

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**ALKOL BAĞIMLISI HASTALARDA ERKEN VE GEÇ YOKSUNLUK
DÖNEMİNDE GLUTAMAT VE SEROTONİN AKTİVİTESİ**

Proje No: TSA-08-604

Proje Türü: Normal Araştırma Projesi (NAP)

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Adı Soyadı: Ertuğrul EŞEL
Birimi/Bölümü: Tıp Fakültesi/Psikiyatri ABD

Araştırmacılar:

Yusuf ÖZKUL (Tıp/Tıbbi Genetik)
Mustafa KULA (Tıp/Nükleer Tıp)
Saliha DEMİREL ÖZSOY (Tıp/Psikiyatri)
Özgül KARAASLAN (Tıp/Psikiyatri)
Hilal AKALIN (Tıp/Tıbbi Genetik)

Kasım 2017
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
YÖNTEM	10
BULGULAR	13
TARTIŞMA	15
KAYNAKLAR	17

ALKOL BAĞIMLISI HASTALARDA ERKEN VE GEÇ YOKSUNLUK DÖNEMİNDE GLUTAMAT VE SEROTONİN AKTİVİTESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, alkol bağımlısı hastalarda yoksunluk döneminde glutamat aktivitesini değerlendirmek için glutamat transporter mRNA düzeylerinin ve memantine hormon cevabının, serotonin aktivitesini değerlendirmek için serotonin transporter mRNA düzeyinin ve essitaloprama hormon cevabının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Alkol yoksunluğu döneminde olan alkol bağımlısı 20 erkek hasta ve 20 sağlıklı erkek kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarda depresyon varlığını dışlamak için Montgomery-Asberg Depresyon Ölçüm Skalası, alkolizm şiddetini belirlemek için Michigan Alkolizm Tarama Testi ve yoksunluk düzeyini belirlemek için Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Serotonin transporter (SERT) ve eksitator amino asit taşıyıcı (EAAT2 ve EAAT3) olarak adlandırılan glutamat transporter ifadeleri lökositlerden Real- Time PCR (polymerase chain reaction) yöntemiyle hastalarda yoksunluğun 1. günü ve 28. gününde, kontrollerde bir kez ölçülmüştür. Büyüme hormonu (GH), prolaktin ve kortizol düzeyleri memantin verilmesinden sonra her 30 dakikada bir 120 dakika boyunca hastalarda yoksunluğun 8. gününde, kontrollerde bir kez ölçülmüştür. Prolaktin ve kortizol düzeyleri essitalopram verilmesinden sonra 120 dakika boyunca her 30 dakikada bir hastalarda yoksunluğun 14. gününde, kontrollerde bir kez ölçülmüştür.

Bulgular: Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki SERT, EAAT2 ve EAAT3 düzeyleri arasında fark tespit edilmemiştir. Hastaların hem erken hem de geç yoksunluk dönemindeki EAAT2 ve EAAT3 düzeyleri kontrollerinkinden yüksek bulunmuştur. Memantine GH cevabı hastalarda yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada glutamat taşıyıcıları EAAT2 and EAAT3'ün erken ve geç yoksunluk döneminde arttığı ve yoksunluk döneminde glutamat reseptör aktivitesinde değişiklikler olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Alkol yoksunluğu, glutamat, EAAT, SERT, serotonin.

GLUTAMATE AND SEROTONIN ACTIVITY DURING WITHDRAWAL IN THE ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS

Aim: The study aimed to investigate the levels of glutamate transporters mRNA and hormonal response to memantine for evaluation glutamate activity and to investigate the levels of serotonin transporter mRNA and hormonal response to escitalopram for evaluation serotonin activity, during withdrawal in the alcohol-dependent patients.

