşımı üzerine yoğunlaşmaktan ziyade davranış bozukluğu tedavi edilmiştir. Bağımlılığın gerçek bir hastalık olarak kabul edilmesi daha yakın zamanlara dayanmaktadır. 1980'li yıllarda bağımlılıkla mücadele kavramı ve tedavi çalışmaları başlamıştır. Özellikle bu dönemde bağımlılıkla mücadelenin yaygınlaşmasının esas sebeplerinden biri Vietnam savaşlarıdır. Bu dönemde Vietnam savaşından dönen

Amerika askerlerinin pek çoğu opioid bağımlısıdır. Benzer zaman dilimlerinde Avrupa ülkelerinde de madde kötüye kullanımı ve bağımlı kişi sayısında önemli bir artış yaşanmıştır (Uzbay 2009).

Bu artışlar sebebiyle bağımlılık, Avrupa ülkelerine Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir hastalık kabul edilmiştir. Bağımlılıkla mücadele ve tedavi çalışmaları hız kazanmıştır (Uzbay 2009). Günümüzde halen ülkemizde ve dünyada bağımlılıkla mücadele ve tedavi çalışmaları devam etmektedir.

2.2.4. Bağımlılığın Gelişmesi

Bağımlılığın gelişmesine sebep olan faktörler incelendiğinde bağımlılık oluşumunun nedeni olarak tek bir etkenden bahsetmek güçtür. Bağımlılığın oluşması ve gelişmesi süreçlerinde pek çok etken söz konusudur. Psikolojik ve fizyolojik bağımlılık evreleri de bağımlılık gelişimini önemli ölçüde etkilemektedir (Saah 2005). Kişiler maddeyle ilk karşılaştıkları dönemler genellikle psikolojik problemlerinin olduğu yada merak ve korku duygusu ile madde kullanmayı denemek isteyebilir. Bağımlılık beyinde dopamin nörotransmitterini ve bu sistemin yollarını önemli ölçüde etkilemektedir (Wise 2004). Bağımlılığın gelişmesi süreci kullanılan maddenin çeşitliliğine, kullanım sıklığına ve kullanım süresine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Bağımlılığın hem ruhsal hem de davranışsal yönlerinin olduğu da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Amerikan psikiyatri derneğine göre kişilerin kimyasal ya da davranışsal bağımlılıklar geliştirmesindeki amaç, daha iyi hissetme, daha iyi bir performans ortaya çıkarma arzuları neden olmaktadır (Grant ve ark. 2010). Kimyasal bağımlılığın gelişmesi genellikle bireyin kendi kararı ve isteği doğrultusunda kişiler madde kullanmaya başlarlar (Jacobs 1986). Tekrarlayan kullanımlar sonucunda kişi madde kullanımı konusunda kontrolü kaybetmeye başlar ve bu durum günlük yaşamını da etkiler. Tüm bu olumsuzluklara rağmen kişiler madde kullanmaktan kendilerini alıkoyamazlar. Bağımlılığın gelişmesi sürecinde yaşanan bu döneme psikolojik evre adı verilmektedir (Wise ve Koob 2014).

Fizyolojik bağımlılık evresini psikolojik bağımlılık evresinin biraz daha ilerlemiş hali olarak kabul edebiliriz. Bu dönemde kişiler kullandıkları maddelere karşı tolerans geliştirerek daha fazla madde kullanılmasına neden olmaktadır. Maddeye karşı tolerans oluşması bağımlılık gelişiminde önemli bir durumdur (Koob ve Le Moal

1997). Tolerans gelişmesinden sonra kişiler maddeleri öncekine oranla daha çok kullanmaya devam ederler. Daha sonra maddeyi kullanmayı aniden kestikleri durumlarda yoksunluk krizleri ile karşı karşıya kalırlar. Yoksunluk krizlerinin gelişmesindeki temel neden bağımlı kişilerde fizyolojik bağımlılık gelişmesine rağmen madde kullanımının aniden bırakılmaya çalışılmasıdır (Robinson ve Berridge 2000). Kişiler maddeden uzak kaldıklarında yoksunluk belirtilerine maruz kalmakta ve bu krizleri önlemek için maddeyi daha fazla kullanmaktadırlar.

2.2.5. Bağımlılık Belirtileri ve Tanı Kriterleri

Bağımlılık; tekrarlayan kullanımlar sonucunda herhangi bir ilaç ya da maddenin psikolojik ve fizyolojik ihtiyaç haline gelmesiyle başlayan maddeyi kullanmak için sürekli istek duyması ile devam eden maddenin alınma sıklığının giderek artması ve alınmadığı durumlarda yoksunluk krizlerinin oluşması ile karakterize olmuş bir durumdur (Evren ve Ögel 2003).

DSM-IV 1994 yılından bu yana fizyolojik ve psikolojik bağımlılık olmak üzere bağımlılığı iki farklı şekilde sınıflandırmaktadır (Güleç ve ark 2015). Madde bağımlılığının tanı kriterleri içerisinde fizyolojik bağımlılığın bulunup bulunmadığının belirtilmesini istemiş ve fizyolojik bağımlılığın tanı kriterleri içerisinde tolerans ve yoksunluk belirtilerinin varlığını kabul etmiştir (Bilici 2012). Madde bağımlılığında kullanılan tanı kriterleri DSM-IV'te aşağıdaki gibi açıklanmıştır .

- Entoksikasyonun ya da arzu edilen etkilerin sağlanabilmesi için daha fazla maddeye ihtiyaç duyulması,
- Kullanılan madde miktarının değişmemesine rağmen maddeden elde edilen etkinin daha az olması,
- Maddenin kullanılmadığı durumlarda yoksunluk belirtilerinin gözlenmesi
- Yoksunluk belirtilerinden kaçınmak için madde alımına devam edilmesi.
- Maddeler genellikle kişinin planladığı daha uzun süre boyunca ve daha yüksek miktarlarda kullanılır.
- Madde kullanımını bırakmak veya kontrol altına almak için sürekli ama başarısız çabalar vardır.

- Madde kullanımından dolayı kişilerin sosyal, mesleki, ailevi ve iş hayatlarında kopuşlar yaşanmaktadır.
- Madde kullanımı sonucunda kişide pek çok yan etki ve sağlık problemleri görülmesine rağmen içmeye devam ederler. Bu belirtilerden üçü ya da daha fazlası kişilerde gözleniyorsa bağımlılık tanısı konulabilmektedir.

2.2.6. Bağımlılık Tipleri ve Bağımlılık Yapan Maddeler ve Sınıflandırılması

Bağımlılık yapan maddeler farmakolojik profillerine, bağımlılığa eşlik eden fizyolojik ve psikolojik nitelikleri ve çeşitlerine, kötüye kullanımlarına, bağımlılığa neden olan kişisel, toplumsal ve çevreye olan zararlarının boyutuna ve bağımlılığa neden olan maddelerin spesifik gruplarına göre farklılık göstermektedir (Uzbay 2009). Bu farklılıklar nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü bağımlılık çeşitlerini kendi arasında sınıflandırmıştır. Bunlar;

Tablo 2.2.6.1: Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Tanımlanan Bağımlılık Tiplerinin Sınıflandırılması

Morfin Tipi Bağımlılık
Alkol Tipi Bağımlılık
Barbitürat Tipi Bağımlılık
Tütün Tipi Bağımlılık
Amfetamin Tipi Bağımlılık
Kokain Tipi Bağımlılık
Esrar Tipi Bağımlılık
Halüsinojen Tipi Bağımlılık
'Khat' Tipi Bağımlılık
Uçucu Solvent Tipi Bağımlılık

Dünya Sağlık Örgütü'nün bağımlılık oluşturan maddelerin sınıflandırılmasını özellikle yoksunluk krizleri esnasında ortaya çıkan belirtilerin çeşitliliği, bağımlılık gelişme hızı ve şiddeti gibi parametrelerde oluşan farklılıklara göre sınıflara ayırmıştır. Bağımlılık yapan maddeleri belirli alt başlıklara ayırarak sınıflandırmak bilimsel araştırmalar için doğru bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Kayaalp ve Uzbay 2005).

Bağımlılık yapan maddeleri kimyasal özelliklerine ve içeriklerine, vücuttaki etki mekanizmalarına, kullanım yollarına ve farmakolojik olarak diğer özelliklerine göre belirli alt gruplarda kategorize etmek gerekir (Fosnocht ve Briand 2016). Bağımlılık yapan maddeler ve grupların belirli özelliklerine göre sınıflandırılması konu hakkında bilgi sahibi olmak isteyen insanların, bağımlılıkla ilgili çalışmalar yapan araştırmacıların ya da profesyonel olmayan kişilerin konuyu daha kolay anlayabilmelerine olanak sağlamaktadır (Uzbay 2009).

Tablo 2.2.6.2: Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Sınıflandırılan Bağımlılık Yapan Maddeler

Alkol (Etil alkol)
Barbitüratlar
Benzodiazepinler
Nikotin İçeren Tütün Maddeleri
Kafein ve Metilksantinler
Psikomotor Stimulanlar- Kokain, amfetaminler, kationin (Khat)
Opioidler- Morfin, Heroin, Opium, Kodein, Levorfanol, Pentazosin, Meperidin, Fentanil, Metadon, Tramaol, 1- alfaasetilmethadol
Kannabis ve Türevleri
Esrar
Halüsinojenler – Psilosibin, Liserjik Asid Amid, Liserjik Asit Dietil Esteri (LSD), Dimetiltriptamin, İbogain, Meskalin, Harmin ve Harmalin
Uçucu Solvent (İnhalanlar) – Ksilen, Toluen, Benzen, Trikloretilen
Diğer – Ketamin, Fensiklidin, Dronabinol, Antikolinergikler (Biperidon)

Yukarıdaki tabloda bağımlılık yapan maddelerin sınıflandırması bulunmaktadır. Tabloda diğer başlığı adı altında toplanan maddeler bağımlılık yapıcı madde potansiyeli taşıyan ancak bilimsel araştırmaları halen devam eden ve diğerlerine oranla daha az kullanılan ya da tercih edilen maddelerdir (Uzbay 2009).

2.3. Alkol

Alkol sözcüğü, Fransızca bi kökten gelen ‘alcool’ kelimesinden dilimize geçmiştir. Alkolün kimyasal yapısı; alifatik hidroksil gruplarının bileşiklerini içeren türlere verilen genel bir isimdir (McGovern ve ark. 2004). Alkol kullanımı ile ilgili etimolojik kayıtlara bakıldığında alkolün tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Tarihin ilk dönemlerinde kullanılan bal likörü bilinen en eski alkollü içecek türüdür. Mitolojide bal likörü aynı zamanda ‘Tanrıların İçkisi’ olarak da adlandırılmaktadır (Hassan ve Ahmad 2021).

2.3.1. Alkolün Tanımı ve Türleri

Alkol yapımında kullanılan etil alkol (etanol) tütün ve kafeinden sonra dünyada en çok kötüye kullanılan psikostimulandır. Alkollü içeceklerin ilk kullanımıyla ilgili net bir tarih bulunmamaktadır ancak meyvelerin ve tahıl ürünlerinin fermente edilmesiyle birlikte kullanıma başlandığı bilinmektedir. Aynı zamanda alkolün tarihte kullanılan ilk psikostimulan ajan olduğu varsayılmaktadır. Etanolün kullanılmaya başlanmasının çok eskilere dayanması alkol bağımlılığının bilinen ilk bağımlılık çeşidi olabileceği düşünülmektedir (Özyazıcı 2017). Etanol tıbbi açıdan antiseptik olarak kullanılması haricinde ilaç olarak çok bir önemi yoktur. Fakat alkollü içecekler şeklinde alınması sebebiyle bağımlıların sık kullandıkları bir maddeye dönüşmektedir. Aynı zamanda alkolizm olarak adlandırılan alkol bağımlılığı, bağımlı kişiler ve çevreleri üzerinde oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (Doğan 2020).

Alkol; mono alkol ve poli alkol olarak 2’ye ayrılmaktadır. Mono alkol kendi içerisinde 3 gruba ayrılmaktadır. Poli alkolün ise 2 tane alt grubu bulunmaktadır. Bunlar;

Tablo 2.3.1.1.: Alkol Grupları

1.Mono Alkol	2.Poli Alkol
1.1.Metil Alkol	2.1.Etilen Alkol
1.2.Etil Alkol	2.2.Gliserin
1.3.Propil Alkol	

En çok kullanılan ve en çok üretimi yapılan alkol grubu mono alkollerdir. İçecek olarak tüketilen tek alkol mono alkol grubundan etil alkol yani etanoldür (Doğan 2020).

2.3.2. Etil Alkolün Kimyasal ve Farmakolojik Özellikleri

Etil alkolün (Etanol) kimyasal formülü C_2H_5OH şeklindedir. Yoğunluğu 789 kg/m^3 kadardır. Etil alkolün erime noktası $-114,1^\circ\text{C}$ iken kaynama noktası ise $78,37^\circ\text{C}$ 'dir. Molar kütlesi $46,077 \text{ g/mol}$, buhar basıncı ise $5,95 \text{ kPa}$ 'dır. Etil alkol fiziksel olarak renksiz, şeffaf ve yanıcı bir yapıya sahiptir (Dasgupta 2015).

Etil alkol vücuda alındığında %20'si midede, %80'i ise ince bağırsaklarda emilir ve dolaşıma katılır. Bu nedenle etil alkolden en çok etkilenen organların başında mide ve ince bağırsak gelmektedir. Alkol alındıktan sonra vücutta depo edilmemektedir. Emildikten sonra dolaşıma katılmaktadır. Alkolün dolaşıma katıldıktan sonra hücrelere, dokulara ve organlara dağılmaktadır (Heier ve ark. 2016). Yapılan bir çalışma sonucunda alkolün dolaşıma katılma süresinin cinsiyete göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Çalışmaya göre; erkeklerde 57 dakikada, kadınlarda ise 42 dakikada alkol dolaşıma katılmaktadır. Alkolün tüketim şeklinde emilim süresini ve dolaşımı katılma süresini etkilediği bilinmektedir (Marshall ve ark. 1983). Dolaşıma katılan alkolün %80'i alkol dehidrogenaz (ADH) ile %20'si ise karaciğerdeki mikrozomal sistem aracılığıyla dönüştürülmektedir. ADH ile alkol asetaldehite dönüşür. Asetaldehitin bir kısmı asetata bir diğer kısmı ise asetil koenzim- A^{19} 'a dönüşür. Asetatın son ürünü karbondioksit (CO_2) ve su'dur. Asetil koenzim- A^{19} 'un ise son ürünü yağ asitidir. Asetaldehit vücutta tüm hücrelerde oksidatif strese neden olmaktadır. Bu durum homeostazı olumsuz yönde etkilemektedir (Kumbasar 1990; Coşkun ve Altıntoprak 1999).

2.4. Alkol Bağımlılığı

2.4.1. Alkol Bağımlılığı Tanımı

Alkol kullanım bozukluğu ya da alkol bağımlılığı; tekrarlayan ve sürekli alkol alınmasında, bireylerin alkol kullanımını davranışında kontrolü kaybettiği durumlarda, sürekli aşırma dürtüsü ve yoksunluk krizleri ile seyreden bir hastalık ve psikiyatrik bir bozukluktur. Alkol bağımlılığının gelişmesinde çevresel etmenler, genetik faktörler ve psikososyal faktörlerin hepsi etkilidir (Michalak ve Biala 2016). Alkol bağımlılığı ve

kullanım bozukluğuna bağlı olarak gelişen akut ve kronik pek çok hastalık bulunmaktadır. Sonuçta alkol kullanımı sonucunda alkole bağlı olarak direk gelişen ya da alkol kullanımı sonucunda oluşan komplikasyonlar nedeniyle dolaylı olarak gelişen hastalıklar nedeniyle bireylerin işlevselliği ve homeostazı tamamen bozulmaktadır (Eşel ve Dinç 2017).

