

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

**Alkol Bağımlısı Ratlarda Akamprosat Kullanımının İnce
Bağırsaklar Üzerinde Oluşturduğu Fizyopatolojik Etkilerin
İzole Organ Banyosu Aracılığıyla Değerlendirilmesi**

Hande KÜSEN

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Faik ÖZDENGÜL

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 211318003 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya- 2022

Tez Onay Sayfası

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Hande KÜSEN**'in “**Alkol Bağımlısı Ratlarda Akamprosot Kullanımının İnce Bağırsaklar Üzerinde Oluşturduğu Fiziopatolojik Etkilerin İzole Organ Banyosu Aracılığıyla Değerlendirilmesi**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA/07.01.2022

Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Faik ÖZDENGÜL

Necmettin Erbakan Üniversitesi/

Meram Tıp Fakültesi/ Fizyoloji Ana Bilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Mehmet Ak

Necmettin Erbakan Üniversitesi/

Meram Tıp Fakültesi/ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Üye

Doç. Dr.Leyla Aydın

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi/

Tıp Fakültesi/ Fizyoloji Ana Bilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 19/01/2022 tarih ve 02/02 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun 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.

07.01.2022

Hande KÜSEN

Benzerlik Raporu

Tezin Tam Adı: Alkol Bağımlısı Ratlarda Akamprosat Kullanımının İnce Bağırsaklar Üzerinde Oluşturduğu Fizyopatolojik Etkilerin İzole Organ Banyosu Aracılığıyla Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı Soyadı: Hande KÜSEN

Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı: 101

Alkol Bağımlısı Ratlarda Akamprosat Kullanımının İnce Bağırsaklar Üzerinde Oluşturduğu Fizyopatolojik Etkilerin İzole Organ Banyosu Aracılığıyla Değerlendirilmesi

ORJİNALLİK RAPORU

%5	%4	%2	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	burkonturizm.com	%1
2	acikerisim.ybu.edu.tr:8080	<%1
3	Submitted to Fatih University	<%1
4	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University	<%1
5	acikerisim.erbakan.edu.tr	<%1
6	docs.neu.edu.tr	<%1
7	docplayer.biz.tr	<%1
8	acikerisim.baskent.edu.tr	<%1

Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı: Dr. Faik ÖZDENGÜL

İmza:

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için bana kıymetli zamanını ayıran, sabırla ve büyük bir ilgiyle elinden gelenin fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen, yolumu daima aydınlatan kıymetli danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Faik ÖZDENGÜL'e

Öğrenim sürem boyunca akademik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Selim KUTLU'ya,

Öğrenciliğim süresince akademik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ'e

Verdikleri bilgi ve tecrübeler ile akademik eğitimime katkı sunan çok değerli hocalarım; Uzm. Dr. Aysu ŞEN'e, Arş. Gör. Dr. Raviye ÖZEN KOCA'ya, Öğr. Gör. Hatice SOLAK'a ve Öğr. Gör. Dr. Ayşe ÖZDEMİR'e,

Öğrenim sürem boyunca desteğini esirgemeyip, bana inanan çok değerli hocam Prof. Dr. Mehmet AK'a

Çalışmamızın deneysel aşamasında desteğini esirgemeyen KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürü, Prof. Dr. Mehmet Tuğrul YILMAZ'a

Araştırmamızda ellerinden gelen tüm desteği vererek yardımcı olan KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanları; Mustafa AYAN ve Mevlüt KARAKAYA'ya,

Çalışmamın biyoistatistik kısmının hazırlanması konusunda yardımcı olan kıymetli hocam Öğrt. Gör. Sinan İYİSOY'a,

Öğrenciliğim süresince elinden gelen tüm desteği vererek yardımını hiçbir zaman esirgemeyen güler yüzlü dönem arkadaşım Behiye Nur KARAKUŞ'a,

Bu hayattaki en büyük şansım olan ve beni her konuda destekleyen çok kıymetli aileme,

Son olarak tezimi 211318003 numaralı proje ile destekleyen (NEÜ-BAP-211318003) Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Tez Kapağı ve İç Kapak.....	i
Tez Onay Sayfası.....	ii
Tez Beyan Sayfası.....	iii
Benzerlik Raporu.....	iv
Teşekkür.....	v
İçindekiler.....	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Listesi.....	x
Şekiller Listesi.....	xi
Resimler Listesi.....	xii
Tablolar Listesi.....	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Sindirim Sistemi.....	4
2.1.1. Sindirim Sisteminin Fizyolojik Anatomisi.....	4
2.1.1.1. Gastrointestinal Kanal.....	4
2.1.2. Gastrointestinal Hareketlilik.....	7
2.1.3. Enterik Sinir Sistemi.....	9
2.1.4. Sindirim Sistemi Fizyolojisi.....	10
2.1.4.1. Ağızda Sindirim.....	10
2.1.4.2. Midede Sindirim.....	13
2.1.4.3. İnce Bağırsakta Sindirim ve Emilim.....	19