Method: The study consisted of males, 20 inpatient alcoholics during withdrawal and 20 healthy controls. The Montgomery–Asberg Depression Rating Scale to eliminate depression, the Michigan Alcoholism Screening Test to assess the severity of alcoholism, and the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol to evaluate severity of withdrawal was performed in the patients. Expression of serotonin transporter (SERT) and expressions of glutamate transporters, namely the excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) and EAAT3, in white blood cells were measured with the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) in early (first day) and late (28th day) withdrawal in alcoholic patients and once in the controls. Serum levels of growth hormone (GH), prolactin and cortisol were measured in every 30 min for the subsequent 120 min after memantine administration in the alcoholics on 8th day of withdrawal and in the controls. Serum levels of prolactin and cortisol were measured in every 30 min for the subsequent 120 min after escitalopram administration in the alcoholics on 14th day of withdrawal and in the controls.

Results: There were no differences in SERT, EAAT2 and EAAT3 levels of the patients between early and late abstinence. EAAT2 and EAAT3 expressions in the patients during both early and late withdrawal were higher than those of the controls. GH response to memantine was higher in the patients.

Discussion: In conclusion, the study revealed an up-regulation of glutamate transporters EAAT2 and EAAT3 in early and late withdrawal and some differences in NMDA receptor activity in patients with alcohol withdrawal.

Key Words: Alcohol withdrawal, glutamate, EAAT, NMDA, serotonin.

GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol yoksunluk sendromunun patofizyolojisinde serotonerjik ve glutamaterjik sistemlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada, alkol yoksunluğu içindeki hastalarda bu iki nörotransmitter sisteminin aktivitelerinde değişiklik olup olmadığını, değişiklik varsa bunun yoksunluk tedavisi ile düzelip düzelmediğini araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla, alkol bağımlısı olan hastalarda alkol yoksunluğunun 1. günü ve 28 günlük tedaviden sonra ve sağlıklı kontrollerde lökosit serotonin transporter mRNA ve glutamat transporter mRNA düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca seçici serotonin geri alım inhibitörü olan s-citalopram vererek serotonerjik ajanlarla arttığı bilinen kortizol ve prolaktin hormon cevaplarına ve glutamat NMDA (N-metyl d-aspartate) reseptör blokajı yapan memantine yine glutamat blokajı ile arttıkları bildirilmiş olan prolaktin (PRL), kortizol ve büyüme hormonu (GH) cevaplarına bakılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Beyin nörotransmitterlerinin aktivitelerinin insanlarda ölçülmesi birkaç farklı yolla mümkündür. Serumda, beyin omurilik sıvısında ya da idrarda nörotransmitterlerin doğrudan kendilerinin ya da metabolitlerinin ölçülmesi bu yollardan biridir. Bir başka yöntem o nörotransmitterin reseptörünü uyaran ya da bloke eden ajanların dışardan verilmesi sonrasında, o nörotransmitter tarafından uyarılan ya da baskılanan hormonların plazmada ölçülmesi şeklinde yapılan challenge (dinamik) çalışmalardır (1,2). Bunlar psikiyatride genellikle ilk yöntemdeki ölçümlerden daha güvenilir kabul edilmektedir. Bir başka yöntem de bu reseptörlere bağlanan ilaç ya da maddelerin radyoaktif olarak işaretlenmesinden sonra kişiye verilmesi, daha sonra da PET ya da SPECT gibi görüntüleme çalışmaları ile reseptörlerin hangi oranda bağlanmış olduklarının ölçülmesidir (3). Son olarak o nörotransmitterlerle ilgili proteinlerin (reseptörler, transport pompası) gen ifadelerinin, doğrudan proteinin ya da o proteine ait mRNA düzeylerinin periferik kan hücrelerinde ölçülmesidir (4-8).