Alkol kullanım esnasında makul olan içme miktarlarının kadın ve erkekte ne kadar olduğu ve riskli alkol kullanım miktarları dünya sağlık örgütünün (WHO) çeşitli kılavuzları aracılığıyla tanımlanmıştır (Knott ve ark. 2015). Ayrıca The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tarafından belirlenen makul içme miktarının sınırlanması ve gerekli önerileri; düzenli, ara sıra ve gebeler olmak üzere 3 ayrı gruba ayırarak belirlemiştir ve haftalık olarak 14 üniteden daha fazla alkol kullanımının sağlık yönünden tehlikeli olacağı için tüketilmemesini tavsiye etmiştir (NICE 2011; EUFAS 2015).

WHO'nün alkol tüketiminde belirlediği sınır ise günlük 7 gr şeklindedir ve üzerinde tüketimin riskli olduğunu savunmaktadır (WHO 2018).

Tablo 2.4.1.1.: Dünya Sağlık Örgütünün Kronik ve Akut Problemler Ortaya Çıkmasıyla İlgili Günlük Kullanım Miktarları (NICE 2011).

Risk Düzeyi	Günlük kullanım miktarı (gr/gün)	
Akut Sorunlar	Erkek	Kadın
Düşük Risk	1- 40	1-20
Orta Risk	41- 60	21- 40
Yüksek Risk	61- 100	41- 60
Çok Yüksek Risk	>101	>61
Kronik Sorunlar	Erkek	Kadın
Düşük Risk	1- 40	1- 20
Orta Risk	41- 60	21- 40
Yüksek Risk	>61	>41

2017 yılında IHME (ABD Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Merkezi) tarafından yayınlanan küresel hastalık raporuna göre yılda yaklaşık 2,8 milyon insan

alkol bağımlılığı ve kullanım bozuklukları nedeniyle ölmektedir. Yine aynı raporun Türkiye verilerinde ise sayı 5795 olduğu görülmektedir (Bakar ve ark. 2013).

Alkol bağımlılığı ve kullanım bozuklukları gençler arasında da yaygınlaşmaktadır. 2012 yılında gençlik ve spor bakanlığının yaptığı bir anket çalışmasında 15- 29 yaş arasındaki 10174 katılımcıya sordukları ‘Alkol kullanıyor musunuz?’ sorusuna %21,7 kişi ‘Evet’ cevabını vermiştir. Çalışma sonucunda erkek cinsiyetin, bekar olmanın ve eğitim seviyesinin yüksek olmasının alkol bağımlılığı ve kullanım bozukluklarında risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bir başka çalışma sonucunda ise üniversite öğrencilerinin alkol kullanım bozukluğu oranı %46,3 olarak bulunmuştur (GSB 2012).

Tüm bu verilerin sonucunda alkol bağımlılığı ve kullanım bozukluğu küresel olarak önemli bir problem olarak kabul edilmektedir.

2.4.2. Alkol Bağımlılığı ve Etiyolojisi

Alkol kullanım bozukluğu ve bağımlılığının nedenleri kesin olarak bilinmemektedir fakat bugüne dek yapılan çalışmalardan elde edilen veriler bize bazı nedenleri öne sürmektedir. Alkol bağımlılığının etyolojisi tek bir sebepten ziyade pek çok etkenin bir araya gelmesiyle oluşan kümülatif etki söz konusudur.

2.4.2.1. Alkol Bağımlılığı ve Biyolojik Nedenler

Alkol bağımlılığı ile ilgili yapılan biyolojik çalışmalar sonucunda kalıtsal faktörlerin bağımlılık gelişmesinde etkisinin olduğu ortaya koyulmuştur. Alkol bağımlılıklarının aile öykülerine bakıldığında alkol kullanım bozukluğu ve alkol bağımlılığı problemleri normal ailelere kıyasla 4-5 kat daha fazladır (Cloninger ve ark. 1981). Yapılan bir çalışma sonucunda tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerine ya da ikiz olmayan diğer kardeşlerle oranla alkol bağımlılığı için daha yüksek eş-hastalanma oranları göstermişlerdir, bu oran %69’a kıyasla %39 şeklindedir (Cloninger 1987).

Alkol bağımlılarında yapılan genom- çaplı ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) alkol bağımlılığı ile ilişkili pek çok gen keşfedilmiştir (ADH4, ADH5, ADH1B, ADH1C, ALDH2). Yine aynı yöntemle yapılan bir genom araştırması sonucunda 1. ve 7. kromozomda bağımlılıkla ilişkili bağlantılar bulunmuştur. Afro-Amerikan insanlarda yapılan bir araştırmada 10. kromozomda bağımlılıkla

ilişkilendirilen bir bölge keşfedilmiştir (Goodwin 1985). Bu bölgede aynı zamanda 5HT7 reseptörü ve sinaptik veziküler amin taşıyıcı gibi alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilen ve bu molekülleri kodlayan genleri içermektedir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada ise ADH1C polimorfizmleri inceleyen bir araştırmada ADH1C polimorfizmlerinin bağımlılıkla bir ilgisi olduğu bulunmuştur (Cotton 1979).

Serotonerjik, GABAerjik, dopaminerjik ve opioderjik genlerin yanı sıra son zamanlarda ADH ve ALDH genler üzerinde de yoğunlaşmaktadır. 5HTTPLR bölgesinde (serotonin taşıyan proteinin promotor bölgesi) görülen bir polimorfizmin bağımlı olmak potansiyelini %20 oranında artırdığı bulunmuştur (Feinn ve ark. 2005). Aynı zamanda bu bölgenin gen bölgesinde kısa allel görülmüştür. Bu bölgede kısa allel olan kişilerde daha erken başlangıçlı alkol bağımlılığı ve alkol kullanım bozuklukları ve alt tipleri ve psikiyatrik komorbiditeye yatkınlık olduğu gösterilmiştir (Feinn ve ark. 2005). Yoksunluğun ilk dönemlerinde GABA-A reseptörlerinin down-regüle olduğunu gösteren nörogörüntüleme araştırmaları da dahil pek çok kanıt vardır. GABA-A reseptörleri alkol bağımlılığında ve alkol etkilerine aracılık etmede rol oynamaktadır. GABA-A reseptörlerinin a2 reseptör alt tipi geninin alkol bağımlılığı patogeneğinde rol aldığı veriler ve çalışmalar bulunmaktadır (Abi-Dargham ve ark. 1998).

Bazı araştırmalar sonucunda alkol bağımlılığının ve kullanım bozukluklarının çocuklarının, çocukluk çağında diğer çocuklara göre hiperaktif oldukları bildirilmiştir. Aynı zamanda bu çocukların, alkol kullanmaya başlamazken bile duygularını denetleme ve kontrol altında tutmada, bellek ve hafıza işlevlerinde, planlama, konuşma ve hareket etmede ve algısal işlevlerde kontrol grubuna oranla daha fazla eksik oldukları gözlenmiştir (Miller ve Fine 1993). Yine yapılan bir propektif gözlem çalışması sonucunda 11 yaşından yüksek çocukların 'yenilik arama' ve 'zararlı maddelerden kaçınma' puanlarının erken yaşta alkol kullanmaya başlamanın en önemli belirteçlerinden olduğu gösterilmiştir ve bu bireylerin alkol bağımlılığı riskinin kontrol grubuna oranla 20 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Cloninger ve ark. 1988).

2.4.2.2. Alkol Bağımlılığı ve Psikososyal Nedenler

Çevresel nedenler, kişisel problemler ve ailesel sorunların hepsi strese neden olan faktörler arasında yer almaktadır. Stres etkenleri alkol alımında artışa neden

olabilir ayrıca stres altındaki bireylerin bağımlı olma potansiyelleri daha fazladır. Kişiler kimi zaman stres altındayken alkolü hızlı bir yatıştırıcı ya da strese neden olan faktörü unutturucu bir madde olarak kullanabilirler (Schuckit 1998). Stres bozuklukları, anksiyete, depresif bozukluklar ve kimi psikiyatrik hastalıkların başlangıç dönemlerinde bir sakinleştirici, yatıştırıcı ya da ilaç olarak görülüp kullanılmaya başlanan alkol alımı sonraları bağımlılıkla ya da kullanım bozuklukları ile sonuçlanabilir (Fowler 2006).

Çeşitli araştırmalar sonucunda alkol bağımlı bireylerin kişisel özellikleri; antisosyal kişilik özellikleri, bencil, zayıf benlikli, engellemeye dayanma eşiği düşük, özgüven problemleri olan kişiler oldukları bildirilmiştir. Ayrıca refah düzeyi yüksek, sosyoekonomik durumu iyi olan kişilerin bağımlı olma riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Uğurlu ve ark. 2012).

2.5. Alkol Bağımlılığı Belirtileri ve Tanısı

Alkol bağımlılığında görülen belirtiler; başlangıç döneminde görülen ve ileri evrelerde görülen belirtiler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bağımlılığın başlangıç dönemindeki belirtiler hafif ve minimal olarak seyrederken ileri dönemdeki belirtiler daha şiddetli olmaktadır. Başlangıç döneminde geveleyerek konuşma, özgüvende artış, motor koordinasyon bozuklukları ve öfori gibi belirtiler gözlenmektedir. Bazı kişilerde içe kapanma ve donuklaşma hali gözlenirken bazılarında dışa dönüklükte artış ve yükselmeler gözlenebilmektedir (Harper ve Matsumoto 2005). Daha yüksek ve toksik dozlarda alkol kullanımında duydurum labilleşebilmekte ve hem öfori hem de melankoli, agregasyon hali ve teslimiyetçilik gibi zıt duydurum halleri art arda görülebilmektedir. Kişiler bağımlılık dönemlerinde motor performanslarında ve duydusal ayırma yapma yetileri azalmasına rağmen kişiler bunun farkında değildirler. Bu yüzden ki alkolün şiddetle olan ilişkisi açık bir şekilde anlaşılmaktadır. Alkolün bir diğer etkisi ise antidepresanlar, benzodiazepinler, opioidler ve antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında önemli santral sinir sistemi problemlerine neden olabilmesidir (Kil'diushov ve ark. 2007). Kan alkol seviyesi ve gözlenen klinik belirtiler aşağıdaki tabloda detaylı bir şekilde verilmiştir:

Tablo 2.5.1.: Kan alkol seviyesi ve gözlenen klinik belirtiler

Kandaki alkol seviyesi	Gözlenen klinik belirtiler
20-30 mg/dl	Motor koordinasyonda bozulma, düşünme ve karar verme becerisinin bozulması
30- 80 mg/dl	Motor koordinasyon problemlerindeki artış
80- 200 mg/dl	Duygudurumun bozulması
200- 300 mg/dl	Bellek- hafıza işlevlerinin bozulması, dizartri
300- 400 mg/dl	Stupor, Nistagmus, Konfüzyon
400- 500 mg/dl	Koma hali
>500 mg/dl	Solunum ve dolaşım işlevlerinin bozulması, Ölüm

Alkolün ilk dönemdeki etkilerinin yanı sıra sürekli kullanımı sonucunda beyinde kalıcı hasarlara sebep olabilmektedir.

DSM-IV'te ve ICD-11'da hastalıklara yönelik kategorisel yaklaşımın yerine boyutsal yaklaşım tercih edilmiştir. Özellikle bağımlılık konusunda erken tanı ve değerlendirme imkanının olması için yeni bir yaklaşım tercih edilmiştir. ICD-11'in yaptığı alkol bağımlılığı tanımına göre; 'Alkol bağımlılığı sürekli ve tekrar tekrar alkol kullanımı sonucunda oluşan bir bozukluktur.' (Uzbay 2009).

Kişinin öz kontrol mekanizmasının bozulması, hayatındaki önceliklerinin değişmesi ve diğer aktivitelere kıyasla alkole öncelik vermesi, zararlı ve olumsuz bütün yan etkilerine rağmen kullanımına ısrarla devam edilmesi ile karakterize olmuş bir hastalıktır (Dervaux ve Laqueille 2018). Alkol bağımlılığının; alkol kullanımının etkilerine karşı tolerans, kullanımının durdurulması ya da azaltılmasından kaynaklanan yoksunluk belirtilerini engellemek ya da hafifletmek amacıyla tekrar alkol kullanımı yada benzer farmakolojik kimyasallarında kullanılmaya başlanması gibi özellikleri de bulunmaktadır. Alkol bağımlılığı belirtileri genelde en az 12 aylık bir zaman dilimi süresince belirgindir. Eğer alkol tüketilmesi en az 1 aylık zaman dilimi boyunca (hemen hemen her gün kullanımında) devam ediyorsa bağımlılık tanısı konulabilmektedir (Grekin ve Sher 2006).

2.6. Alkol Bağımlılığı Tedavisi ve Terapi Yöntemleri

Alkol bağımlılığında kullanılan tedavi yöntemleri bağımlı kişinin tıbbi ve psikolojik değerlendirmesine göre karar verilmektedir. Alkol bağımlılığında tedaviden

önce alkol yoksunluk detoksifikasyonu yapılmaktadır ve kişi klinik açıdan izlenmelidir (Çalışkan 2009). Daha önce yoksunluk nöbetleri geçiren ya da delirium öyküsü olan, günlük kullanım miktarının çok üzerinde alkol kullanan ya da ayakta tedavi yöntemlerinden fayda görmemiş olanlar; çoklu madde kullanımından kaynaklı yoksunluk semptomları görülen ya da çoklu madde kullanımları veya komorbid hem tıbbi hem de psikiyatrik hastalıkları olan bağımlı kişiler risk altında kabul edildiklerinden dolayı yatarak tedavi edilmeleri uygun görülmektedir. Yatışlı tedavi yöntemleri ise şunlardır; intoksikasyon tedavisi ve yoksunluk belirtileri tedavisi şeklindedir (Çalışkan 2009).

Benzodiazepinlerle yapılan detoksifikasyon tedavi yönteminde belirli bir protokol bulunmamaktadır. Sıklıkla diazepam, klordiazepoksit, oksazepam ve lorazepam kullanılmaktadır. Yoksunluk semptomlarının şiddetli görüldüğü vakalarda benzodiazepin tedavisinin süresi 10 güne kadar çıkabilmektedir (Çalışkan 2009).

Disülfiram, akamprosot ve naltrekson, naltrekson opioid antagonistidir. Opioid reseptör ile ilişkili ödüllendirici ve öfori etkiler, alkolün uyardığı dopamin salınımını azaltmaktadır (Arıkan 2005). Disülfiramın etki mekanizması etil alkol kullanımı sonucu vücutta yıkılmasında etkili olan aldehit dehidrogenazı inhibe etmektedir. Böylelikle vücutta asetaldehit birikimi olmaktadır (Kenna ve ark. 2004). Disülfiram tedavisi boyunca kişiler alkolün tüm formlarından uzak durmalıdırlar (Arıkan 2005).

2.7. Akamprosot

Alkol bağımlılığında kullanılan farmakolojik tedavi yöntemlerinden biridir. Kullanımı ile ilgili onayı 2004 yılında FDA tarafından almıştır. Akamprosot alkol bağımlılığı tedavisinde alkol kullanılan gün sayısını azaltmakta ve tekrarlayan relapsları önlemektedir (Arıkan 2004; Çalışkan 2009).

2.7.1. Akamprosotun Farmokolojik Özellikleri

Nörofarmakolojik olarak etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak beyinde glutamat reseptörlerini etkilediği ortaya koymuştur. Yapılan deneysel araştırmalar sonucunda beyindeki eksitatör mekanizma olduğu bilinen glutamat reseptörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Glutamat reseptörlerinden biri olan NMDA (N- metil D-aspartat) reseptörlerini antagonize ederek postsinaptik aktivitelerde azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Çalışkan 2009). Yine bu

reseptörleri antagonize ederek nörotransmisyonunu artırmaktadır. Bu etkisi sayesinde akamprosatin nöroprotektif etkileri olduğu bulunmuştur. Alkol yoksunluğu döneminde kullanılan akamprosatin glutamat reseptörlerini antagonize etmesiyle meydana gelen nöronal eksitabiliteyi azalttığı ve nucleus akumbensteki dopamin düzeyine etki ettiği de ayrıca kanıtlanmıştır. Akamprosatin bir diğer etkisi ise kalsiyumun hücre içerisine olan iyon akışını azaltmasıdır (Kenna ve ark. 2004).