2.1.4.4. Kalın Bağırsakta Sindirim ve Emilim.....	28
2.1.5. Sindirim Sisteminde Pankreasın, Karaciğerin ve Safranın Fonksiyonları.....	29
2.1.5.1. Pankreas.....	30
2.1.5.2. Karaciğer.....	31
2.1.5.3. Safra.....	32
2.2. Bağımlılık.....	33
2.2.1. Bağımlılık Tanımı ve Tarihçesi.....	33
2.2.2. Bağımlılık Gelişimi ve Bağımlılık Belirtileri.....	34
2.2.3. Bağımlılık Yapıcı Maddelerin Sınıflandırılması.....	35
2.2.4. Bağımlılık Tipleri.....	36
2.2.5. Bağımlılık Epidemiyolojisi.....	39
2.2.6. Bağımlılığın Fizyopatolojisi.....	39
2.2.7. Bağımlılığın Genetiği.....	41
2.2.8. Bağımlılığın Psikolojisi.....	41
2.3. Alkol.....	42
2.3.1. Alkolün Tanımı.....	42
2.3.2. Alkol Türleri.....	42
2.3.3. Etil Alkolün Kimyasal Özellikleri.....	43
2.3.4. Etil Alkolün Farmakokinetiği.....	43
2.3.5. Etanol Kullanımının Tarihçesi.....	44
2.3.6. Tarihte Tedavi Amaçlı Alkol Kullanımı.....	44
2.3.7. Alkol Tüketiminin Olumsuz Etkileri.....	45
2.4. Alkol Bağımlılığı.....	46

2.4.1. Alkol Bağımlılığının Tanımı.....	46
2.4.2. Alkol Bağımlılığının Epidemiyolojisi.....	46
2.4.3. Alkol Bağımlılığının Etiyolojisi.....	47
2.4.4. Alkol Bağımlılığının Genetiği.....	48
2.4.5. Alkol Bağımlılığının Belirtileri.....	49
2.4.6. Alkol Bağımlılığı Tipleri.....	49
2.4.7. Alkol Bağımlılığı Teşhisinin Konulması.....	50
2.4.8. Alkol Bağımlılığından Olumsuz Etkilenen Fizyolojik Sistemler.....	50
2.4.9. Alkol Bağımlılığının Sindirim Sistemi Üzerindeki Olumsuz Etkileri.....	51
2.4.10. Alkol Bağımlılığının İnce Bağırsak Üzerindeki Olumsuz Etkileri.....	52
2.4.11. Alkol Bağımlılığının Toplum Üzerindeki Olumsuz Etkileri.....	53
2.4.12. Alkol Bağımlılığının Tedavi Tarihçesi.....	54
2.4.13. Alkol Bağımlılığında Güncel Tedavi Yöntemleri.....	54
2.5. Akamprosat.....	56
2.5.1. Akamprosat Tanımı ve İçeriği.....	56
2.5.2. Akamprosatin Farmakodinamiği.....	56
2.5.3. Akamprosatin Farmakokinetiği.....	56
2.5.4. Akamprosatin Yan Etkileri.....	57
2.5.5. Akamprosatin Farklı Kullanım Alanları ve Diğer Etkileri.....	57
2.6. Deney Hayvanlarında Kullanılan Alkol Bağımlılık Modelleri.....	58
2.6.1. Deney Hayvanlarında Alkol Bağımlılığı Tespit İşlemleri.....	59
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	62
3.1. Deney Protokolü.....	62
3.2. Alkol Bağımlılığının Oluşturulması.....	63

3.3. Alkol Bağımlılığının Değerlendirilmesi ve Skorlaması.....	64
3.4. Sıçan Ağırlık Değişimlerinin Değerlendirilmesi.....	67
3.4.1. Sıçan Ağırlık Ölçümleri.....	67
3.5. Krebs Solüsyonu.....	67
3.6. Cerrahi Operasyon ve Doku Numunesi Alımı.....	68
3.7. İzole Organ Banyosu.....	68
3.8. İnce Bağırsak Numunelerinin İzole Organ Banyosuna Asılması ve Ölçümlerin Değerlendirilmesi.....	70
3.9. İstatistiksel Metod.....	72
4. BULGULAR.....	73
4.1. Sıçanların Ağırlık Değişim Bulguları.....	73
4.2. Sıçanların Alkol Yoksunluk Sendromu Bulguları.....	75
4.2.1. Alkol Yoksunluk Sendromu Skorlarının Ayrıntılı Değerlendirilmesi.....	76
4.3. İzole Organ Banyosu Verilerinin İstatistiksel Bulguları.....	82
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	93
7. KAYNAKLAR.....	95
8. ÖZGEÇMİŞ.....	100
9. EKLER.....	101
9.1. Etik Kurul Onayı.....	101