Alkol yoksunluk döneminde oluşan nörobiyolojik değişikliklerin başında beyinde glutamat aktivitesinin artışı gelmektedir. Glutamat beynin en önemli eksitatör nörotransmitteri olup, alkol yoksunluğu, anksiyete bozuklukları ve anksiyetenin eşlik ettiği depresyon gibi birçok psikiyatrik hastalığın altında yatan biyolojik mekanizmalarda işe karışmaktadır. Alkol yoksunluğundaki glutamat aktivitesi artışı, alkol bağımlısı olan kişinin sürekli alkol almasına bağlı olarak beyinde gelişen glutamat işlevi yukarı-ayarlamasına (up regulation) bağlıdır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda alkol yoksunluk döneminde glutamat aktivitesinin artmış olduğu ortaya konmuştur (9). Ancak insanlardaki veriler azdır (10-12). Glutamat reseptör

aktivitesini ölçmek için de oturmuş bir challenge yöntemi yoktur. Ancak, kortizol, GH ve prolaktin hormonları kısmen glutamat tarafından module edildiği için, ülkemizde bulunan ve demansın tedavisi için kullanılmaya başlanan bir glutamat NMDA reseptör antagonisti olan memantin ilacı verilerek bu hormonların sağlıklı insanlarda ve hasta gruplarında nasıl değişim gösterdiklerini incelemek bir glutamat aktivitesi belirleyicisi olarak kullanılabilir diye düşünüyoruz. Glutamat antagonistlerini vererek bu hormonların cevaplarına bakılmış olan çok az sayıda çalışma vardır (13).

Alkol yoksunluğunda serotonin aktivitesindeki değişikliklerle ilgili bilinenler ise daha azdır. Serotonin aktivitesi azlığının alkol bağımlılığının oluşmasında yatkınlık belirleyicisi olabileceği, alkol bağımlılarında sık görülen saldırganlık ve dürtüsellikle ilişkili olabileceği, ya da uzun süreli alkol kullanımına bağlı değişiklikler olabileceği ileri sürülmektedir. (14-16). Alkol bağımlılarında periferik kan hücrelerinde (17) ya da beyinde (18) serotonin transporter aktivitesinin değişmiş olduğuna dair yayınlar varsa da bulgular henüz tutarlılık düzeyine ulaşmamıştır. Ayrıca bu serotonerjik disfonksiyonun alkol yoksunluk dönemine sınırlı bir bozukluk mu, yoksa alkolün uzun süreli kullanımına bağlı ya da alkol bağımlılığından önce de var olan ve uzun süreli bir trait özellik mi olduğu da halen bilinmemektedir (19). Son yıllarda serotoninin psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisindeki rolünün ortaya çıkarılması amacıyla HPA (hipotalamo-pitüiter-adrenal) eksenle ilgili dinamik testler uygulanmaktadır. CRH (corticotropin-releasing hormon) salınışı serotoninin uyarıcı kontrolü altında olduğu için (20), alkol bağımlısı hastalarda selektif serotonin geri alım inhibitörü olan citalopram (21), serotonin agonisti sumatriptan (22) gibi ajanlara endokrin cevaplara bakılarak serotonerjik aktivite değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

Katılımcılar:

Hasta grubu: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde kronik alkolizm nedeniyle yatarak tedavi gören “alkol yoksunluk dönemindeki” 20 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Alkol bağımlılığı tanısı, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (23) tanı kriterlerine göre konulmuştur.

Kontrol grubu: Hasta grubu ile yaş uyumlu, bilinen herhangi bir psikiyatrik, endokrin, nörolojik, metabolik hastalığı olmayan, aynı düzeyde sigara içen 20 sağlıklı erkek kontrol grubuna alınmıştır.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmıştır. Hasta ve kontrollere, araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alınmıştır.

Klinik Değerlendirme:

Hastaların klinik ve psikiyatrik muayeneleri yapılmıştır. Alkol bağımlılığı grubundaki hastalara ek depresyonun varlığını dışlayabilmek için Montgomery-Asberg Depresyon Ölçüm Skalası (MADRS) (24) testi uygulanacak skoru 14'ün üzerinde olanlar çalışmaya alınmıştır. Alkolizmin şiddetini belirlemek için Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) (25) uygulanmıştır. Yoksunluk düzeyini belirlemek için yatışın birinci ve 28. günlerinde “Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği” (CIWA-Ar, revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) (26) uygulanmıştır.