Akamprosatin ticari ismi Campral'dir. Piyasada 333 mg'lık tabletler halinde bulunmaktadır. Tedaviye başlayan doktor aracılığıyla kişi için gerekli doz aralığı belirlenmektedir. Akamprosatin karaciğerden metabolizma olmaktadır. Vücuttan böbrekler aracılığıyla atılımı gerçekleştirilmektedir. Özellikle böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda kullanımı kontrendikedir (Çalışkan 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Protokolü

Çalışma; Necmettin Erbakan Üniversitesi bünyesinde KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen deney hayvanları kullanılarak, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Fizyoloji Laboratuvarları'nda bulunan İzole Organ Banyosu sistemleri kullanılarak yapıldı. Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 2021-007 no'lu kararı ile onaylanarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi (BAP) birimi tarafından 211354001 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Deneyin uygulama aşamasında, erişkin 300-350 gram ağırlığında Wistar Albino cinsi dişi sıçanlardan rasgele 4 grup oluşturularak toplam 32 hayvan kullanılmıştır. Sıçanların bakım ve beslenmesi Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından yapılmıştır. Hayvanların barındırıldığı kafesler sıçanların rahatça hareket edebilecekleri, yem ve su kaplarının bulunduğu ve hayvanların yiyeceklere erişiminin kolay olduğu bir ortamdır. Sıçanlara yiyecekleri ve içecekleri ad-libitum olarak verilmiştir. Deney hayvanları omnivor tipi hayvanlar olduklarından kullanılan yem çeşidi hem bitkisel hem de hayvansal kaynaklı standart (pellet) yemi'dir. Pellet yemi içerisinde;

- Mısır
- Tam yağlı soya
- Yonca unu
- Buğday kepeği
- Arpa
- Soya fasulyesi küspesi
- Dcp
- Kolin klorid
- Pelet bağlayıcı
- Kanat minerali
- Toksin bağlayıcı mineral
- Methionine
- E vitamini

- Na (%0.05)
- Ca (%0.87)
- P (%0.98)
- Ham proteini (%24.00)
- Lysine (%1.32)
- Methionine (%0.44)
- Ham selüloz (%5.50)
- Ham kül (%6.48)
- Ham yağ (%3.75) bulunmaktadır.

Deney süresi boyunca uygulamalar her gün saat 08.00-12.00 arasında düzenli bir şekilde yapılmıştır. Hayvanların kafes temizliği haftalık olarak yapıp, altlık olarak talaş kullanılmaktadır. Hayvanlar standart laboratuvar koşullar altında $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ ve 12 saat aydınlık- 12 saat karanlık, bağıl nem oranı sabit olup %50 olacak şekilde, havalandırma 15 kere/saat %100 temiz hava olacak şekilde yapılmıştır.

3.2. Alkol Bağımlılığı Oluşturma Süreci ve Yoksunluk Belirtilerinin Değerlendirilmesi

Kontrol Grubu (n=8): Hayvanlara 21 günlük bir süre boyunca 10 mg/kg Serum Fizyolojik (%0.9 NaCl Çözeltisi) intragastrik sonda (oral gavaj) yardımıyla verilmiştir. 21. Günün sonunda sabah 08.00'da son defa serum fizyolojik uygulaması oral gavaj yoluyla gerçekleştirilmiştir. Daha sonra hayvanların sıralı bir biçimde alkol bağımlılığı ve yoksunluk davranışları gözlenmiştir. Bu gözlemler, serum fizyolojik uygulamasından sonra geçen ilk yarım saatte, 2 saat sonrasında, 4 saat sonrasında ve 6 saat sonrasında olmak üzere toplam 4 kez 20'şer dakikalık sürelerde gerçekleşmiştir. Gözlemler hem video kayıt yöntemiyle hem de manuel olarak skorlanmıştır.

Alkol Grubu (n=8): Hayvanlara 21 günlük bir süre boyunca etanol 10 mg/kg/g intragastrik sonda (oral gavaj) yardımıyla verilmiştir. 21. Günün sonunda sabah 08.00'de son defa etanol (10 mg/kg/g) uygulaması oral gavaj yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Daha sonra hayvanların sıralı biçimde alkol bağımlılık ve yoksunluk davranışları gözlenmiştir. Bu gözlemler, etanol uygulamasından sonra geçen ilk yarım saatte, 2 saat sonrasında, 4 saat sonrasında ve 6 saat sonrasında olmak üzere toplam 4 kez 20'şer dakikalık sürelerde gerçekleşmiştir. Gözlemler hem video kayıt yöntemiyle hem de manuel olarak skorlanmıştır.

Akamprosot Grubu (n=8): Hayvanlara 21 günlük bir süre boyunca akamprosot (SIGMA- Aldric) 200 mg/kg/g dozunda verildi. Uygun doz (200 mg/kg/g) intragastrik sonda (oral gavaj) yardımıyla verildi. 21. Günün sonunda sabah 08.00'de son defa akamprosot (200 mg/kg/g) uygulaması oral gavaj yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Daha sonra hayvanlar sıralı bir biçimde bağımlılık ve yoksunluk davranışları gözlemlenmiştir. Bu gözlemler akamprosot uygulamasından sonra geçen ilk yarım saatte, 2 saat sonrasında, 4 saat sonrasında ve 6 saat sonrasında olmak üzere toplam 4 kez 20'şer dakikalık sürelerde gerçekleştirilmiştir. Gözlemler hem video kayıt yöntemiyle hem de manuel olarak skorlanmıştır.

Resim 3.2.1: Oral Gavaj Yöntemi



Alkol + Akamprosot Grubu (n=8): Hayvanlara 21 günlük bir süre boyunca hem etanol 10 mg/kg/g dozunda hem de akamprosot (SIGMA- Aldric) 200 mg/kg/g dozunda intragastrik sonda (oral gavaj) yardımıyla uygulanmıştır. Alkol ve akamprosot karıştırıldığında birbiri ile tepkimeye girmemektedir. 21. Günün sonunda sabah 08.00'de son defa etanol (10 mg/kg/g) ve akamprosot (200 mg/kg/g) uygulaması oral gavaj yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Daha sonra hayvanlar sıralı bir biçimde bağımlılık ve yoksunluk davranış skorlaması gerçekleştirilmiştir. Bu gözlemler, etanol ve akamprosot uygulamasından sonra geçen ilk yarım saatte, 2 saat sonrasında, 4 saat sonrasında ve 6 saat sonrasında olmak üzere toplam 4 kez 20'şer dakikalık sürelerde gerçekleştirilmiştir. Gözlemler video kayıt yöntemiyle ve manuel olarak skorlanmıştır.

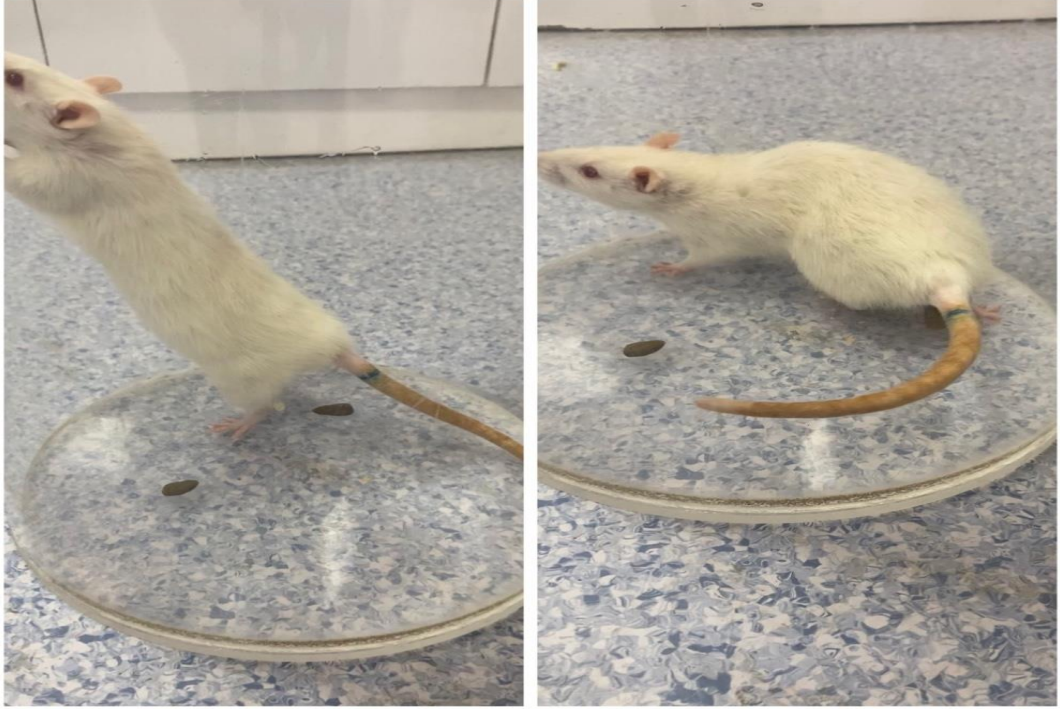


Resim 3.2.2.: Pleksiglas silindir gözlem kafesinde deney hayvanlarının gözlemlenmesi

Hayvanların ağırlıkları deneyin ilk aşamasında uygulamaya geçmeden hemen önce, deney başladıktan 10 gün sonra ve deneyin 20. Gününde sırası ile tartılmışlardır. Hayvanların ağırlık düzeylerinde artma ve azalmaların alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Bununla ilgili veriler aşağıda bulgular bölümünde yer verilmiştir.

Hayvanların alkol bağımlılık ve yoksunluk belirtilerinin değerlendirilmesi deneyin 21. Günün sonunda hem manuel olarak skorlanmış hem de video kayıt sistemi yardımıyla kayıt altına alınmıştır. Alkol uygulaması sonrası hayvanlar 25 cm çapında ve 65 cm yükseklikteki pleksiglas cam şeffaf silindir şeklindeki kafeslere alınmış ve 20’şer dakika boyunca sırası ile gözlemlenmiştir. Bu işlem alkol uygulaması sonrasında geçen ilk 30 dakikada, 2 saat sonrasında, 4 saat sonrasında ve 6 saat sonrasında olmak üzere toplam 4 kez gerçekleşmiştir. Alkol bağımlılığı ve yoksunluk belirtilerini skorlamak için 1995 yılında İ. Tayfun Uzbay ve S. Oğuz Kayaalp tarafından hazırlanmış ve halen yaygın bir biçimde kullanımına devam edilen Etanol Yoksunluk Semptomları (EWS) skalasıdır.

Resim 3.2.3.: Pleksiglas silindir gözlem kafesindeki deney hayvanlarının şahlanma ve anormal postür davranışları



Gözlem süresince takip edilen sıçanların alkol yoksunluk skorlama işlemleri, sıçanlarda gözlemlenen belirtiler ışığında aşağıdaki tabloda da belirtilen skorlamalardan uygun olanı (-, +, ++, +++) işaretlenecektir. Skorların anlamları ise şu şekildedir:

(-): alkol yoksunluk semptomlarından hiçbirinin gözlemlenmediği anlamına gelir.

(+): Hafif şiddette alkol yoksunluk semptomu gözlemlendiği anlamına gelmektedir.

(++): Orta şiddette alkol yoksunluk belirtisi gözlemlendiği anlamına gelmektedir.

(+++): Yüksek şiddette alkol yoksunluk belirtisi gözlemlendiği anlamına gelmektedir.

Tablo 3.2.1.: Alkol Yoksunluk Semptomları (EWS) Tablosu

Alkol uygulamasından sonra yapılan gözlem aralıkları				
	30 dk sonra	2 saat sonra	4 saat sonra	6 saat sonra
Anormal Yürüyüş	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)
Anormal Postür	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)
İrritasyon Hali	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)
Kas-kuyruk rijiditesi	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)
Artan Sterotipik aktivite	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)
Genel Tremor	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)
Islak Köpek silkelenmesi	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)
Katatoni	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)
Spontan Nöbet	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)
Toplam Yoksunluk belirtileri şiddeti	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)	(-,+,++,+++)

3.3.İzole Organ Banyosu Sistemi ve Dokuların Asılması

Çalışmada kullanılan bu sistemin amacı vücuttan izole edilen dokuların sistemin organ banyosu kısımlarına asılarak fizyolojik solüsyon içerisinde yaşatmaktır. Dokuların kasılma ve gevşeme yanıtlarının kayıt ünitesi yardımıyla ölçülmesi ve kayıt altına alınması ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesidir. İzole organ banyosunun üniteleri şunlardır:

- Organ banyosu
- O2 ve CO2 karışım tüpü
- Termostatlı dolaşım pompası
- Amplifikatör ve Kayıt Ünitesi'dir.

Resim 3.3.1.: İzole Organ Banyosu Sistemi

1.Organ Banyosu:

Çift çeperi bulunan aynı zamanda 4 tane hazneye sahip olan bu sistemin (MAY IOBS 99 ISOLATED TISSUE BATH STAND SET) bütün haznelerinin dış çeperleri termosirkülatörlerde (MAY WBC 3044- PR HEATING CIRCULATOR) ısıtılmış olan su ile sirküle olabilmektedir. Bu suyun ısıtılmasında ve sirküle olmasındaki amaç hazne içerisindeki Krebs- Henseleit solüsyonunun uygun bir sıcaklıkta tutmaktır.

Resim 3.3.1.: İzole Organ Banyosu Sistemi



Deney hayvanlarından alınmış olan atriyum şeritlere ayrılarak bir ucu hazne içerisinde bulunan diğer ucu haznenin dışında olan iki çengele ipek iplik yardımıyla bağlanarak asılmıştır.

Resim 3.3.2.: Deney hayvanından alınan kalp ve atriyum dokusu



2.O2 ve CO2 Karışım Tüpü:

Organ banyosu haznesi içerisindeki Krebs-Henseleit çözeltisini havalandırmak için kullanılan içeriğinde %95 O2 ve %5 CO2 kullanılan düzenektir.

3.Termostatlı Dolaşım Pompası

İzole organ banyosundaki çift çeperli haznenin içerisindeki distile suyun düzenli bir şekilde sirküle olması sayesinde istenilen sıcaklıkta kalmasına yardımcı olan düzenektir.

4.Amplifikatör

Transduser sayesinde elde edilen elektriksel sinyallerin amplifiye edilmesiyle genlik parametrelerini data analiz sistemine aktaran bu sayede kayıt sistemine iletilen elektronik bir devre sistemidir.

5.Kayıt Ünitesi

Amplifikatör sayesinde kayıt sistemine aktarılan verilerin kullanılan yazılım programı ve bilgisayardan oluşmaktadır.

Kayıt sisteminde kalpten alınan atriyum şeritlerinin organ banyosundaki kasılma ve genlik parametrelerini eş zamanlı olarak kaydedilmektedir.

3.4.Krebs-Henseleit Solüsyonu ve Hazırlanması

Canlının in vivo ortamdaki fizyolojik koşullarının in vitro ortamda da belirli bir düzeyde devam edebilirliğini sağlayan bir çözeltilidir. İçeriğindeki itibariyle in vitro ortamdaki atriyumun kasılabilme seviyesini optimal koşullarda sürdürülmesi sağlamaktadır. Bidistile, de-iyonize su kullanılarak her gün düzenli olarak hazırlanan Krebs solüsyonunun pH'ı 7.4 olacak şekilde ayarlanmıştır. Solüsyon içerisindeki iyon konsantrasyonları hazırlanırken hassas terazi kullanılmış olup, solüsyonun tamamen homojenize olması için düzenli olarak karıştırılmıştır.