KISALTMALAR VE SİMGELER

ALDH: Alkol Dehidrogenaz

AMPA: α -Amino 3 Hidroksi 5 Metil 4 İzoksazolpropiyonik Asit

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CCK: Kolesistokinin

DSM-IV: Amerikan Psikiyatri Birliğinin Bağımlılık Yapıcı Maddeler Sınıflandırması

4

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GABA: Gamma Aminobütirik Asit

GALT: Bağırsak İle İlişkili Lenfoid Doku

IgA: İmmunoglobulin A

IgM: İmmunoglobulin M

IgE: İmmunoglobulin E

L-AP4: L-2-amino-4-fosfonobütirik asit

MDRI: Çoklu İlaç Direnç Proteini

NMDA: N-metil D-aspartat

PLC: Fosfolipaz C

pIgR: Polimerik İmmunoglobulin Reseptörü

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.1.1.1. Yutma Eylemi	4
Şekil 2.1.1.1.2. Midenin Bölümleri.....	6
Şekil 2.1.4.2.1. Mide Lümeni.....	14
Şekil 2.1.4.3.1. İnce Bağırsakta Mekanik Sindirim ve Hareketlilik.....	19
Şekil 2.1.4.3.2. İnce Bağırsak Kesiti.....	20
Şekil 2.1.4.4.1. Kalın Bağırsak Bölümleri.....	29
Şekil 2.1.5.1.1. Pankreas Segmesi.....	30

RESİMLER LİSTESİ

<u>Resim No</u>	<u>Sayfa No</u>
Resim 3.2.1. İntragastrik Entübasyon Uygulaması.....	63
Resim 3.2.2. İntragastrik Entübasyon Uygulamasında Sıçan Tutuş Şekli.....	63
Resim 3.3.1. Alkol Yoksunluk Sendromu Skorlama İşlemi İçin Gözlem Kafesine Alınmış Sıçanlar.....	65
Resim 3.7.1. İzole Organ Banyosu.....	69
Resim 3.8.1. İnce Bağırsak Doku Numunelerinin Hazırlanışı	71
Resim 4.1.1. Sıçan Gruplarındaki Ağırlık Değişimlerinin Günlere Göre Dağılımı.....	74
Resim 4.2.1. Sıçan Gruplarının Toplam Alkol Yoksunluk Şiddetlerinin Zamana Bağlı Değişimi	75
Resim 4.2.1.1. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Anormal Postür Verileri.....	77
Resim 4.2.1.2. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Anormal Yürüyüş Verileri.....	77
Resim 4.2.1.3. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen İrritasyon Hali Verileri.....	78
Resim 4.2.1.4. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Kas ve Kuyruk Rijiditesi Verileri.....	78
Resim 4.2.1.5. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Artmış Sterotipik Aktivite Verileri.....	79
Resim 4.2.1.6. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Genel Tremor Verileri.....	80
Resim 4.2.1.7. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Islak Köpek Silkelenmesi Verileri	80
Resim 4.2.1.8. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Katatoni Verileri	81
Resim 4.2.1.9. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Spontan Nöbet Verileri.....	82
Resim 4.3.1. Grup 1'in İnce Bağırsak Kontraksiyon Kaydı.....	83
Resim 4.3.2. Grup 2'nin İnce Bağırsak Kontraksiyon Kaydı.....	83
Resim 4.3.3. Grup 3'ün İnce Bağırsak Kontraksiyon Kaydı.....	84
Resim 4.3.4. Grup 4'ün İnce Bağırsak Kontraksiyon Kaydı.....	84
Resim 4.3.5. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Gerim Verileri	86