Laboratuvar ölçümleri:

Alkol bağımlısı hastalarda:

1. gün; antekübital vene yerleştirilecek bir kateter vasıtasıyla serotonin transporter mRNA ve glutamat transporter mRNA düzeylerini ölçmek amacıyla saat 08:00'de EDTA'lı tüpe kan örneği alınmıştır.

Bu işlemten sonra standart benzodiazepin tedavisine başlanmıştır.

8. gün; saat 08:00'da bazal GH, PRL, kortizol düzeyi için kan örneği alınıp 20 mg memantine (demans için önerilen standart günlük doz (27)) verildikten sonra 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda yine aynı hormonların düzeyine bakmak için kan örnekleri alınmıştır.

14. gün; saat 08:00'da bazal PRL, kortizol düzeyi için kan örneği alınıp 20mg essitalopram verildikten sonra 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda yine aynı hormonların düzeyine bakmak için kan örnekleri alınmıştır.

28. gün; serotonin transporter mRNA ve glutamat transporter mRNA düzeylerini ölçmek amacıyla saat 08:00'de EDTA'lı tüpe kan örneği alınmıştır.

Kontrol grubunda ölçümler bir kez yapılmıştır.

Hormon ölçümleri için alınan kan örnekleri alınışından itibaren iki saat içinde santrifüje edilip serumları ayrıldıktan sonra analiz edilinceye kadar -70 C° de saklanmıştır.

Biyokimyasal analiz:

Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlardan RNA izolasyonu gerçekleştirilerek, cDNA sentezi yapılmış ve serotonin transporter ve glutamat transporter mRNA'larına özgü Primerler kullanılarak Real-Time PCR sentezi yapılmıştır. Real-Time PCR yöntemi kullanılarak serotonin transporter ve glutamat transporter mRNA seviyesi ölçülmüştür.

Serum kortizol düzeyi radyoimmünassay (RIA) (DSL-2100) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti $0.3\text{ }\mu\text{g/dl}$, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla $19.21\text{ }\mu\text{g/dl}$ konsantrasyonda %5.3, $19.18\text{ }\mu\text{g/dl}$ konsantrasyonda %8.9 idi.

Serum GH ve PRL düzeyleri immunoradiometrik assay (IRMA) (sırasıyla; DSL-1900, RK-780CT) kitleri ile ölçüldü. GH için sensitivite limiti $0.03\text{ }\mu\text{IU/ml}$, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla $8.73\text{ }\mu\text{IU /ml}$ konsantrasyonda %3.1, $1.02\text{ }\mu\text{IU/ml}$ konsantrasyonda %5.9 idi. PRL için sensitivite limiti 0.17 ng/ml , ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 35.13 ng/ml konsantrasyonda %2.8, 35.98 ng/ml konsantrasyonda %2.2 idi.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Hastaların ve kontrollerin demografik, psikometrik ve transporter mRNA değerleri (dağılımları anormal olduğu için) Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Erken ve geç yoksunluk dönemindeki verilerin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Hormon cevaplarının değerlendirilmesi için bazal hormon değerinden, ilaç sonrası ölçülen minimum hormon düzeyi çıkarılarak delta (Δ) hormone değeri hesaplanmıştır. Hastaların ve kontrollerin hormonal değerlerinin karşılaştırılmasında, beden kitle indeksi eşdeğişken alınarak MANCOVA testi kullanılmıştır.

BULGULAR

I. Hasta ve kontrollerin sosyo-demografik ve klinik özellikleri

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) düşük, depresyon puanları yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri

Demografik veriler	Hasta grubu (n=20) Ort $\pm$ SH	Kontrol grubu (n=20) Ort $\pm$ SH	Karşılaştırma
Yaş	44.40 $\pm$ 2.17	40.25 $\pm$ 1.82	Z=1.613 p=0.107
BKİ (kg/m ²)	24.92 $\pm$ 0.86*	27.37 $\pm$ 0.86	Z=2.529 p=0.011
MADRS puanı	6.70 $\pm$ 1.13**	1.85 $\pm$ 0.28	Z=2.791 p=0.005
Alkol kullanım süresi (yıl)	23.80 $\pm$ 1.74		
Alkol kullanım miktarı (gram/gün)	331.45 $\pm$ 34.42		
MAST puanı	34.85 $\pm$ 2.45		
CIWA-Ar puanı (1. gün)	28.45 $\pm$ 3.22		
CIWA-Ar puanı (28. gün)	1.45 $\pm$ 0.44		

n: Denek sayısı, **BKİ:** Beden Kitle İndeksi, MADRS: Montgomery–Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği, MAST: Michigan Alkolizm Tarama Testi, CIWA-Ar: Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği, SH: Standard Hata