Tablo 3.4.1.: Krebs-Henseleit Solüsyonu İçerik Tablosu

Krebs- Henseleit Solüsyonu ve İçeriği	
NaCl	118 mM/L
KCl	4,7 mM/L
MgSO₄	1,2 mM/L
Glukoz	11,5 mM/L
CaCl₂	2,4 mM/L
KH₂PO₄	1,18 mM/L
NaHCO₃	15,8 mM/L
EDTA	0,0016 mM/L

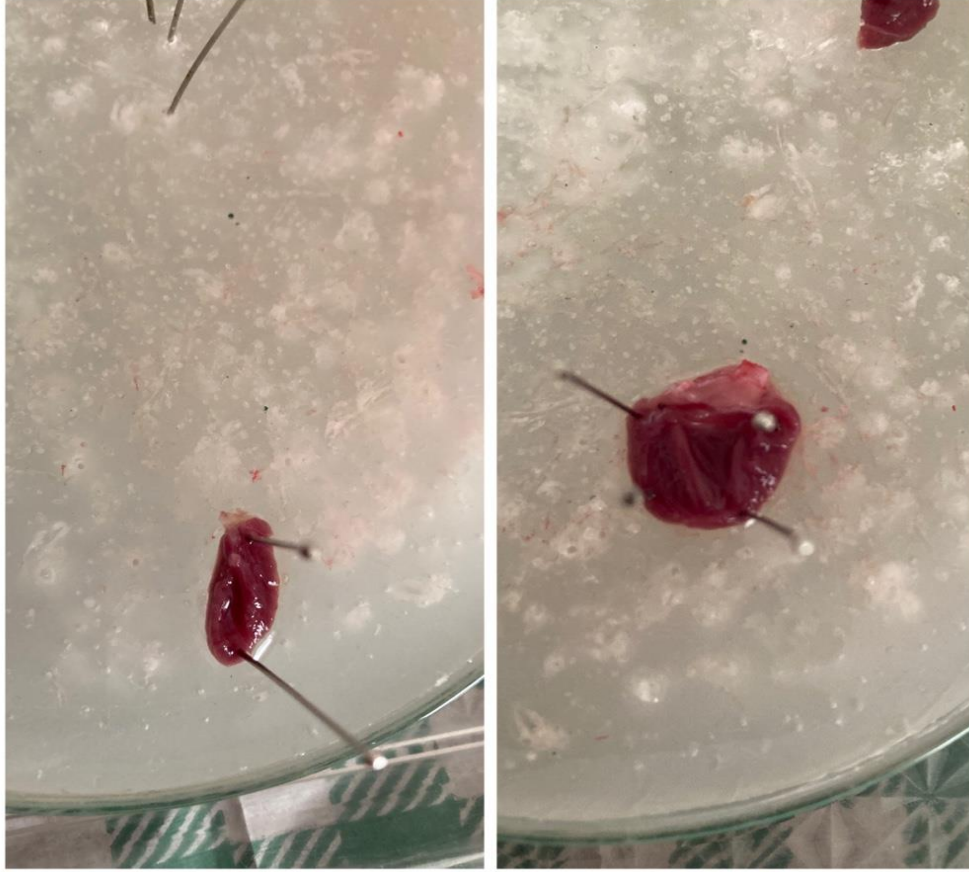
3.5.Atriyum Şeritlerinin İzole Organ Banyosuna Asılması

Deney gruplarındaki hayvanların tamamından atriyumların alınması işlemi sabah 08.00-10.00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir. Hayvanlara anestezi olarak ketamin hidroklorür (50 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) karışımı intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır. Hayvanların anestezi etkisi altına girdiğinden emin olunduktan sonra servikal dislokasyon işlemi uygulanmıştır. Daha sonra hayvanlardan alınan kalp dokusu krebs çözeltisi içerisine koyulmuştur. İzole organ banyosuna alınmadan önce kalpteki doku ve kan artıkları tamamen temizlenmiş ve sonrasında atriyumlardan alınan 3-4 milimetrelık kesitler sıcaklığı 37°C olan sürekli gazlandırılmış (%95 O₂ ve %5 CO₂) içerisinde krebs çözeltisi bulunan izole organ banyosundaki haznelerin içerisinde bulunan alt ve üst çengellere yerleştirilmiştir. Gerim 2 g olarak ayarlanmıştır. Atriyum kesitlerindeki izometrik gerimler transduser ile kaydedilmiştir.

Kaydedilen bu veriler kayıt ünitesindeki bilgisayarda bulunan ilgili programda düzenli bir şekilde gözlemlenmiştir. Asılmış olan her bir atriyum dokusu 75 dakika boyunca izlenmiş olup 15 dakikalık periyotlarla krebs çözeltisi yenilenmiş ve her 15 dakikada bir kasılma verileri kayıt altına alınmıştır. Doku asılmasından sonraki ilk 30 dakika dokuların spontan kasılmaları gözlenmiş ve anestetik ajanların etkisinin azalması beklenmiştir. Geçen 30 dakikadan sonra kasılmalar 0,001 M adrenalin çözeltisiyle indüklenmiştir. Adrenalinden sonra kasılmalar 30 dakika boyunca 15 dakikalık

periyotlarla veriler kayıt altına alınmıştır. Adrenalin verilmesinden 30 dakika sonrasında krebs çözeltisi tekrar yenilenmiştir. Sonrasında 10^{-6} M asetilkolin (Ach) verilmiş ve atriyum kasılmaları 30 dakika daha gözlenmeye devam edilmiştir.

Resim 3.5.1.: Atriyumdan alınan kesit



3.6.İstatiksel Metod

Atriyumdan alınan kesitlerin adrenalin ve asetikolin uygulamalarıyla elde edilen kasılma ve gevşeme yanıtları, hayvanların deneydeki ağırlık değişimleri ve alkol bağımlılığı sonucu gelişen yoksunluk semptomları hesaplanmıştır.

Sayısal değişkenler için ortalama standart sapma, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde değerleri verilmiştir. Verilerin analizinde genelleştirilmiş doğrusal karma etki modelleri kullanılmıştır. Jamovi 2.0 programı ile istatistiksel veriler hesaplanmış olup sonuçlar $p < 0.05$ olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1.Ağırlık Değişim Bulguları

Araştırmanın başlangıcında olmak üzere her 10 günlük periyotlarda olmak üzere; çalışmanın başlangıcında, çalışmanın 10. Gününde ve son olarak çalışmanın 20. gününde toplamda 3 defa düzenli bir şekilde sıçanların ağırlık ölçümü yapılmıştır. Çalışmanın sonunda elde edilen veriler yardımıyla istatistiksel analiz yapılmıştır. Tablo aşağıdaki gibidir:

Tablo 4.1.1.: Çalışma süresinde elde edilen ağırlık değişimi bulgularının istatistiksel analizi

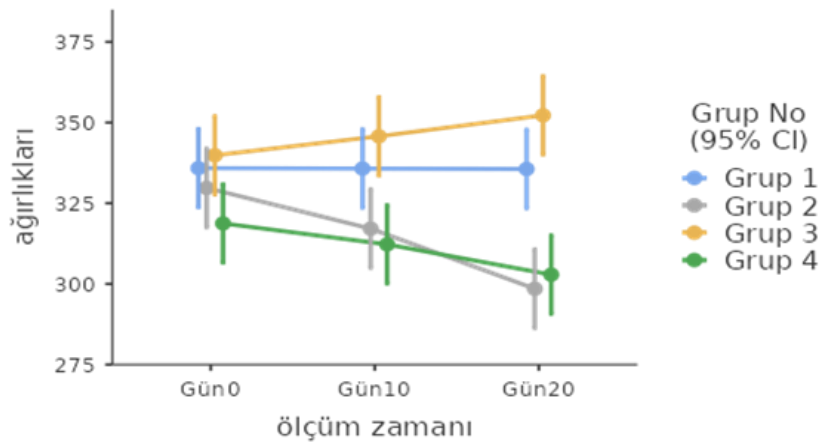
Moderatör Seviyeleri		(%95 Güven Aralığı)							
Gün							t	p	
Gün 0	Grup 2- Grup 1	-6,125	8 399	-23,317	11 067	28,47	-0,729	0,472	
	Grup 3- Grup 1	4 000	8 399	-13,121	21 192	28,47	0,476	0,638	
	Grup 4- Grup1	-17,125	8 399	-34,347	0,067	28,47	-2,039	0,061	
Gün 10	Grup 2- Grup 1	-18,625	8 399	-35,817	-1,433	28,47	-2,218	0,035	
	Grup 3- Grup 1	10 000	8 399	-7,121	27,192	28,47	1,191	0,244	
	Grup 4- Grup 1	-23,50	8 399	-40,699	-6,308	28,47	2,798	0,009	
Gün 20	Grup 2- Grup 1	-37,125	8 399	-54,312	-19,933	28,47	-4,420	<.001	
	Grup 3- Grup 1	16 625	8 399	-0,567	33 817	28,47	1,979	0,050	
	Grup 4- Grup1	-32,750	8 399	-49,942	-15,558	28,47	-3,899	<.001	

Sıçanların ağırlıklarının tartıldığı ilk gün (Gün 0) gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Ağırlık ölçümünün 2. aşamasında (Gün 10) gruplar arasındaki ağırlık değişimi sonuçları karşılaştırıldığında; Grup 1'in (Kontrol Grubu) Grup 2 (Alkol Grubu) ile karşılaştırılmasından anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($p<0,05$). Grup 3 (Akamprosate Grubu) ile Grup 1 ağırlık değişim verileri karşılaştırıldığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup 4 (Alkol + Akamprosate Grubu) ile Grup 1 (Kontrol Grubu) ağırlık değişim verileri kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Ağırlık ölçümünün son aşaması olan 20. Gün ağırlık ölçümlerinin sonuçları kontrol grubu ile diğer grupların birbirleriyle karşılaştırılması ile gerçekleşmiştir. Karşılaştırmanın sonucunda Grup 1 (Kontrol Grubu) ile Grup 2'nin (Alkol Grubu) ağırlık değişim verileri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 1 (Kontrol Grubu) ile Grup 3 (Akamprosot Grubu) ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması sonucunda veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 4 (Alkol + Akamprosot Grubu) ile Grup 1 (Kontrol Grubu) ağırlık değişimleri karşılaştırıldığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Şekil 4.1.1.: Sıçanların ağırlık değişim verilerinin günlere göre dağılımı

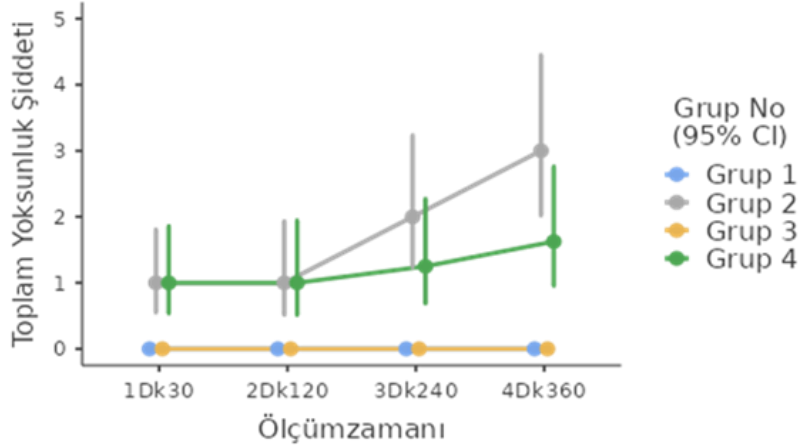


Yukardaki tablo ve resimde sıçanların günlere göre dağılmış olan ağırlık değişimleri gösterilmiştir. Deney başlangıcında grupların ağırlık değişimleri birbiri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Kontrol grubunda (Grup 1) sıçanların başlangıçtaki ölçümlerinden itibaren onuncu ve yirminci günlerdeki ağırlık değişimlerinde anlamlı bir elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol grubunda (Grup 2) sıçanlarda başlangıçtan itibaren onuncu ve yirminci günlerdeki ağırlık değişimleri sonucunda önemli bir ağırlık düşüşü gözlenmiştir. Bu düşme istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Akamprosot grubunda (Grup 3) sıçanların Gün 0. Gün 10 ve Gün 20'deki ağırlık ölçümlerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p>0.05$). Son olarak Alkol+ Akamprosot grubunda (Grup 4) sıçanların başlangıç gününden itibaren onuncu ve yirminci gündeki ağırlık ölçümlerinde yine anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ve bu düşme istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

4.2. Sıçanlarda Alkol Yoksunluk Belirtileri Bulguları

Sıçanların alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin skorlanması sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi aşağıdaki tablodaki gibidir:

Şekil 4.2.1.: Sıçanların Total Alkol Yoksunluk Sendromu Şiddetinin Zamana Göre Değişimi



Yukardaki tabloda görüleceği üzere Kontrol Grubunun (Grup 1) tüm zaman dilimlerinde gözlemlenen toplam alkol yoksunluk sendromu şiddeti verilerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0.05$). Alkol Grubunun (Grup 2) tüm zamanlardaki yoksunluk belirtilerinin sıklığı ve şiddeti göze alındığında özellikle 120., 240. ve 360. dakikalarda önemli ölçüde farklılıklar gözlemlenmiştir, bu değişiklikler istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Akamprosot grubunda (Grup 3) tüm zaman dilimlerinde toplam alkol yoksunluk belirtilerinin şiddeti verilerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Alkol+ Akamprosot grubunda (Grup 4) tüm zaman dilimlerinde alkol yoksunluk şiddetinin özellikle 120., 240. ve 360. dakikalarındaki verilerde anlamlı bir artış bulunmuştur ($p>0.05$). Bununla ilgili istatistiksel veriler aşağıda verilen tablodaki gibidir:

Tablo 4.2.1.: Toplam Alkol Yoksunluk Sendromu Belirtilerinin Şiddetinin Zamana Bağlı Karşılaştırılması ile Elde Edilen İstatiksel Analizin Sonuçları

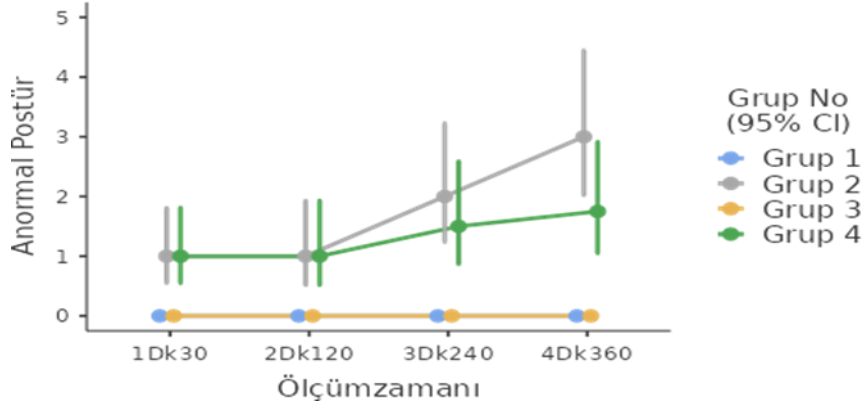
Moderatör Düzeyleri	(%95 Exp (B) Güven Aralığı)					
Zaman			z			p
Grup 2/Grup 1	24 796	0,650	58467108725,33	16365187547,676	38 161	<.001
30.Dk Grup 3/Grup1	-0,001	0,911	0,999	0,618	-0,001	1 000
Grup 4/Grup 1	24 792	0,623	58466726259,318	17252960438,853	9 813	<.001
Grup 2/ Grup 1	24 799	0,882	58889184746,130	10459991716,177	28 126	<.001
120.Dk Grup 3/ Grup 1	0,010	1 146	1 010	0,107	0,008	0,993
Grup 3/ Grup 1	24 799	0,886	58889645998,952	10371508955,594	24,989	<.001
Grup 2/ Grup 1	25 487	0832	117129476886,99	945946772,923	30 643	<.001
240,Dk Grup 3/ Grup 1	0,009	1 091	1 009	0,119	0,008	0,993
Grup 4/ Grup 1	25 017	0,813	73206303803,447	14864064088,850	30 754	<.001
Grup 2/ Grup 1	25 896	0,846	176341252657,37	33599262248,206	30 613	<.001
360.Dk Grup 3/ Grup 1	0,014	1 173	1 014	0,102	0,012	0,991
Grup 4/ Grup 1	25 283	0,848	95518050209,508	18136306585,226	29,826	<.001

Bütün zaman dilimlerinde gözlemlenen alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin verilerine göre; Alkol grubu (Grup 2) ve Kontrol grubunun (Grup 1) alkol yoksunluk sendromu belirtileri birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Akamprosate grubu (Grup 3) ile Kontrol grubunun (Grup 1) tüm zaman dilimlerindeki alkol yoksunluk sendromu belirtileri şiddeti birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Alkol+ Akamprosate grubu (Grup 4) ile Kontrol grubunun (Grup 1) bütün zaman dilimlerindeki alkol yoksunluk sendromu belirtileri birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

4.3.Alkol Yoksunluk Sendromu Skorlamalarının Ayrıntılı Değerlendirilmesi

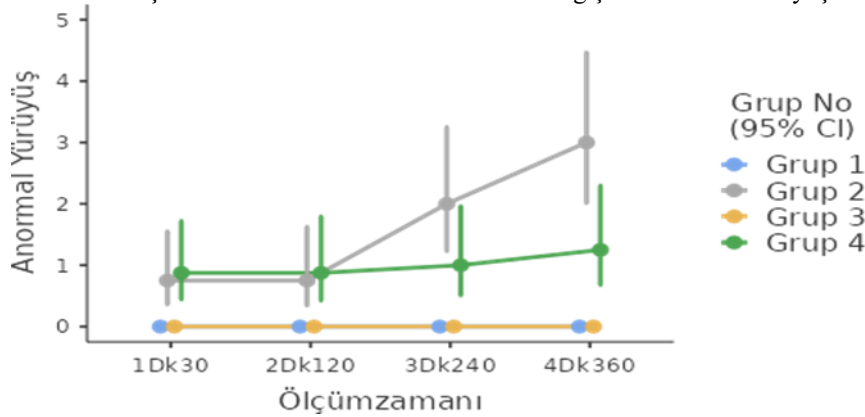
Alkol bağımlılığında yoksunluk sendromunun değerlendirilmesinde kullanılmış olan belirtilerin istatistiksel olarak analizleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu nedenle, bu bölüm içerisinde kullanılan her belirtinin analizi istatistiksel olarak detaylı bir şekilde anlatılacaktır.