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.2.3.1. DSM-IV Bağımlılık Yapıcı Maddeler.....	35
Tablo 2.2.4.1. DSÖ Bağımlılık Tipleri Listesi.....	36
Tablo 2.3.2.1. Alkol Grupları.....	42
Tablo 2.4.5.1. Alkol Bağımlılığının Belirtileri.....	49
Tablo 2.4.8.1. Alkolün Etkilediği Fizyolojik Sistemler ve Oluşturduğu Patolojik Etkiler.....	51
Tablo 2.4.11.1. Alkolün Toplumsal Sorunlar Üzerindeki Etkisi.....	53
Tablo 2.6.1.1. Alkol Yoksunluk Sendromu Skorlama Tablosu.....	61
Tablo 3.3.1. Çalışmada Kullanılan Alkol Yoksunluk Sendromu Skorlama Tablosu..	66
Tablo 3.5.1. Krebs Solüsyonu İçeriği	67
Tablo 4.1.1. Günlere Göre Ağırlık Değişimlerinin İstatistiksel Veri Analizleri.....	73
Tablo 4.2.1. Total Alkol Yoksunluk Sendromu Verilerinin İlgili Zaman Dilimleri İçerisinde Kıyaslanmasıyla Elde Edilmiş İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	76
Tablo 4.3.1. İn Vitro İnce Bağırsak Kontraktilitesinin Zamana Bağlı Gerim Değişimi Analiz Verileri.....	85
Tablo 4.3.2. İnce Bağırsak Kontraksiyon Verilerinin Grup Karşılaştırmalı Analiz Verileri.....	85
Tablo 4.3.3. Grupların Gerim Değerlerinin ve Ölçüm Zamanlarının Birleştirilmiş İstatistiksel Analiz Verileri.....	86

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Alkol Bağımlısı Ratlarda Akamprosot Kullanımının İnce Bağırsaklar Üzerinde Oluşturduğu Fizyopatolojik Etkilerin İzole Organ Banyosu Aracılığıyla Değerlendirilmesi

Hande KÜSEN

Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi / Konya-2022

Alkol bağımlılığında psikolojik ve farmakolojik tedavi seçenekleri bir arada uygulanmaktadır. Farmakolojik ajanlar arasında en güncel olan ilaç ise akamprosattır.

İlaçların tedavi edici etkilerinin yanı sıra yan etkilerinin de bilinmesi uygulamada tedavinin başarısı açısından son derece kıymetlidir. Alkol bağımlılığında akamprosot kullanımının sıklıkla sindirim şikayetlerine yol açtığı görülmektedir. Bu nedenle mevcut çalışmada akamprosotun ince bağırsaklar üzerindeki fizyopatolojik etkileri incelenmiştir.

Çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen 32 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar; Grup 1 (Kontrol grubu), Grup 2 (Kronik alkol grubu), Grup 3 (Akamprosot grubu) ve Grup 4 (Akamprosot+ alkol+ SF grubu) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1'e, 21 gün intragastrik entübasyon ile 10 mg/kg/g serum fizyolojik uygulanmıştır. Grup 2'ye, 21 gün intragastrik entübasyon ile 10 mg/kg/g etanol ve 10 mg/kg/g serum fizyolojik birleşimi uygulanmıştır. Grup 3'e, 21 gün intragastrik entübasyon ile 200 mg/kg/g akamprosot ve 10 mg/kg/g serum fizyolojik birleşimi uygulanmıştır. Grup 4'e, 21 gün intragastrik entübasyon ile 200 mg/kg/g akamprosot, 10 mg/kg/g etanol ve 10 mg/kg/g serum fizyolojik birleşimi uygulanmıştır. 21. gün, sıçanların alkol yoksunluk sendromları gözlemlenerek skorlanmıştır. Grup 2 ve Grup 4'ün alkol yoksunluk verileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). 22.gün, sıçanların ince bağırsak dokuları alınmış ve 2'şer cm'lik kesitler hazırlanarak izole organ banyosuna asılmıştır. Her 15 dakikalık zaman dilimi içerisinde gerçekleşen gerimler kaydedilmiş ve istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Gerçekleştirilen izole organ banyosu ölçümlerinin analizinde öncelikle tüm grupların gerim verileri, kendi spontan gerim değeriyle kıyaslanarak zaman içerisindeki değişimleri değerlendirilmiştir. Deney gruplarının kontraksiyon verilerinin birbirleriyle kıyaslanması sonucunda ise Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'teki verilerin kontrol grubunun verilerine kıyasla anlamlı bir düşüş gerçekleştirdikleri tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 4 ve Grup 2'nin kontraksiyon verilerinin birbiriyle kıyaslanması sonucunda ise Grup 4'ün Grup 2'ye kıyasla anlamlı bir düşüş gerçekleştirdiği tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Akamprosotun ince bağırsak düz kas kontraksiyon gerim değerlerini düşürdüğü, ince bağırsak motilitesini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu etkinin alkolün motilite azaltıcı etkisinden daha güçlü olduğu da anlaşılmıştır. Mevcut verilere dayanarak; akamprosot kullanımı süresince, kişilerin ince bağırsak sağlığının belirli periyotlarla kontrol edilmesinin ve takibinin gerçekleştirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Akamprosot kullanımının ince bağırsaklarda oluşturabileceği riskler hakkında ise yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akamprosot, Alkol bağımlılığı, İnce bağırsak kontraksiyonu, İzole organ banyosu.