*: Kontrollerinkinden düşük

**: Kontrollerinkinden yüksek

Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki SERT, EAAT2 ve EAAT3 düzeyleri arasında fark tespit edilmemiştir. Hastaların hem erken hem de geç yoksunluk dönemindeki EAAT2 ve EAAT3 düzeyleri kontrollerinkinden yüksek bulunmuştur (Sırasıyla; EAAT2 için $Z=2.153$ $p=0.031$; $Z=2.187$ $p=0.029$. EAAT3 için $Z=2.187$ $p=0.029$; $Z=2.015$ $p=0.044$) (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların ve kontrollerin SERT, EAAT2 ve EAAT3 değerleri.

	Hasta n=17 Ortanca (ÇAF)		Kontrol n=17 Ortanca (ÇAF)
	1. gün	28. gün	
SERT mRNA	0.00925 (0.00986)	0.00702 (0.01539)	0.00260 (0.00490)
EAAT3 mRNA	0.00441 (0.00595)*	0.00388 (0.01412)*	0.00188 (0.00227)
EAAT2 mRNA	0.01526 (0.02198)*	0.01237 (0.05120)*	0.00709 (0.00740)

ÇAF: Çeyrekler arası fark

*: Kontrollerinkinden yüksek

Hastaların bazal GH, delta GH ve bazal PRL düzeyleri kontrollerinkinden yüksek bulunmuştur. Diğer hormonal değerlerde fark tespit edilmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların ve kontrollerin hormonal değerleri.

	Hasta n=19	Kontrol n=15	Karşılaştırma
Bazal GH (μ IU/ml)	$1.34 \pm 2.03^{**}$	0.16 ± 0.12	F=4.556, p=0.041
Delta GH (μ IU/ml)	$1.25 \pm 2.01^{**}$	0.10 ± 0.12	F=4.462, p=0.043
Bazal PRL (ng/ml)	$41.42 \pm 19.64^{**}$	24.98 ± 9.84	F=6.810, p=0.014
Delta PRL (ng/ml)	13.24 ± 13.12	8.73 ± 8.20	F=0.772, p=0.386
Bazal kortizol (μ g/dl)	17.85 ± 9.34	16.61 ± 8.18	F=0.236, p=0.631
Delta kortizol (μ g/dl)	5.88 ± 8.16	8.76 ± 6.72	F=0.954, p=0.336

** : Kontrollerinkinden yüksek

TARTIşMA

Hastaların hem erken hem de geç yoksunluk dönemindeki EAAT2 ve EAAT3 düzeylerinin kontrollerinkinden yüksek bulunması bu çalışmanın major bulgusudur. Bu bulgu alkol yoksunluğu döneminde glutamaterjik aktivitenin artmış olduğuna işaret etmektedir. Kronik alkol kullanımı, ekstraselüler glutamat düzeyinin artmasına ve kompanzasyon mekanizması olarak EAAT’lerin yukarı ayarlamasına neden oluyor olabilir. EAAT artışı endojen koruyucu mekanizmalarla ilgili olabilir. Ulaşabildiğimiz literatür bilgilerine göre bir çalışmada EAAT düzeyleri araştırılmıştır. Alkol bağımlısı 7 hasta ile yapılan postmortem bu çalışmada bazolateral amigdalada EAAT2 ifadesinde azalma tespit edilmiştir (28).