Şekil 4.3.1.: Sıçanların Zamana Bağlı Anormal Postürünün Değerlendirilmesi ve Analizi



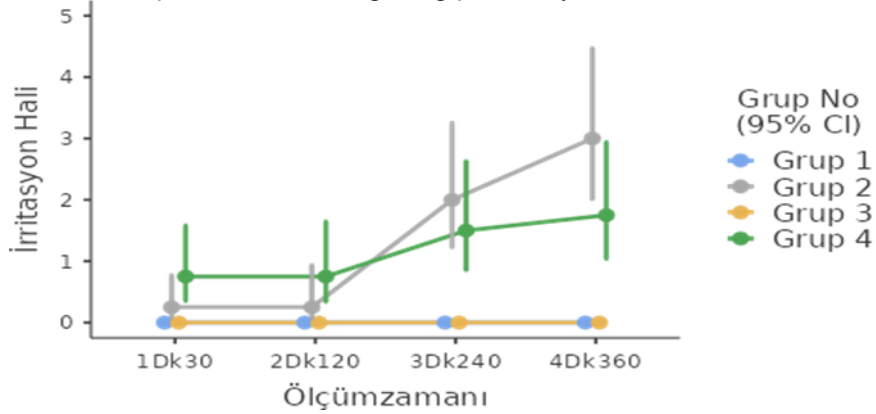
Yukardaki resimde görüleceği üzere Kontrol Grubunun (Grup 1) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki anormal postür analizlerinde anlamlı bir farklılık gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Alkol Grubunun (Grup 2) bütün zaman dilimlerindeki anormal postür analizlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Akamprosat Grubunun (Grup 3) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerinin anormal postür analizlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Alkol+ Akamprosat Grubunun (Grup 4) bütün zaman dilimlerindeki anormal postür analizlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Şekil 4.3.2.: Sıçanların Tüm Zaman Dilimlerindeki Değişen Anormal Yürüyüş Verileri



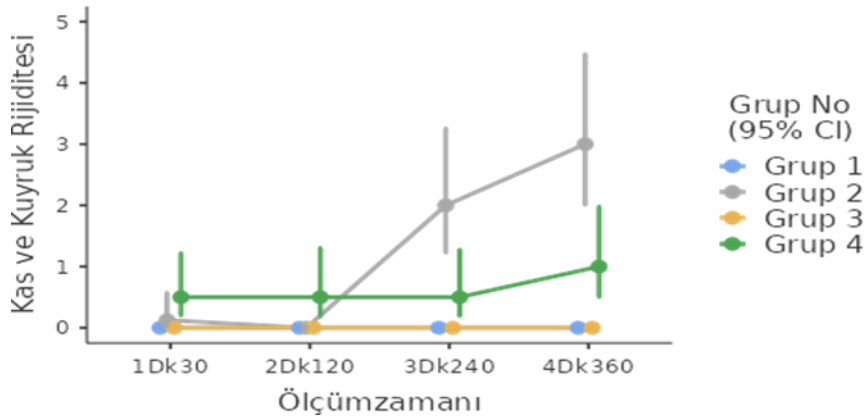
Yukardaki resimde görüleceği üzere Kontrol Grubunun (Grup 1) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki anormal yürüyüş analizi verilerinde anlamlı bir değişim bulunmamaktadır ($p>0.05$). Alkol Grubunun değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki anormal yürüyüş analizlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Akamprosat Grubunun (Grup 3) tüm zaman dilimlerindeki anormal yürüyüş analizlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Alkol+ Akamprosat Grubunun (Grup 4) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki anormal yürüyüş analizlerinde anlamlı bir artış gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Şekil 4.3.3.: Sıçanların Zamana Bağlı Değişen İritasyon Hali Analiz Verileri



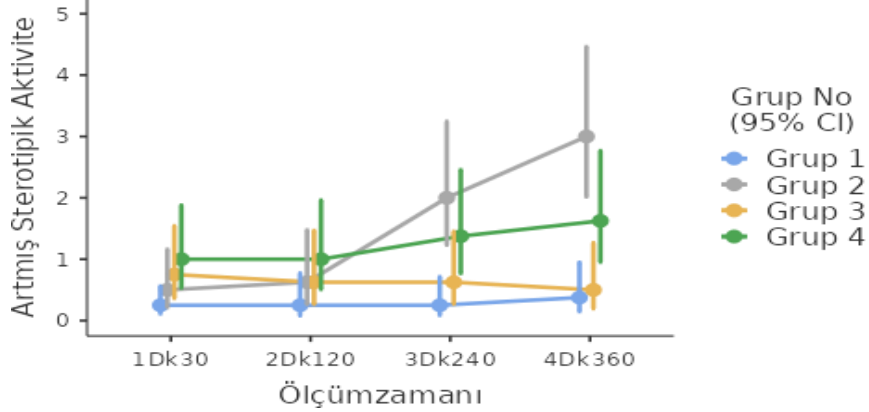
Yukarıdaki resimde görüleceği üzere Kontrol Grubunun değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki iritasyon hali analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol Grubunun (Grup 2) bütün zaman dilimlerindeki iritasyon hali analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$). Akamprosat Grubunun (Grup 3) değerlendirme yapılan tüm zaman dilimlerindeki iritasyon hali analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol + Akamprosat Grubunun (Grup 4) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki iritasyon hali analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$).

Şekil 4.3.4.: Sıçanların Zamana Bağlı Kas Ve Kuyruk Rijiditesi Analizi Verileri



Yukarıdaki resimde görüleceği gibi, Kontrol Grubunun (Grup 1) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki kas ve kuyruk rijiditesi analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol Grubunun (Grup 2) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki kas ve kuyruk rijiditesi analizi verilerinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ve istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$). Akamprosat Grubunun (Grup 3) bütün zaman dilimlerindeki kas ve kuyruk rijiditesi analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p<0.05$). Alkol + Akamprosat Grubunun (Grup 4) değerlendirme yapılan tüm zaman dilimlerindeki kas ve kuyruk rijiditesi analizi verileri istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$).

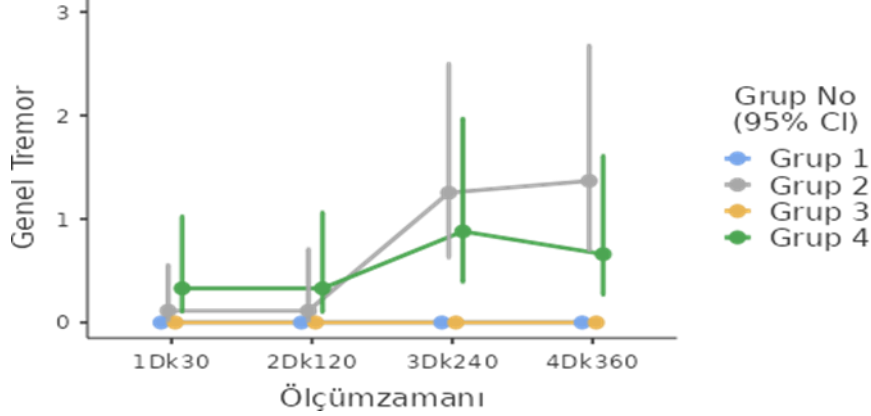
Şekil 4.3.5.: Sıçanların Zamana Bağlı Artmış Stereotipik Aktivite Analizi Verileri



Yukarıdaki resimde görüleceği üzere, Kontrol Grubunun (Grup 1) değerlendirme yapılan tüm zaman dilimlerindeki artmış stereotipik aktivite analizi verilerinden istatiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol Grubunun (Grup 2) değerlendirme yapılan zaman dilimleri içerisinde 30. ve 120. dakikalarda yapılan analizlerden anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ($p>0.05$). Ancak 240. ve 360. dakikalarda yapılan stereotipik aktivite analizleri verileri istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Akamprosat Grubunun (Grup 3) bütün zaman

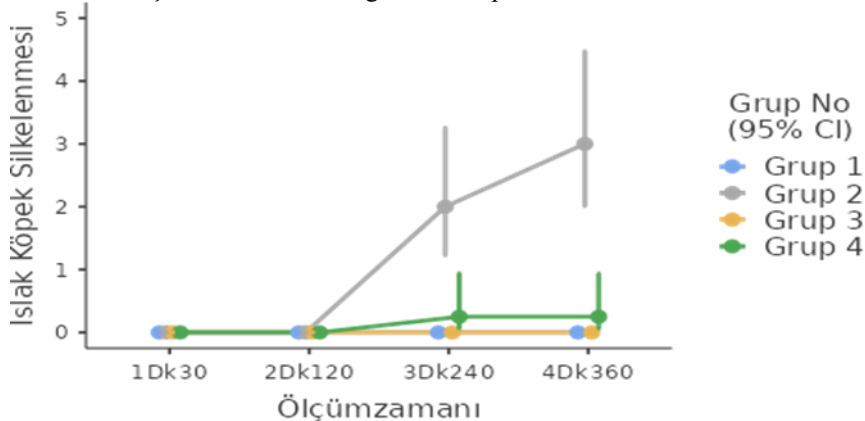
dilimlerdeki artmış stereotipik aktivite analizi verilerinden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol + Akamprosate Grubunun (Grup 4) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerinde artmış stereotipik aktivite davranışının yalnızca 240. ve 360. dakikalarında yapılan analiz verileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Şekil 4.3.6.: Sıçanlarda Zamana Bağlı Genel Tremor Analizi Verileri



Yukarıdaki resimde görüleceği gibi Kontrol Grubunun (Grup 1) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerdeki genel tremor analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol Grubunun (Grup 2) değerlendirilen zaman dilimlerdeki genel tremor analizi verilerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Akamprosate Grubunun (Grup 3) değerlendirilen bütün zaman dilimlerdeki genel tremor analizi verilerinde anlamlı bir değişim elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol+ Akamprosate Grubunun (Grup 4) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerinde artış gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$).

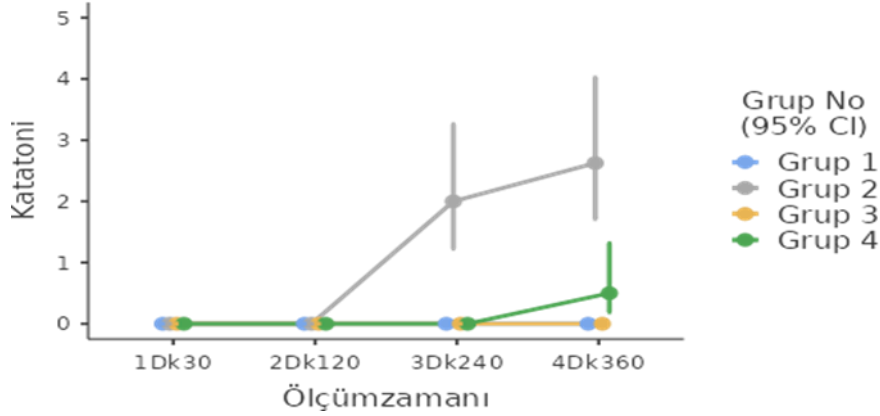
Şekil 4.3.7.: Sıçanların Zamana Bağlı Islak Köpek Silkelmesi Analizi Verileri



Yukarıdaki resimde görüldüğü gibi, Kontrol Grubunun (Grup 1) değerlendirilen bütün zaman dilimlerdeki ıslak köpek silkelmesi analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol Grubunun (Grup 2) 240. ve 360.

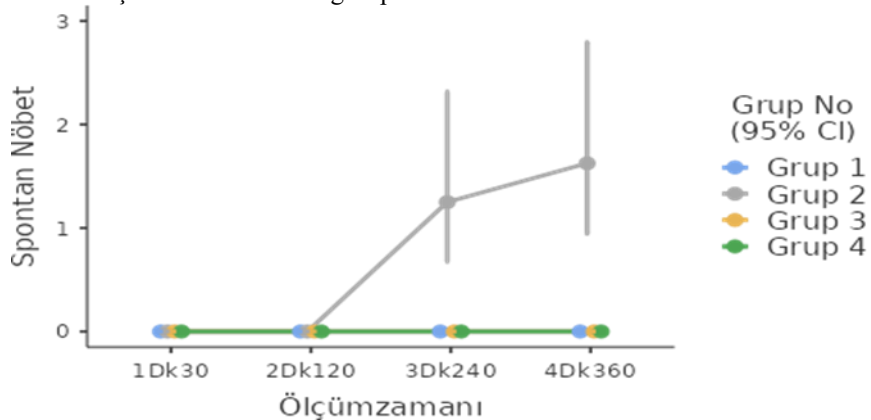
dakikalarda ıslak köpek silkelenmesi gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$). Akamprosot Grubunun (Grup 3) ilgili bütün zamanlarda değerlendirilen ıslak köpek silkelenmesi analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol + Akamprosot Grubunun (Grup 4) 30. ve 120. dakikalardaki ıslak köpek silkelenmesi analizi verilerinde anlamlı bir değişim elde edilememiştir ($p>0.05$).

Şekil 4.3.8.: Sıçanların Zamana Bağlı Değişen Katatoni Analizi Verileri



Yukarıdaki resimde görüleceği üzere, Kontrol Grubunun (Grup 1) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki katatoni analizi verilerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. Alkol Grubunun (Grup 2) 30. ve 120. dakikalardaki katatoni analizi verilerinden anlamlı bir sonuç elde edilemezken ($p>0.05$); 240. ve 360. dakikalardaki katatoni verilerinden anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($p<0.05$). Akamprosot Grubunun (Grup 3) değerlendirme yapılan tüm zaman dilimlerindeki katatoni analizi verilerinden anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol + Akamprosot Grubunun (Grup 4) değerlendirme yapılan zaman zaman dilimlerinden 30., 120. ve 240. dakikalardaki katatoni analizi verilerinden anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$).

Şekil 4.3.9.: Sıçanların Zamana Bağlı Spontan Nöbet Analizi Verileri



Yukarıdaki resimde görüleceği üzere, Kontrol Grubunun (Grup 1) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki spontan nöbet analizi verilerinden anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol Grubunun (Grup 2) bütün zaman dilimlerindeki spontan nöbet analizi verilerinden yalnızca 240. ve 360. dakikalardaki sonuçlarından anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p<0.05$). Akamprosat Grubunun (Grup 3) değerlendirme yapılan bütün zaman dilimlerindeki spontan nöbet analizi verilerinden anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$). Alkol + Akamprosat Grubunun (Grup 4) ilgili bütün zaman dilimlerindeki spontan nöbet analizlerinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0.05$).