ABSTRACT

REPUBLIC OF TURKEY

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Evaluation of Physiopathological Effects of Acamprosate Use on Small Intestines in Alcohol Dependent Rats by Using Isolated Organ Bath

Hande KÜSEN

Department of Physiology

Master Thesis / Konya-2022

Psychological and pharmacological treatment options are applied together in alcohol addiction. The most current drug among pharmacological agents is acamprosate.

It is seen that the use of acamprosate in alcohol dependence often leads to digestive complaints. Therefore, in the present study, the physiopathological effects of acamprosate on the small intestines were investigated.

32 Wistar Albino female rats were used in the study. Rats; It was divided into 4 groups as Group 1, Group 2, Group 3 and Group 4. 10 mg/kg saline was administered to Group 1 by intragastric intubation for 21 days. Group 2 was administered a combination of 10 mg/kg ethanol and 10 mg/kg saline with 21 days of intragastric intubation. Group 3 was administered a combination of 200 mg/kg acamprosate and 10 mg/kg saline with intragastric intubation for 21 days. Group 4 was administered a combination of 200 mg/kg acamprosate, 10 mg/kg ethanol and 10 mg/kg saline with 21 days of intragastric intubation. On day 21, the alcohol withdrawal syndromes of the rats were scored by observing them. Alcohol withdrawal data of Group 2 and Group 4 were statistically significant ($p<0.05$).

As a result of the comparison of the contraction data of the experimental groups with each other, it was determined that the data in Group 2, Group 3 and Group 4 had a significant decrease compared to the data of the control group ($p<0.05$). When the contraction data of Group 4 and Group 2 were compared with each other, it was determined that Group 4 had a significant decrease compared to Group 2 ($p<0.05$).

It has been determined that acamprosate decreases small intestine smooth muscle contraction tension values and decreases small intestine motility. It has also been found that this effect is stronger than the motility-reducing effect of alcohol. Based on the available data; During the use of acamprosate, it is thought that it is important to control and follow-up the small intestine health of people at certain periods.

There is a need for new studies on the risks that the use of acamprosate may cause in the small intestines.

KeyWords: Acamprosate, Alcohol addiction, Isolated organ bath, Small intestine contraction.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Etil alkol (ethanol) şekerin, çeşitli mayalar ile fermente edilmesi sonucunda üretilen bir alkol çeşididir (Doğan 2020). Ethanol, yapısı gereği suda oldukça kolay çözünebilen bir maddedir. Ethanolün; %20'si mideden, %80'i ise ince bağırsaktan emilerek çok kısa süre içerisinde kan dolaşımına katılmaktadır (Doğan 2020). Alkolün vücutta metabolize edilmesi sonucunda ise asetaldehit açığa çıkmaktadır. Asetaldehit, geçtiği hücrelerde oksidatif strese sebep olmaktadır (Kumbasar 1990; Coşkunol ve Altıntoprak 1999).

Alkollü içecekler hem dünyada hem de ülkemizde yasal olarak kullanılabilen maddelerdir. Alkol kullanımının yasal olması sebebiyle alkol bağımlılığı, klinikte yaygın olarak görülmektedir (Doğan 2020). Dünya Sağlık Örgütüne göre alkol bağımlılığının tanımı: “Uzun süre ve alışılmışın dışında alkol alan, alkole bağlı ruhsal ve bedensel sağlığı bozulan, buna karşın durumunu değerlendiremeyen, değerlendirebile alkol alma isteğini durduramayan, tedaviye gereksinimi olan hasta.” şeklindedir (World Health Organization, WHO 1994).

Alkol bağımlılığı, çevresel ve biyolojik unsurların birleşmesi sonucunda oluşan heterojen türde bir psikiyatrik bozukluktur. Alkol bağımlılığına sebep olan çevresel faktörleri sıralayacak olursak; alkol kullanımının bireye verdiği olumlu hisler, bireyde psikolojik bağımlılığın gelişmesini sağlayan çeşitli unsurlar ve zamanla bireyde oluşan alkol yoksunluk sendromudur. Alkol bağımlılığının biyolojik unsurları ise; alkol kullanımıyla birlikte zarar gören fizyolojik sistemler ve genetikdir (Matosic ve ark. 2016).

Alkol bağımlılığı, ölüm ve sakatlık için oldukça büyük bir risk teşkil etmektedir (Kennedy 2010). Bunun yanı sıra alkol bağımlılığı toplumsal pek çok soruna da sebep olmaktadır. Oluşturduğu doğrudan ve dolaylı problemler sebebiyle alkol bağımlılığı ülke ekonomilerine de zarar vermektedir (Kennedy ve ark. 2010).