Çalışmamızın diğer önemli bir bulgusu olarak, hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki SERT, EAAT2 ve EAAT3 düzeyleri arasında fark tespit edilmemiştir. Yani akut yoksunluk dönemindeki değişiklikler geç yoksunluk döneminde de devam etmiştir. Bu değişikliklerin yoksunluk döneminde özgü olup olmadığını anlamak için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de çalışmamız alkol bağımlısı hastalarda nrotansmitter düzeylerini araştıran ilk çalışmalardan olması açısından önemlidir.

Ayrıca memantine bazı hormon cevapları açısından hastalar ve kontroller arasında fark tespit edilmiştir. Bu da alkol yoksunluğunda glutamaterjik aktivitede değişiklik olduğunu destekleyen bir bulgudur.

Sonuç olarak bu çalışmada, nörotransmitter aktivitesini değerlendirmenin farklı yollarından biri olan, nörotransmitterlerin hücre içine taşıyıcı proteinine ait mRNA düzeylerinin periferik kan hücrelerinde ölçülmesi yöntemi kullanılmıştır. Bu yolla yapılan değerlendirmeye, alkol bağımlısı hastaların yoksunluk dönemlerinde glutamaterjik aktivitede değişiklik olduğu sonucuna varılmıştır. Nörotransmitter aktivitesini, ilaca hormon cevabına bakarak ölçen farklı yöntem de benzer bulguyla bu sonucu desteklemiştir.

Bu araştırma sonuçları ile, projenin öneri aşamasında ortaya konulan, hedeflere büyük oranda ulaşılmıştır. Sadece başlangıçta planlanan 30 hasta yerine ölçütlere uygun hasta bulmanın zorluğu nedeniyle 20 hasta çalışmaya alınabilmiş ve laboratuvar ölçümleri sırasında bazı teknik nedenlerle birkaç hastanın kan analiz sonuçları eksik şekilde veriler sunulmuştur. Yine de benzer çalışmaların olmaması nedeniyle bu sayı ile yapılan çalışmanın bulgularının bir kısmı SCI kapsamındaki dergide yayınlanmıştır (29).

KAYNAKLAR

1. Morihisa JM, Rosse RB, Cross CD ve ark. Laboratory and Other Diagnostic Tests in Psychiatry. Textbook of Psychiatry, 3. baskı, Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA (Eds), Washington DC, American Psychiatric Press, 1999; 298-299.
2. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2002a; Ek 4:35-50.
3. Smith GS, Koppel J, Goldberg S. Applications of neuroreceptor imaging to psychiatry research. Psychopharmacol Bull. 2003; 37(4):26-65.
4. Lopez-Figueroa AL, Norton CS, Lopez-Figueroa MO, Armellini-Dodel D, Burke S, Akil H, Lopez JF, Watson SJ. Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. Biol Psychiatry. 2004; 55(3):225-233.
5. Fernandez F, Sarre S, Launay JM, Aguerre S, Guyonnet-Duperat V, Moisan MP, Ebinger G, Michotte Y, Mormede P, Chaoulloff F. Rat strain differences in peripheral and central serotonin transporter protein expression and function. Eur J Neurosci. 2003; 17:494-506.
6. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Motoki I, Tayoshi S, Ohta K, Song H, Morita K, Rokutan K, Ohmori T. Serotonin transporter mRNA expression in peripheral leukocytes of patients with major depression before and after treatment with paroxetine. Neurosci Lett. 2005; 389(1):12-6.
7. Hranilovic D, Lesch KP, Ugarkovic D, Cicin-Sain L, Jernej B. Identification of serotonin transporter mRNA in rat platelets. J Neural Transm. 1996; 103:957-965.
8. Lima L, Urbina M. Serotonin transporter modulation in blood lymphocytes from patients with major depression. Cell Mol Neurobiol. 2002; 22:797-804.
9. Nagy J, Horvath C, Farkas S, Kolok S, Szombathelyi Z. NR2B subunit selective NMDA antagonists inhibit neurotoxic effect of alcohol-withdrawal in primary cultures of rat cortical neurones. Neurochem Int. 2004; 44:17-23.
10. Krystal JH, Petrakis IL, Mason G ve ark. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward, dependence, treatment, and vulnerability. Pharmacol Ther. 2003; 99:79-94.
11. Faingold C, Li Y, Evans MS. Decreased GABA and increased glutamate receptor-mediated activity on inferior colliculus neurons in vitro are associated with susceptibility to ethanol withdrawal seizures. Brain Res. 2000; 868:287-295.
12. Rossetti ZL, Carboni S, Fadda F. Glutamat-induced increase of extracellular glutamate through N-methyl-D-aspartate receptors in ethanol withdrawal. Neuroscience. 1999; 93:1135-1140.
13. Hergovich N, Singer E, Agneter E, Eichler HG, Graselli U, Simhandl C, Jilma B. Comparison of the effects of ketamine and memantine on prolactin and cortisol release in men: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology. 2001; 24:590-593.