4.4. İzole Organ Banyosu Verilerinin İstatiksel Analizi

Çalışma süresince kullanılan sıçanlara alkol bağımlılığı ile ilgili oluşturduğumuz protokollerin uygulanmasının ardından operasyon gününde sıçanların sıralı bir biçimde kalp dokusu alınmıştır. Kalp dokusunun izole organ banyosuna asılmasının ardından önce uyum süreçlerini tamamlamaları için beklenmiştir. Uyum sürecinin tamamlanmasından sonraki ilk 15 dakikalık izleme süresi boyunca asılan kalp dokusunun spontan gerim değeri kayıt altına alınmıştır. 15. dakikada kalp dokusu krebs solüsyonu ile yıkanmıştır ve yıkamadan sonra geçen 15. ile 30. dakikalar arasında tekrar spontan gerim değeri kayıt altına alınmıştır. 30. Dakikaya gelindiğinde izole organ banyosu haznesine 0.001 M adrenalin çözeltisi verilmiştir ve bunun sonrasında geçen 30. ve 45. dakikalar arasında kalp dokusunun gerim değeri kaydedilmiştir. Daha sonra 45. dakikada kalp dokusu krebs solüsyonu ile tekrar yıkanmıştır ve sonrasında geçen 45. ve 60. dakikalar arasında spontan gerim değeri kaydedilmiştir.

60. dakikaya gelindiğinde izole organ banyosu haznesine 10^{-6} yoğunluğunda asetilkolin verilmiştir. Sonrasında geçen 60. ve 75. dakikalar arasında kalp dokusunun gerim değeri kaydedilmiştir. 75. dakika sonunda elde edilen bütün gerim değerleri, zamana bağlı olarak ve grup karşılaştırmasına bağlı olarak istatiksel analizi yapılmıştır. Deney gruplarının izole organ banyolarında kayıt altına alınmış olan gerim değerleri aşağıdaki verilen resimlerde detaylı bir şekilde gösterilmiş ve açıklanmıştır:

İzole organ banyosuna asıldıktan sonraki ilk 15. dakikada Kontrol grubu (Grup 1) ile Alkol grubu (Grup 2) karşılaştırıldığında; Alkol grubunun kasılma verilerinde artış gözlenmiştir ve veriler arasında anlamlı bir artış elde edilmiştir ($p<0.05$). Kontrol

grubu ile akamprosot grubu (Grup 3) karşılaştırıldığında akamprosot grubunun kasılma verilerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Kontrol grubu ile Alkol+ Akamprosot (Grup 4) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p<0.05$).

Atriyumlara adrenalin uygulamasından sonra geçen 15. dakikada gerim değerlerinin adrenalin uygulamasından önceki 15. dakikada gerim değerlerinin karşılaştırılması sonucunda kontrol ve alkol grubunda anlamlı bir artış ($p<0.05$), akamprosot grubunda ise anlamlı bir düşme gözlenmiştir ($p<0.05$) ve alkol+ akamprosot grubunda ise anlamlı bir anlamlı bir düşüş bulunmuştur ($p<0.05$).

Asetilkolin uygulamasından sonra geçen 15. dakikada kontrol grubu ile alkol grubu arasında anlamlı bir artış elde edilmiştir ($p<0.01$). Kontrol grubu ile akamprosot grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark düşüş elde edilmiştir ($p<0.05$) ve kontrol grubu ile alkol+ akamprosot grubu karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.4.1.: İzole Organ Banyosu Gerim Verilerinin Gruplar Arasında Karşılaştırmalı Analizi

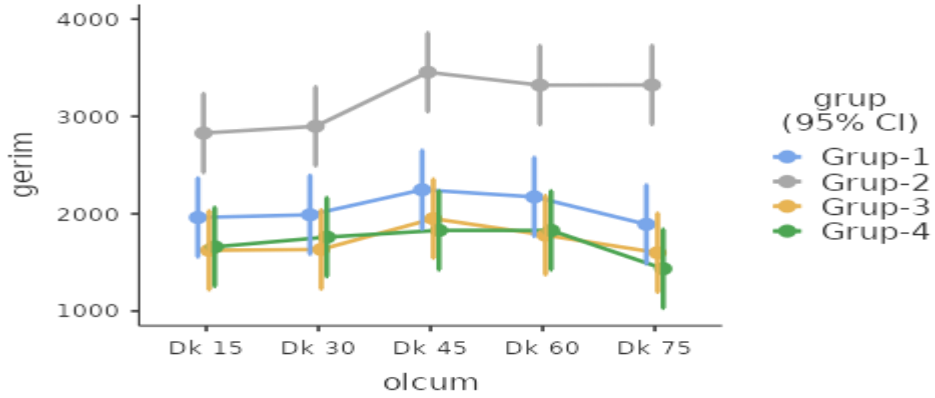
Moderatör Seviyeleri		(%95 Güven Aralığı)							
Ölçüm	Karşılaştırma	Tahmin	SE	İndirmek	Üst	df	t	p	
Dk 15	Grup 2- Grup 1	867.083	286.048	294.228	1439.937	56.762	3.031	0.004	
	Grup 3- Grup 1	-336.974	286.048	-909.828	235.880	56.762	-1.178	0.244	
	Grup 4- Grup 1	-301.439	286.048	-874.293	271.415	56.762	-1.058	0.296	
Dk 30	Grup 2- Grup 1	909.145	286.048	336.291	1481.999	56.762	3.178	0.002	
	Grup 3- Grup 1	-355.581	286.048	-928.435	217.273	56.762	-1.243	0.009	
	Grup 4- Grup 1	-228.899	286.048	-801.753	343.955	56.762	-0.800	0.427	
Dk 45	Grup 2- Grup 1	1207.159	286.048	634.305	1780.013	56.762	4.220	<.001	
	Grup 3- Grup 1	-296.474	286.048	-869.328	276.380	56.762	-1.036	0.004	
	Grup 4- Grup 1	-416.946	286.048	-989.800	155.908	56.762	-1.458	0.007	
Dk 60	Grup 2- Grup 1	1147.983	286.048	575.128	1720.837	56.762	4.013	<.001	
	Grup 3- Grup 1	-393.096	286.048	-965.950	179.758	56.762	-1.374	0.005	
	Grup 4- Grup 1	-343.905	286.048	-916.759	228.949	56.762	-1.202	0.004	
Dk 75	Grup 2- Grup 1	1431.878	286.048	859.023	2004.732	56.762	5.006	<.001	
	Grup 3- Grup 1	-291.232	286.048	-864.087	281.622	56.762	-1.018	0.003	
	Grup 4- Grup 1	-455.750	286.048	-1028.604	117.104	56.762	-1.593	0.117	

Yukarıdaki verilen tabloda bütün grupların gerim değerleri kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak verilmiştir.

Tablo 4.4.2.: Sıçanların izole organ banyosu omnibus testi tablosu

	F	Num df	Den df	p
Grup	16.978	3	28.000	<.001
Ölçüm	5.885	4	112.000	<.001
Grup * Ölçüm	1.154	12	112.000	0.325

Şekil 4.4.1.: İzole organ banyosu kontraksiyon verileri



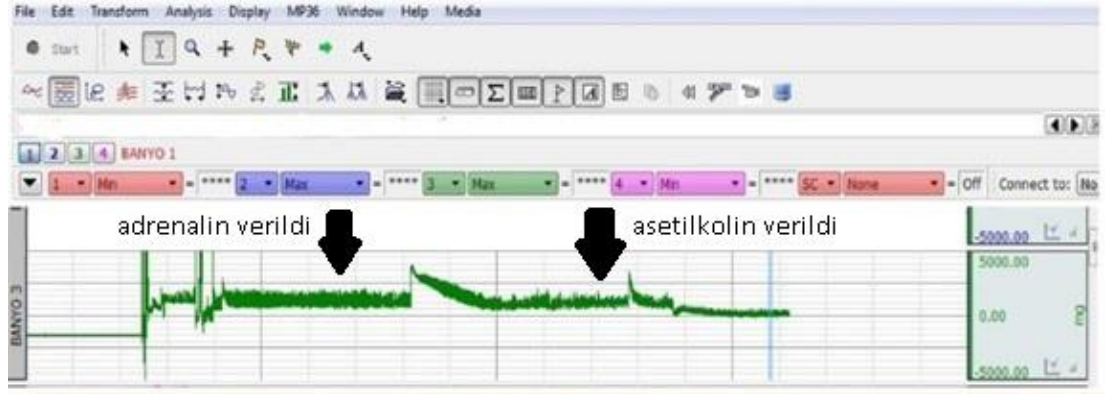
Aşağıda verilen tablo sabit etkili omnibus testi tablosudur. Tabloda görüldüğü üzere bütün gruplar arasında yapılan karşılaştırmalı analizler anlamlı bir sonuç vermektedir.

Tablo 4.4.3.: Grupların İzole Organ Banyosu Gerim Değerleri ve Ölçüm Yapılma Zamanlarının Sabit Etkili Omnibus Testi İstatiksel Analizi

Sabit etkili omnibus testi				
Moderatör seviyesi				
Ölçüm	F	Num df	Den df	p
Dakika 15	7.685	3.000	56.760	<.001
Dakika 30	7.977	3.000	56.760	<.001
Dakika 45	13.509	3.000	56.760	<.001
Dakika 60	12.616	3.000	56.760	<.001
Dakika 75	18.133	3.000	56.760	<.001

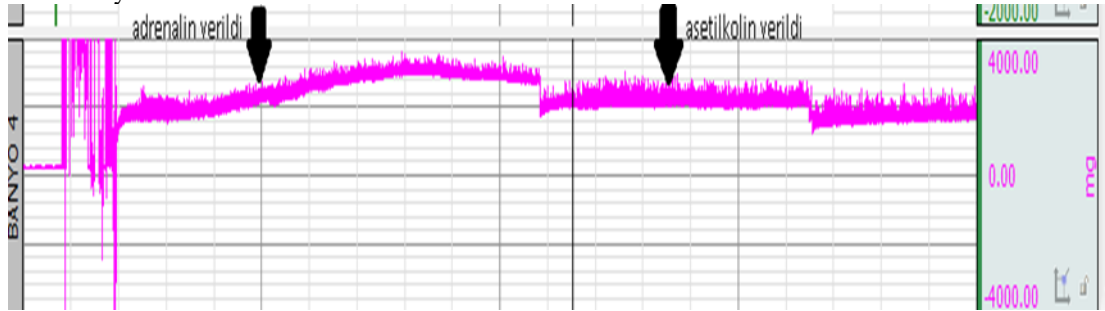
Kontrol grubunun (Grup 1) kalp kası izole organ banyosu verileri aşağıdaki tabloda verilmiş olup, m adrenalin uygulanan zaman dilimi ve asetilkolin uygulanan zaman dilimi ifade edilmiştir:

Resim 4.4.1.: Kontrol grubunun izole organ banyosunun adrenalin ve asetilkolin uygulamaları sonrası kontraksiyon verileri



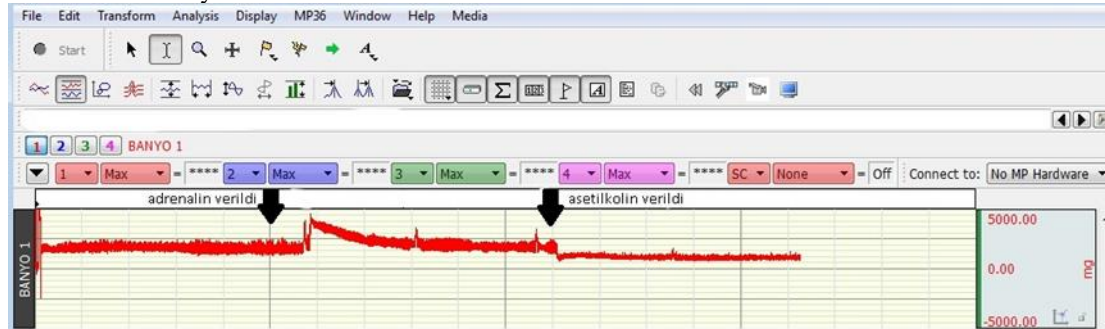
Alkol grubunun (Grup 2) kalp kası izole organ banyosu kontraksiyon verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir, adrenalin uygulanan zaman dilimi ve asetilkolin uygulanan zaman dilimi ifade edilmiştir:

Resim 4.4.2.: Alkol Grubunun İzole Organ Banyosu Adrenalin Ve Asetilkolin Uygulamaları Sonrası Kontraksiyon Verileri



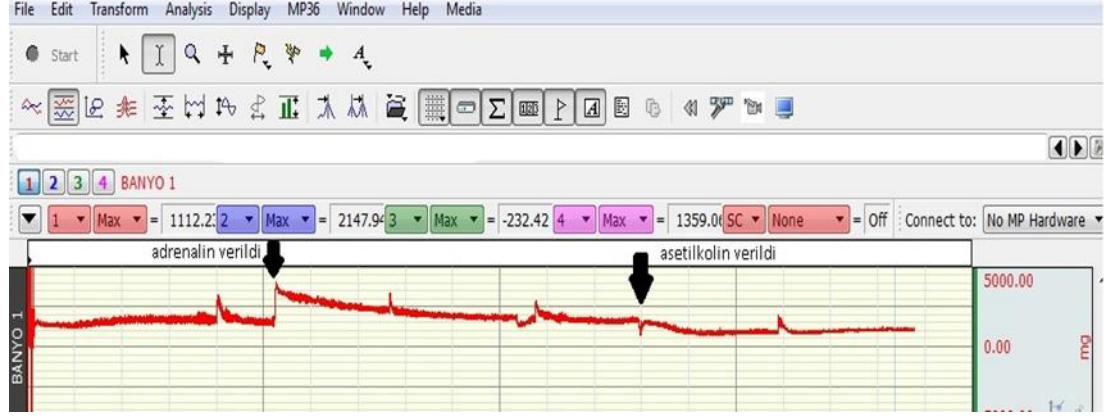
Akamprosot Grubunun (Grup 3) kalp kası izole organ banyosu kontraksiyonları aşağıdaki tablodaki gibi verilmiştir. Kırmızı üçgen şekil adrenalin uygulanan zaman dilimini, mavi çember şekli ise asetilkolin uygulanan zaman dilimini göstermektedir.

Resim 4.4.3.: Akamprosot Grubunun İzole Organ Banyosu Adrenalin ve Asetilkolin Uygulamaları Sonrası Kontraksiyon Verileri



Alkol + Akamprosot grubunun (Grup 4) kalp kası izole organ banyosu kontraksiyon verileri aşağıdaki tablodaki gibi verilmiştir. Adrenalin uygulanan zaman dilimi ve asetilkolin uygulanan zaman dilimi ifade edilmiştir.

Resim 4.4.4.: Alkol + Akamprosot Grubunun İzole Organ Banyosu Adrenalin ve Asetilkolin Uygulamaları Sonrası Kontraksiyon Verileri



5. TARTIŞMA

Alkol hem ülkemizde hem de dünyada çokça kullanılan bağımlılık gelişimine neden olan maddelerden biridir. Alkole ulaşımın kolay olması nedeniyle diğer bağımlılık yapıcı maddelere kıyasla daha fazla tercih edilmektedir (Türk Yeşilay Cemiyeti 2011). Kronik alkol kullanımı sonucunda gelişen bağımlılığın birçok fizyolojik sistemin bozulmasına neden olmaktadır.

Alkol bağımlılığı sadece kişinin kendisini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda aileyi, çevreyi ve toplumu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle alkol bağımlılığı toplumsal bir sorun olarak da nitelendirilmektedir. Alkol bağımlılığı olan bireylerin hem kendi sağlığını hem de toplumun sağlığını gözeterek tedavi edilmeleri oldukça önemlidir (Türk Yeşilay Cemiyeti 2011).