Alkol kullanımından ve alkol bağımlılığından etkilenen sistemlerden birisi de gastrointestinal sistemdir. Alkol bağımlılığı neticesinde gastrointestinal sistemi etkileyen pek çok rahatsızlık meydana gelmektedir. Bu rahatsızlıklardan bazıları: İrritasyon, ülser, gastrit, pankreatit, alkolik hepatit, yağlı karaciğer, siroz ve kronik aktif hepatittir (Kumbasar 1990; Özpoyraz ve ark. 1998; Özyazıcı 2017).

Gastrointestinal sistemin organlarından biri olan ince bağırsak da alkol bağımlılığından oldukça olumsuz yönde etkilenmektedir. Alkol bağımlılığı sonucunda ince bağırsakta oluşan sorunların bir kısmını inceleyecek olursak: İrritasyon, ülserasyon, epitel hücre bozukluğu, kanama, mikrobiyota bozukluğu ve geçirgenlik problemleri bunlardan bazılarıdır (Kumbasar 1990; Özpoğraz ve ark. 1998; Köker ve ark. 2015; Yılmaz ve Altındış 2019). Alkol bağımlılığının ince bağırsak kontraksiyonları üzerinde de çeşitli olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Preedy ve Peters 1990). Alkol bağımlılığı sonucunda; ince bağırsağın gevşemesi azalmakta, kas hareketliliğinde de çeşitli bozukluklar meydana gelmektedir (Preedy ve Peters 1990; Bode 1997; Bagyánszki ve ark. 2010).

Alkol bağımlılığı canlı vücudundaki homeostazı bozmakta ve pek çok rahatsızlığa da sebebiyet vermektedir. Bu nedenle alkol bağımlılığı, tedavi edilmesi gereken bir psikiyatrik bozukluktur. Alkol bağımlılığının tedavisinde hem psikolojik hem de farmakolojik tedavi seçenekleri bir arada uygulanmaktadır (Özden 2015; Doğan 2020). Günümüzde alkol bağımlılığının tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardan birisi de, akamprosattır (Evren 2012; Uğurlu ve ark 2012). Akamprosot, alkol bağımlılığının tedavisinde kullanılan sınırlı sayıdaki farmakolojik tedavi seçeneklerinden birisidir (Polsker 2015). Akamprosotun kullanımı ise günde üç kez oral yolla gerçekleştirilmektedir (Matosic ve ark. 2016).

Akamprosot, 2003 yılında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından, 2004 yılında ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olan bir sentetik glutamat reseptör antagonistidir. 2003 yılından beri de ülkemizde alkol bağımlılığının tedavisinde yaygın olarak reçetelendirilmektedir (Evren 2012; Uğurlu ve ark. 2012).

Akamprosot, ince bağırsaktan emilmektedir. İnce bağırsaklardan emilen akamprosot, dolaşıma katılmakta ve böbreklerden metabolize edilerek idrar yolu ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Serrano ve ark. 2000; Mason ve Heyser 2010). Akamprosotun yaygın olarak reçetelendirilmesinin en önemli sebebi ise diğer alkol bağımlılık ilaçlarının aksine böbreklerden metabolize ediliyor oluşudur. Bu sayede siroz ya da karaciğer yetmezliği gibi pek çok karaciğer rahatsızlığının bulunduğu durumlarda bile kullanımı güvenli olarak gerçekleştirilebilmektedir (Mason ve Heyser 2010; Witkiewitz ve ark. 2012).

Akamprosatin diğer tercih sebepleri ise; alkolle birlikte alınması durumunda etkinliğinde herhangi bir değişiklik olmaması ve psikiyatrik ilaçlarla da (antidepresanlar, hipnotikler gibi) etkileşime girmemesidir. (Saivin ve ark. 1998; Mason ve Heyser 2010).

Akamprosatin vücutta farklı etkinlikleri de bulunmaktadır. Bu etkinliklerin bazılarında bahsedecek olursak akamprosatin; dopamini yükseltmekte, hücrelere kalsiyum girişini bastırmakta, antienflamatuar etkinlik göstermekte, beyin hasarını hafifletmekte, anksiyete semptomlarını azaltmakta, hücre içerisindeki kalsiyum salınımını düşürmekte, uyku sürekliliğini iyileştirmekte ve elektroensefalografi dalgalarını düşürmektedir (Bouza ve ark. 2004; Mason ve Heyser 2010; Schwartz ve ark. 2010; Chau ve ark. 2018; Pan ve ark. 2018; Choi ve ark. 2019).