14. Mann KF. Symposium "New pharmacological treatments of alcoholism", 14th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, 2004 June 20-24; Paris, France
15. Eşel E. Alkol bağımlılığına yatkınlığın biyolojik belirleyicileri. Türk Psikiyatri Dergisi. 2003; 14:60-71.
16. Esel E, Kose K, Turan MT, Basturk M, Sofuoglu S, Aslan SS, Yabanoglu I, Gonul AS, Yazici C. Monoamine oxidase-B activity in alcohol withdrawal of smokers: is there any relationship with aggressiveness? Alcohol Alcohol. 2002b; 37:272-276.
17. Javors M, Tiouririne M, Prihoda T. Platelet serotonin uptake is higher in early-onset than in late-onset alcoholics. Alcohol & Alcoholism. 2000; 35:390-393.
18. Heinz A, Ragan P, Jones DW, Hommer D, Williams W, Knable MB, Gorey J, Doty L, Geyer C, Lee KS, Coppola R, Weinberger DR, Linnoila M. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. Am J Psychiatry. 1998; 155:1544-1549.
19. Arranz B, Rosel P, Sarro S, Zaldivar E, Cano R, Navarro MA, San L. Platelet serotonergic binding sites in alcohol-dependent patients. Alcohol & Alcoholism. 1999; 34:726-732.
20. Mokrani MC, Duval F, Crocq A, Bailey P, Macher JP. HPA axis dysfunction in depression: correlation with monoamine system abnormalities. Psychoneuroendocrinology. 1997; 22 (Suppl 1):63-67.
21. Wong WM, Hasemann S, Schwarz M, Zill P, Koller G, Soyka M, Preuss UW. Citalopram neuropharmacological challenge in alcohol-dependent patients and controls: pharmacogenetic, endocrine and psychobehavioral results. Pharmacopsychiatry. 2008; 41(2):72-8.
22. Vythilingum B, Hugo CJ, Maritz JS, Pienaar W, Stein DJ. Pharmacological challenge with a serotonin 1D agonist in alcohol dependence. BMC Psychiatry. 2005; 5:31.
23. Amerikan Psikiyatri Birliği(1994). Mental bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı dördüncü baskı(DSM IV) (Çev. Ed. E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
24. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. Am J Psychiatry 1979;134:282-289.
25. Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S, Saygılı R. Michigan Alkolizm Tarama Testinin geçerliliği. Ege Tıp Dergisi 1995;34(1-2):15-8.
26. Sullivan JT, Swift RM, Lewis DC. Benzodiazepine requirements during alcohol withdrawal syndrome: Clinical implications of using a standardized withdrawal scale. Journal of Clinical Psychopharmacology 1991;11(5):291-29.
27. Areosa SA, McShane R, Sherriff F. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 18(4):CD003154.
28. Kryger R, Wilce PA. The effects of alcoholism on the human basolateral amygdala. Neuroscience 2010; 167(2):361-71.
29. Ozsoy S, Asdemir A, Karaaslan O, Akalın H, Ozkul Y, Esel E. Expression of glutamate transporters in alcohol withdrawal. Pharmacopsychiatry 2016; 49: 14–17.