Alkol bağımlılığı da diğer tüm bağımlılık yapıcı maddelerde olduğu gibi psikolojik bağımlılık ve fizyolojik bağımlılık olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Fizyolojik bağımlılık beyinde nörotransmitter salınmasındaki değişiklikler sonucunda gelişmektedir. Fizyolojik bağımlılığın gelişmesi sonucunda; dopaminerjik sistem ve reseptörlerinde kalıcı hasar meydana gelmekte, GABAerjik sistem işlevlerinde bozulmalar oluşmakta, serotonerjik sistemde bozukluklar oluşmakta ve glutamaterjik sistemde hasarlanmalar meydana gelmektedir (Karakuş B.N. ve ark 2021). Bu değişikliklerin meydana gelmesi sonucunda; alkol aşermesi, anksiyete ve stres oluşumu ve beyinde nörodejenerasyon gelişmesine neden olmaktadır (Eşel ve Dinç 2017).

Alkolün metabolize olması sonucunda vücutta asetaldehit açığa çıkmaktadır. Asetaldehitin organlar üzerinde oluşturduğu hasarlar incelendiğinde; alkol bağımlılığı sonucunda vücuttaki asetaldehit miktarının arttığı ve bu artış sonucunda karaciğer başta olmak üzere pek çok organda ve sistemlerde bozulmalar meydana geldiği bildirilmiştir (Persson ve ark. 1990).

Alkol bağımlılığı vücutta pek çok sistemi olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sistemlerden biri de kardiyovasküler sistemdir. Kronik etanol kullanımının kalp kası ile ilişkili hastalıklara neden olduğu birçok klinik çalışma ile kanıtlanmıştır.

Klein ve Harmjanz yaptıkları bir çalışmada etanol infüzyonunun miyokard yapısı üzerine etkisi incelendiğinde, alkolün kalp üzerinde doğrudan toksik etkisinin olduğu hem laboratuvar hayvanlarında hem de insanlarda gözlemlenmiştir.

Akut alkol infüzyonu sonrasında kalpte mitokondriyal ultrastrüktürlerdeki değişiklikler ve sarkoplazmik retikulumda dilatasyon meydana geldiği gösterilmiştir (Klein ve Harmjanz, 1975).

Alkol bağımlılığının bireyler arasında çeşitli toksik etkileri gözlemlenebilir. Fakat düşük dozlarda alkol kullanımının yüksek yoğunluktaki lipoprotein kolesterol (HDL) artmasına ya da kan pıhtılaşmasında rol oynayan mekanizmalarda farklılaşmalar oluşması sonucunda kardiyovasküler sistem üzerinde faydalı etkilere neden olabilir. Alkolün kalp üzerindeki toksik etkilerine bakıldığında, miyokardiyal kontraktilitede, atriyal ve ventriküler aritmilerde, hipertansiyon durumunda ve ikincil iskemik olmayan dilate kardiyomyopatiye azalmalar meydana getirmektedir. Uzun süreli alkol kullanımı ve alkol bağımlılığı sonrasında alkolik kardiyomyopati gelişebilir, sol ya da her iki ventrikülünde genişlemesi ve bozulan miyokardiyal kontraktilite ile kendini gösterebilir (Schoppet ve Manisch 2001).

Alkolik kardiyomyopati, uzun süreli ağır alkol tüketimi öyküsü olan bireylerde bulunan bir kalp kası hastalığıdır (Piano ve Phillips 2014). Uzun süreli ağır alkol tüketimi miyokard içinde olumsuz histolojik, hücresel ve yapısal değişikliklere neden olur. Alkolün neden olduğu diğer patolojilerde olduğu gibi, ACM'ye katkıda bulunan mekanizmalar arasında oksidatif stres, apoptotik (programlanmış) hücre ölümü, bozulmuş mitokondriyal biyoenerjetik ve stres, yağ asidi metabolizması ve taşınmasındaki düzensizlikler ve hızlandırılmış protein yıkımı yer alır; bunlar aşağıdaki bölümlerde tartışılacaktır. Bu mekanizmalar, sarkoplazmik retiküler işlev bozukluğu ve hücre içi kalsiyum kullanımındaki değişiklikler ve miyosit kaybı gibi içsel hücre işlev bozukluğuna yol açan miyosit hücresel değişikliklerine katkıda bulunur. Bununla birlikte, içme alışkanlıkları, genetik yatkınlık, beslenme faktörleri, etnik köken ve cinsiyet ile ilgili modülatör etkiler de birçok rol oynamaktadır (Piano 2017).

Atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklar çok miktarda alkol tüketmenin ve özellikle aşırı içmenin en ciddi sonuçlarından biri olabilmektedir. Larsson ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada aşırı içmenin (bu araştırmacılar tarafından tek seferde 5'ten fazla içki içmek olarak tanımlanmıştır) yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (Larsson ve ark. 2014). Atriyal fibrilasyon en yaygın aritmilerden biridir ve inme gibi

olumsuz KV olaylarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (Conen ve ark. 2011). 40-60 yaşları arasındaki yetişkinleri içeren retrospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlar, aşırı içki içmeyi ani ölüm riskinin artmasıyla ilişkilendirmiştir (Wannamethee ve Shaper 1992).

Alkol bağımlılığının tedavi sürecinde kişinin genellikle hem psikolojik hem de fizyolojik yönden tedavi edildiği multidisipliner yaklaşımlar tercih edilir. Kişinin psikolojik yönden tedavi edildiği durumlarda; psikiyatristler tarafından her hastaya kişisel olarak belirlenen terapi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu terapi yöntemlerinin belirlenmesinde hastanın ihtiyaçları ve mevcut psikolojik duygu durumu göz önünde bulundurularak karar verilmektedir. Psikolojik tedavi yöntemlerinden bazıları şunlardır; kişiye özel psikoterapi yaklaşımları, grup terapi yöntemleri gibi pek çok terapi yöntemi uygulanabilmektedir (Karakuş ve ark.2021). Fizyolojik yönden tedavi yaklaşımları genellikle ilaçla tedavi yöntemidir. Hastaya uygun ilacın belirlenmesi ve uygulanması sürecinde psikiyatristler tarafından belirlenmektedir. Kullanılacak ilacın belirlenmesi sürecinde hastaya yapılan fiziki muayeneler, hastanın anamnezinin alınması ve alkolü ne kadar süredir ne sıklıkla kullandığının belirlenmesi, kan tahlilleri ve diğer laboratuvar tetkiklerinin ayrıntılı değerlendirilmesi ve hastanın tedaviye aktif bir şekilde katılması ve tedaviye sağlayacağı uyum büyük ölçüde öneme sahiptir (Çalışkan 2009; Topal ve ark. 2021).

Alkol bağımlılığında sıklıkla kullanılan ilaçlar; naltrekson, disülfiram ve akamprosattır (Çalışkan 2009).

Disülfiram, alkol kullanılması sonucunda ortaya çıkan asetaldehit dehidrogenaz enziminin vücutta parçalanıp yok edilmesini sağlayan farmakolojik bir ajandır. Disülfiramın kullanılması sonucunda kişide alkolün negatif etkilerine karşı duyarlılık oluşmaktadır. Disülfiram kullanılırken kişiler alkol kullanımından kaçınmalı ve alkol kullanımının üzerinden en az 12 saat geçtikten sonra ilacın kullanımı gerçekleştirilmelidir. Bu yüzden alkol bağımlı kişilerin disülfiram kullanmaya başladıkları dönemde tedaviye aktif katılımı oldukça önemlidir. Disülfiram kullanılan dönem boyunca alkol alınmaması gerektiği ile ilgili bilgilendirme psikiyatristler tarafından tedavi öncesinde ayrıntılı bir şekilde anlatılmaktadır. Alkol bağımlı kişilerin alkolden uzak kalabilmesinin zorluğundan dolayı disülfiram tedavide çok tercih edilen bir farmakolojik ajan değildir (Uğurlu ve ark. 2012; Sumi 2021).

Naltrekson vücutta karaciğerde metabolize olmaktadır. Alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan naltrekson, endorfin reseptörlerinin çalışmasını inhibe ederek alkol alımının azalmasını sağlamaktadır (Uğurlu ve ark. 2012).

Alkolün karaciğer üzerinde olumsuz pek çok etkisinin bilinmesi ve naltreksonun da karaciğerde metabolize olması nedeniyle bu ilacın kullanılmasının güvenilir olmadığı düşünülmektedir (Uğurlu ve ark. 2012; Sumi 2021).

Akamprosot alkol bağımlılığında en yaygın kullanılan farmakolojik ajandır. Akamprosotın vücutta emilmesinde görev alan mekanizma pasif difüzyon sistemidir. Bu işlem ince bağırsaklarda gerçekleştikten sonra kan dolaşımına karışmaktadır (Serrano ve ark. 2000). Esasen akamprosot glutamat reseptörlerinden biri olan NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörünün antagonistidir. Akamprosot beyindeki eksitator mekanizma olan glutamatın işlevlerini baskılayıp; inhibitör mekanizma olan GABA (Gamma aminobütirik asit) reseptörlerini uyarıp işlevini artırmaktadır. Bu sayede GABA ve glutamat arasındaki denge sağlanmış olur ve alkol alımı azaltmış olur (Çalışkan 2009).

Akamprosot, beyinde bulunan voltaj kapılı kalsiyum kanallarını baskılayıp işlevlerini yavaşlatmaktadır. Alkol alımındaki azalmanın bir sebebi de budur. Akamprosot vücutta böbreklerden metabolize olmaktadır. Akamprosot alkol ile birlikte kullanıldığında etkileşime girmemektedir. Bu yüzden alkol bağımlılığında kullanılan ilaçlar içerisinde en çok tercih edilen farmakolojik ajandır (Çalışkan 2009; Evren 2012).

Alkol bağımlılığında akamprosot kullanılmaya başlanması diğer bağımlılık ilaçlarına göre daha yakın bir tarihte keşfedilmiştir. Bu nedenle akamprosotın vücut üzerine olan etki mekanizmasıyla ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır.

Akamprosotın antiinflamatuar etkinliği ile ilgili çalışmalar yapan Pan ve arkadaşlarının araştırmaları sonucunda, akamprosotın deneysel otoimmün ensefalomyelitin patolojik özelliklerini önemli ölçüde iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır (Pan ve ark. 2018).

Akamprosotın nöroprotektif etkisi ile ilgili yapılan bir derlemenin sonucuna göre, çoklu geri çekilme ve nüksetme döngüsü içerisinde olan alkol bağımlı

bireylerdeki uzun vadeli beyin hasarının ve buna eşlik eden bilişsel bozulmanın önemli ölçüde önleildiği ayrıca vurgulanmıştır (De Witte ve ark. 2005).

Scwartz ve arkadaşlarının akamprosot kullanımının anksiyete üzerindeki etkinliğinin incelendiği bir başka çalışmada, anksiyete tanısı almış 13 tane hastaya 8 hafta boyunca uygulanan akamprosot tedavisinin anksiyete belirtilerini azalttığı ve anlamlı sonuçlar elde edildiği ortaya koyulmuştur (Schwartz ve ark. 2010).

Akamprosotun kalsiyumla arasındaki ilişkinin incelendiği pek çok çalışma bulunmaktadır. Alkol bağımlı kişilerde kullanılan akamprosot tedavisinin hücrelere kalsiyum girişinin baskılanmasına neden olduğu ve bu nedenle beyindeki eksitator mekanizma olarak adlandırılan glutamatın reseptörlerinden biri olan NMDA reseptörlerinin genel yapısında farklılıklara sebep olduğu bildirilmiştir (Boothby ve Doering 2005).

Akamprosotun hem moleküler hem de hücresel düzeylerde kalsiyum salınmasını ve hücrelerdeki elektrofizyolojik işlevlerin farklılaşmasına neden olduğu ayrıca bildirilmiştir (Mann ve ark. 2008).

Akamprosotun hücre içine kalsiyum baskılaması nedeniyle düz kas kasılması üzerine yapılan çalışmada, alkol bağımlı sıçanlara uygulanan akamprosot tedavisinin sonucunda, akamprosot uygulanan sıçan gruplarının ince bağırsak kasılmalarının kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş görüldüğü ortaya koyulmuştur (Küsen 2022).

Alkol bağımlıların akamprosot ile tedavi edildiği bir araştırma sonucunda akamprosotun nörokardiyal vagal fonksiyonların azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Agenlik ve ark. 1998).

Akamprosotun alkol bağımlıları üzerinde terapötik etkisinin olduğu, alkole aşermeyi takiben meydana gelen içme arzusunun azalması üzerinde potansiyel bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda alkol bağımlı hastalara uygulanan akamprosot tedavisini takiben hastalarda fizyolojik reaktivitede özellikle de kalp atım hızında azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Ooteman ve ark. 2007; Evren 2012).

Yapılan literatür taraması sonucunda alkol bağımlısı sıçanlara uygulanan akamprosot tedavisinin kalp kasılmasının incelenmesi üzerine yapılan benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle hem akamprosotun etkinliğinin ve yan

etkilerinin değerlendirilmesinde hem de literatürdeki bilimsel veri boşluğunun doldurulması doldurulması amacıyla bu tez çalışması gerçekleştirilmiştir.

Araştırmamız, alkol bağımlılığı oluşturulmuş sıçanlarda akamprosot tedavisinin atriym kasılması üzerindeki fizyopatolojik etkileri izole organ banyosu yardımıyla incelenmiştir.

Araştırmanın sonucunda; Akamprosot grubu (Grup 3) ve Akamprosot + Alkol grubunun (Grup 4), Kontrol grubuna (Grup 1) kıyasla önemli ölçüde ($p<0.05$) düşüş gözlenmiştir. Bu sonuç hem literatür bilgilerimizle hem de elde ettiğimiz araştırma verilerimizle kıyaslandığında birbirleriyle tutarlı ve paralel olduğu anlaşılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırma sonucunda; Alkol Grubunda (Grup 2) ve Alkol+Akamprosate grubunda (Grup 4) yer alan sıçanların alkol yoksunluk belirtileri değerlendirilmiştir ve bu belirtiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). İzole organ banyosu incelemeleri sonucunda ise; Kontrol grubu ile Alkol grubunun atriyum kasılmaları kıyaslandığında, Alkol grubunun atriyum kasılmalarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır ($p<0.05$).