Akamprosatin kullanımının çeşitli yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkilerden en yaygın görülenleri ise: Karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, gaz şikayetleri, kaşıntı, ciltte kızarıklık, ishal ve cinsel isteksizlik şeklindedir (Evren 2012).

Akamprosatin kalsiyum üzerinde çeşitli etkilerinin bulunması, düz kasların motilitesi üzerinde de etkinlik gösterebileceğini düşündürmüştür. Bu sebeple akamprosatin ince bağırsaklar üzerindeki etkinliğine yönelik, literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen literatür taraması sonucunda ise akamprosatin ince bağırsak kontraksiyonları üzerinde göstermiş olduğu etkinliğe dair herhangi bir çalışmaya ulaşılamamıştır.

Bu sebeple mevcut araştırmada, alkol bağımlısı ratlarda akamprosatin kullanımının ince bağırsaklar üzerinde oluşturduğu fizyopatolojik etkilerin izole organ banyosu aracılığıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sindirim Sistemi

Sindirim sisteminin temel görevi vücuda: Su, elektrolit ve besin sağlamaktır. Sindirim sisteminin temelde dört fonksiyonu bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar: Motilite, salgı, sindirim ve emilimdir.

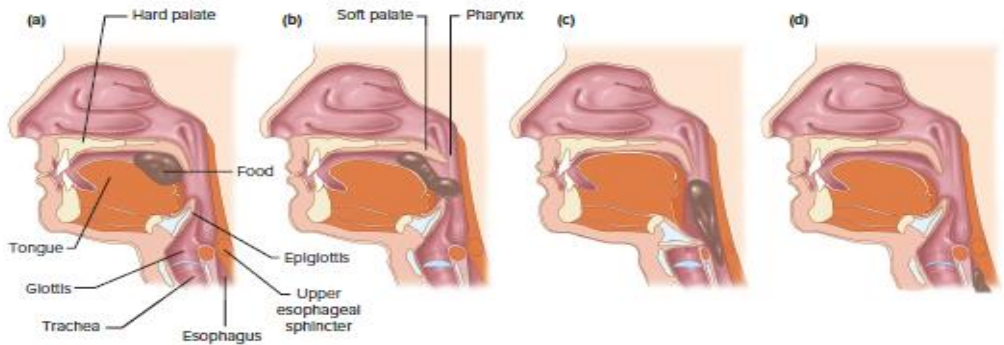
2.1.1. Sindirim Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Sindirim sistemi; yiyeceğin vücuda alımını, sindirimini, absorpsiyonunu ve oluşan atık maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan sistemdir. Sindirim sistemi: gastrointestinal kanal, bu kanala salgı serbestleyen bezler ve organlar bütününden meydana gelmektedir. Gastrointestinal kanal: Ağız, farinks, özefagus, mide, duodenum, jejunum, ileum, kolon, rektum ve anüs bölümlerinden oluşmaktadır. Gastrointestinal kanala salgı serbestleyen bezler ve organlar ise: Parotis bezi, sublingual bez, submandibuler bez, pankreas, safra kesesi ve karaciğerdir (Yıldırım 2014).

2.1.1.1. Gastrointestinal Kanal

Gastrointestinal kanalın bölümlerini daha detaylı ele alacak olursak:

1-Ağız (Cavitas Oris): Sindirim kanalının başlangıç bölümüdür. Besinlerin hem mekanik hem de kimyasal sindirimini başlattığı ilk kısımdır. Ağız kendi içerisinde vestibulum oris ve cavitas oris propria olarak iki ayrı kısımda incelenmektedir. Vestibulum oris, dudaklar ile dişler arasında kalan aralıktır. Glandula parotidea salgılarını vestibulum orise akıtmaktadır. Cavitas oris propria ise ağız içi boşluktur. Ağız boşluğu içerisinde dil, diş ve diş etleri yer almaktadır. Ağızda sindirimi gerçekleştirilen besinler, sonrasında farinkse iletilmektedir (Yıldırım 2014).



Şekil 2.1.1.1.1. Yutma Eylemi

Kaynak: Wildmaier, Raff ve Strong 2019:15.