Akamprosate Grubu ile Kontrol grubunun atriyum kasılma ve gevşeme değerleri kıyaslandığında ise akamprosate grubunda anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Araştırmada elde edilen veriler ışığında alkol bağımlılığında en sık kullanılan farmakolojik ilaçlardan biri olan akamprosatin miyokardın kasılma işlevini olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Alkol bağımlı bireylerde kullanılan akamprosatin, tedavi süresince hastaların düzenli ve belirli periyotlarda kardiyovasküler yönden değerlendirilmesi ve gerekli tetkiklerin yapılmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

- Ağar E. İnsan Fizyolojisi. Eds: Ağar E. İstanbul Tıp Kitabevleri, 2021, 1.Baskı, İstanbul, Türkiye, p:451-546.
- Hall JH. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Eds: Yeğen B., Alican İ., Solakoğlu Z. Güneş Tıp Kitabevleri, 2017, 13. Baskı, Ankara, Türkiye, p: 797-849.
- Barrett KE, Barman SM, Boitana S, Brooks HL. Ganong' un Tıbbi Fizyolojisi. Eds: Gökbel H. Nobel Tıp Kitap Evleri, Inc. 2013, 23th Edition
- Rhoades RA, Bell DR. Tıbbi Fizyoloji Klinik Tıbbın Temelleri. Eds: Ağar E, Ayyıldız M, Yıldırım M. İstanbul Tıp Kitabevleri, Inc. 2017, 4th Edition.
- Mcdonald KS. The interdependence of Ca²⁺ activation , sarcomere length , and power output in the heart. Eur J Physiol. 2011; 462: 61–7.
- Solaro RJ. Regulation of cardiac contractility. Morgan & Claypool Life Sciences. 2011; 3(3): 1-50
- Pappano JA, Withrow GW, Cardiovascular Physiology e-book, Mosby Physiology Series, Elsevier Health Sciences, Inc 2018, 11th Edition
- Thanapitak S, Toumazou C, A Bionics Chemical Synapse, IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems. 2013; 7(3): 296-306.
- Seaborne RAE, The Role of DNA Methylation in the Regulation of Skeletal Muscle Atrophy, Hyperatrophy and Epigenetic 'Memory', Liverpool John Moores University. United Kingdom. 2018.
- <https://slideplayer.com/slide/6872961/> (10.04.2022).
- Encyclopaedia Britannica. The Editors of Encyclopaedia Britannica. de la Enciclopedia Britannica. Inc 2019. <https://www.britannica.com/science/cardiac-muscle>.
- Bohlen B, Brugada P, Patient Specific Long QT Syndrome Type 3 Cardiomyocytes can be Used for Clinical Drug Safety Assessments. Acta Cardiologica. 2019; 74: 2-4.
- Blum K, Han D, Hawser M et.al. Neurogenetic Impairments of Brain Reward Circuitry Links to Reward Deficiency Syndrome (RDS) as Evidenced by Genetic Addiction Risk Score (GARS); a Case Study. The IIOAB Journal. 2013; 3(3); 4-9.
- Alici T, Uzbay İT, Kannaboidler: Ödüllendirici ve Bağımlılık Yapıcı Etkilerinin Nörobiyolojisi Üzerine Bir Gözden Geçirme. Bağımlılık Dergisi. 2007; 7: 140-149.
- Uzbay İT, Beyin Nasıl Bağımlı Oluyor?. Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi. 2009; 21: 34-48.
- Kayaalp SO, Uzbay İT, İlaç Kötüye Kullanımı ve İlaç Bağımlılığı. In: Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kayaalp, S.O. (ed.), 11. Baskı, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara, 2005. s. 816- 836.
- Kaya E, Akpınar H, Bağımlılığın Patofizyolojisi. Muğla Sıtkı Kocaman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2019; 6(3): 166-70.
- Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol. 1954; 419– 27.
- Richard JM, Castro DC, Di Feliceantonio AG, Robinson MJF, Berridge KC. Mapping brain circuits of reward and motivation: In the footsteps of Ann Kelley. Neurosci. Biobehav. Rev. NIH Public Access; 2013;1919–31.
- Şahpolat M, Arı M, Kokaçya MH, Çöpoğlu ÜS, Ödül Eksikliği Sendromu, Bağımlılık Dergisi. 2014; 15(2): 85-90.

- Margolis EB, Toy B, Himmels P, Morales M, Fields HL. Identification of rat ventral tegmental area GABAergic neurons. *PLoS One*. 2012; 7(7): e42365.
- Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM. The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction. *Neuroscience*. Elsevier Ltd; 2015. s. 529–41.
- Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, Chen SA, Kenny PJ. et.al. Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. Elsevier Ltd; 2004; 739–49.
- Tritsch NX, Ding JB, Sabatini BL. Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature*. 2012; 490: 262–66.
- Uzday İT, Madde Bağımlılığının Tarihçesi, Tanımı, Genel Bilgiler ve Bağımlılık Yapan Maddeler, *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 2009; 5-15.
- Saah T, The Evolutionary Origins and Significance of Drug Addiction, *Harm Reduciton Journal*, 2005; 2(1): 1-7.
- Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, Gorelic DA, Introduction to Behavioral Addictions. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2010; 36(5): 233-41.
- Jacobs DF, A General Theory of Addictions: A New Theoretical Model. *Journal of Gambling Behavior*. 1986; 2(1): 15-31.
- Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat. Rev. Neurosci*. 2004; 5(6): 483–94.
- Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(2): 254-62.
- Koob GF, Le Moal M, Drug Abuse; Hedonic Homeostatic Dysregulation. *Science*. 1997; 278(5335): 52-8.
- Robinson TE, Berridge KC, The Psychology and Neurobiology of Addiction: an Incentive-Sensitization View. *Addiction*. 2000; 95(2): 91-117.
- Evren C, Ögel K, Alkol/Madde Bağımlılarında Dissosiyatif Belirtiler ve Çocukluk Çağı Travması, Depresyon, Anksiyete ve Alkol/Madde Kullanımı ile İlişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2003; 4(1); 30-7.
- Güleç G, Köşger F, Eşsizoglu A. DSM-5'te Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2015; 7(4): 448- 60.
- Bilici R. Alkol Madde Kullanım Bozukluklarında Tanı Ölçütleri.In: Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı. Eds: Evren C, Ögel K, Uluğ B. *Türkiye Psikiyatri Derneği*. Inc. 2012. Ankara, Türkiye. s: 35-42.
- Fosnocht AQ, Briand LA. Substance Use Modulated Stress Reactivity: Behavioral and Physiological Outcomes. *Physiol Behav*. 2016; 1(166): 32-42.
- McGovern PE, Zhang J, Tang J, Zhang Z, Hall GR. et al. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 17593–8.
- Hassan AY, Ahmad Y. Alcohol and the distillation of wine in Arabic sources. 19 Mayıs 2021. ([http://www.history-science-technology.com/notes/notes 7.html](http://www.history-science-technology.com/notes/notes%207.html))
- Özyazıcı A. Alkollü İçkiler Sigara ve Madde Bağımlılığı. *Diyanet İşleri Başkanlığı Yayınları*, 2017, 12. Basım, Ankara, Türkiye, p: 65-75.
- Doğan Y. Alkol Bağımlılığı. *Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic.Ltd.Şti.*, 2020, 2. Basım, Ankara, Türkiye, p: 67-70.
- Dasgupta A. Alcohol and its biomarkers: clinical aspects and laboratory determination. 1st Ed, San Diego: Elsevier, 2015: 3-5.
- Heier C, Xie H, Zimmermann R. Nonoxidative ethanol metabolism in humans from biomarkers to bioactive lipids. *IUBMB Life* 2016; 68: 916–23.

- Marshall AW, Kingstone D, Boss M, Morgan MY. Ethanol Elimination in Males and Females: Relationship to Menstrual Cycle and Body Composition. *Hepatology* 1983; 3: 701-6.
- Kumbasar H. Alkol Bağımlılarında Beyin Ve Karaciğerde Meydana Gelen Değişmelerin Noninvaziv Diagnostik Yöntemlerle İncelenmesi Ve Karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 1990 (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yıldırım B. Doğan).
- Coşkunol H., Altıntoprak E. Alkol Kullanımının Genetik Yönleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 1999; 2: 222-9.
- Michalak A, Biala G. Alcohol Dependence- Neurobiology and Treatment. *Acta Pol Pharm.* 2016; 73(1): 3-12.
- Eşel E, Dinç K, Alkol Bağımlılığının Nörobiyolojisi ve Tedaviye Yansımaları. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2017; 28(1): 51-60.
- Knott CS, Coombs N, Stamatakis E, Biddulph JP. All Cause Mortality and the Case for Age Specific Alcohol Consumption Guidelines: Pooled Analyses of Up to 10 Population Based Cohorts. *BMJ* 2015; 350: 384-6.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE; 2011: 8-17.
- European Federation of Addiction Societies (EUFAS). Alcohol misuse: screening, diagnosis and treatment. Good Practise Recommendation. 2015: 2-6.
- WHO. Global Alcohol Report [Internet]. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/tur.pdf. 2018.
- Bakar C, Gündoğar D, Ozisik Karaman HI, Maral I. Prevalence and related risk factors of tobacco, alcohol and illicit substance use among university students. *Eur J Psychiatry* 2013; 27: 97–110.
- T.C. Gençlik ve Spor Bakanlığı (GSB). Türkiye'nin Gençlik Profili Araştırması [Internet]. Available from: http://www.gsb.gov.tr/content/%0Afiles/turkiyenin_genclik_profili_web.pdf. 2012.
- Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of Alcohol Abuse: Crossfostering Analysis of Adopted Men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 861–8.
- Cloninger CR. Neurogenetic Adaptive Mechanisms in Alcoholism. *Science* 1987; 236: 410–6.
- Goodwin DW. Alcoholism and Genetics: The Sins of the Fathers. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 171–4.
- Cotton NS. The Familial Incidence of Alcoholism: A Review. *J Stud Alcohol* 1979; 40: 89–116.
- Feinn R, Nellissery M, Kranzler HR. Meta-Analysis of the Association of a Functional Serotonin Transporter Promoter Polymorphism with Alcohol Dependence. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2005: 133; 79–84.
- Abi-Dargham A, Krystal JH, Anjilvel S, Scanley BE, Zoghbi S. et al. Alterations of Benzodiazepine Receptors in Type II Alcoholic Subjects Measured with SPECT and [123I] Iomazenil. *Am J Psychiatry* 1998: 155; 1550–5.
- Miller NS, Fine J. Current Epidemiology of Comorbidity of Psychiatric and Addictive Disorders. *Psychiatr Clin* 1993: 16; 1–10.
- Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M. Childhood Personality Predicts Alcohol Abuse in Young Adults. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 494–505.
- Schuckit MA. Biological, Psychological and Environmental Predictors of the Alcoholism Risk: A Longitudinal Study. *J Stud Alcohol* 1998; 59: 485–94.

- Fowler TL, Alcohol Dependence and Depression: Advance Practice Nurse Interventions. *J Am Acad Nurse Pract.* 2006; 18(7): 303-8.
- Uğurlu T., Şengül B., Şengül C. Bağımlılık Psikofarmakolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Dergisi*, 2012; 4(1): 37-50.
- Harper C, Matsumoto I. Ethanol and Brain Damage. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 73–8.
- Dervaux A, Laqueille X. Psychiatric Comorbidities of Alcohol Dependence. *Presse Med.* 2018; 47(6): 575- 85.
- Grekin ER, Sher KJ. Alcohol Dependence Symptoms Among College Freshmen: Prevalence, Stability and Person- Environment Interactions. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2006; 14(3): 329- 38.
- Arıkan Z. Alkol Bağımlılığında Yeni Farmakoterapötik Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 1(47): 56-60.
- Kenna AG, McGearry JE, Swift RM. Pharmacotherapy, Pharmacogenomics, and the Future of Alcohol Dependence Treatment, Part 1. *Am J health Syst Pharm* 2004; 61(22): 2272-79.
- Çalışkan A. Ratlarda Alkol Bağımlılığı Modelinde Akamprosatin Beyin Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz, Malondialdehit, Kalsiyum ATPaz ve NMDA Reseptörleri Üzerine Etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 2009 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan Özçankaya).
- Türkiye Yeşilay Cemiyeti, Alkol Raporu. 2011, İstanbul, Türkiye.
- Persson J., Berg N., Jörlund K., Stenling R., Magnusson P. Morphologic Changes in the Small Intestine after Chronic Alcohol Consumption. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 1990; 25(2): 173-84.
- Karakuş BN, Özdengül F, Görmüş IS, Şen A. Bağımlılık Patofizyolojisine Genel Bakış. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2021; 2(3): 158-166.
- Klein, H, Harmjanz D. Effect of Ethanol Infusion on the Ultrastructure of Human Myocardium. *Postgraduate Medical Journal.* 1975; 51(595): 325-9.
- Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the Heart. *Herz.* 2001; 26(5):345-52.
- Piano MR, Phillips SA. Alcoholic Cardiomyopathy: Pathophysiologic Insights. *Cardiovasc Toxicol.* 2014; 14(4): 291-308.
- Piano MR. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Research: Current Reviews.* 2017; 38(2): 219-41.
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol Consumption and Risk of Heart Failure: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4): 367-73.
- Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, Albert CM. Risk of Death and Cardiovascular Events in Initially Healthy Women with New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2011; 305(20):2080-7.
- Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Papacosta O, Shaper AG. Alcohol Consumption and Risk of Incident Heart Failure in Older Men: A Prospective Cohort Study. *Open Heart.* 2015; 2(1): 1-8.
- Topal E, Aydemir K, Çağlar Ö, Arda B, Kayabaşı O, Yıldız M, Erbaş O. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Treatment. *Journal of Experimental and Basic Medical Sciences.* 2021; 2(3): 343-57.
- Sumi M. Experimental Pharmacotherapies in Models of Alcohol Addiction. Rowan University, Department Of Chemistry And Biochemistry, Thesis, New Jersey (ABD), 2021 (Tez Danışmanı: Prof. Dr.Thomas M. Keck).

- Serrano P., Granero L., Algarra R., Guerri C., Polache A. Study of Acamprosate Absorption in Rat Small İntestine. *Alcohol and Alcolism*, 2000; 35: 224-330.
- Pan J., Jin R., Shen M., Wu R., Xu S. Acamprosate Protects Aganists Adjuvant Induced Arthritis in Rats via Blocking The ERK/MAPDK and NF-KB Signaling Pathway. *Inflammation Journal*, 2018; 41: 1194-99.
- De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and Abstinence-Promoting Effects of Acamprosate. *CNS drugs*. 2005; 19(6): 517-37.
- Shwartz T., Siddiqui U., Roza S., Costello A. Acamprosate Calcium as Augmentation Therapy for Anxiety Disorders. *SAGE Journals*, 2010; 1930-32.
- Boothby L, Doering P. Acamprosate fort the Treatment of Alcohol Dependence. *Clinical Therapeutics*. 2005; 27(6): 695- 714.
- Mann K., Kiefer F., Spanagel R., Littleton J. Acamprosate: Recent Findings and Future Research Directions. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, 2008; 32(7): 1105-10.
- Küsen H. Alkol Bağımlısı Ratlarda Akamprosot Kullanımının İnce Bağırsaklar Üzerinde Oluşturduğu Fizyopatolojik Etkilerin İzole Organ Banyosu Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2022 (Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Faik Özdengül).
- Agelink MW, Lemmer W, Malessa R, Zeit T, Majewski T, Klieser E. Improved Autonomic Neurocardial Balance in Short-Term Abstinent Alcoholics Treated with Acamprosate. *Alcohol & Alcoholism*. 1998; 33(6): 602-5.
- Ooteman W, Koeter MW, Verheul R, Schippers GM, Van Den Brink W. The Effect of Naltrexone and Acamprosate on Cue-Induced Craving, Autonomic Nervous System and Neuroendocrine Reactions to Alcohol-Related Cues in Alcoholics. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007; 17(8): 558-66.
- Evren C. Alkol Aşermesi ve Akamprosot. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 2012; 25: 189-97.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı	Behiye Nur Karakuş
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Doğum Yeri ve Tarihi	
Medeni Durum	
E-mail	
Telefon Numarası	
Yazışma Adresi	

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana bilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	İstanbul Bilgi Üniversitesi- Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	2019
Lise	Mustafa Büyükoğlan Sağlık Meslek Lisesi	2015

Yabancı Dil	İngilizce- Japonca
--------------------	--------------------

Yayınları:

Bağımlılık Patofizyolojisine Genel Bakış

Sertifikaları:

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

Deney Hayvanlarında Sterotaksik Uygulamalar Kursu

Özel İlgi Alanları:

Müzik dinlemek, trekking, kitap okumak, resim yapmak.

9. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2021 – 007

Karar Tarihi: 09.04.2021

Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu Kararı

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD'den Dr. Öğr. Üyesi Faik ÖZDENGÜL ve Behiye Nur KARAKUŞ' in sunduğu "**Alkol Bağımlı Sıçanlarda Akamprosat Tedavisinin Atriyum Kasılması Üzerine Etkilerinin İzole Organ Banyosunda İncelenmesi**" başlıklı tez projesi 11 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede 4 grupta toplam 32 adet sıçan kullanılacağı ve anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu Yönergesindeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleeri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "**Uygun**" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr.

Mehmet Tuğrul YILMAZ

Başkan

Ek-2: Etik Kurul İsim Değişikliği Onayı



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2021 – 049

Karar Tarihi: 05.11.2021

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

Etik kurulumuz tarafından **09/04/2021** tarih ve **2021 / 007** sayı ile onaylanan "**Alkol Bağımlı Sıçanlarda Akamprosot Tedavisinin Atriyum Kasılması Üzerine Etkisinin İzole Organ Banyosunda İncelenmesi**" isimli proje, proje yürütücüsünün isteği üzerine '**Akamprosot Uygulanan Alkolik Sıçanların Atriyum Kasılmaları Değişir mi ?**' şeklinde proje başlığının değişmesinin "**Uygun**" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr.

Mehmet Tuğrul YILMAZ

Başkan