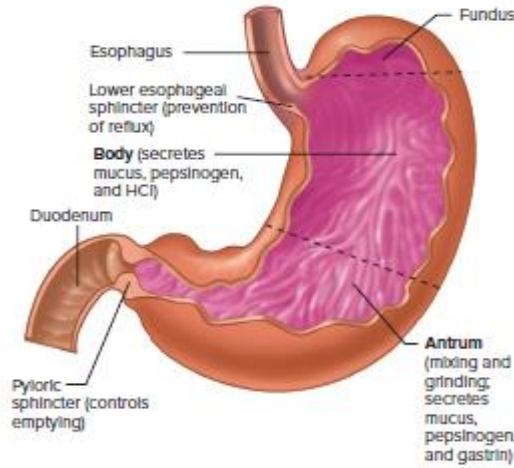
- a) Dil (lingua): Dilin birçok fizyolojik işlevi vardır. Bunlardan bahsedecek olursak, dil; fiziksel sindirimde, yutkunmada, konuşmada ve tat almada birincil yapı olarak görev almaktadır. Dil kendi içerisinde corpus linguae, radix linguae ve apex linguae olmak üzere üç kısımda incelenir. Dil kökü ise os hyoideum ile mandibula'ya tutunmuş halde bulunur. Dilin damağa bakan kısmına dorsum linguae denir ve papillalar, dorsum linguae'nin üzerinde yer alır. Bütün dil kasları nervus hypoglossus (CN XII) tarafından innerve edilmektedir (Yıldırım 2014).
- b) Dişler (Dentes): Ağızdan alımı gerçekleştirilen besinlerin parçalanmasından görevli, keskin yapılardır. Dişler kendi içerisinde: Dentes incisivi, dens caninus, dentes premolares ve dentes molares olmak üzere dörde ayrılmaktadır. Dentes incisivi; kesici dişlerdir, besinlerin kesilerek daha küçük parçalara ayrılmasını sağlarlar. Dens caninus; köpek dişleridir, tüm dişler içerisinde en uzun ve sivri olanlarıdır. Dentes premolares; küçük azı dişleridir, öğütmede görevlilerdir. Dentes molares; büyük azı dişleridir, çiğnemede görevli öğütücü yapılardır (Yıldırım 2014).
- c) Damak (Palatum): Ağız boşluğunun tavanında yer almaktadır. Damağın fizyolojik görevlerinden kısaca bahsedecek olursak; besinlerin ağız içerisinde tutulmasında, konuşmada ve fiziksel sindirimde görev almaktadır. Damak: Palatum durum ve palatum molle olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır (Yıldırım 2014).

2- Farinks (Pharynx): Yutak olarak da bilinir. Ağızdan alınan ve yutulmaya hazırlanılan besinlerin yemek borusuna geçişinde yardımcı olan yapıdır. Farinksin, bir taraftaki uzantısıyla ağız boşluğu ve yemek borusuna diğer kısımdaki uzantısıyla da burun boşluğu ve gırtlığa bağlantısı bulunmaktadır. Yutak kafa tabanından, altıncı boyun omuru düzeyine kadar ilerlemektedir. Yutak: Pars nasalis, pars laryngea ve pars oralis olmak üzere üç kısımdan meydana gelmektedir. Farinks kasları ise nervus vagus (CN X) tarafından innerve edilmektedir. Farinksten geçen besinler sonrasında özefagusu iletilmektedir (Yıldırım 2014).

3-Özefagus (Oesophagus): Tüketilmiş olan besinlerin ağız ve farinksten sonraki geçiş bölgesidir. Özefagus; yaklaşık 25-30 cm uzunluğa, 2 cm çapa sahiptir. Özefagus geçtiği alanlara göre üç bölümde incelenmektedir. Özefagusun bölümleri: Pars

cervicalis, pars thoracica ve pars abdominalis'tir. Özefagustan geçen besinler mideye iletilmektedir (Yıldırım 2014).

4- Mide (Gaster, Ventriculus): Midenin 3 temel fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar; besin maddelerinin sindirilmek üzere geçici olarak depolanması, alınan besinlerin mide salgısıyla harmanlanarak kimus haline getirilmesi ve kimusun ince bağırsağa geçişinin kontrol edilmesidir. Mide beş bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler: Kardia, fundus, mide cismi, pilor ve pilorik bölümdür. Kardia bölümü; kardiak deliğe yakın bulunan kısımdır, görüntü olarak ters çevrilmiş huniye benzemektedir, yapısında bulunan kardiak sfinkter sayesinde mide içeriğinin ve mide asitinin özefagusa geri kaçmasını engellemektedir. Fundus bölümü, midenin içeriği gaz dolu olan alanıdır. Mide cismi ise, midenin tam orta kısmıdır. Pilorik bölüm, midenin distal kısmıdır. Pilor; midenin duodenuma en yakın kısmıdır, yapısında yer alan pilor sfinkteri sayesinde mide içeriğinin on iki parmak bağırsağına geçişini kontrol edebilmektedir. Fundus ve korpus aynı zamanda gastirik salgının üretiminde de rol oynamaktadır. Gastrik bezlerden ise hidroklorik asit (HCL) salgılanması gerçekleştirilmektedir. Midede çeşitli işlemlere ve reaksiyonlara tabi tutulan besin maddeleri sonrasında ince bağırsağa geçiş göstermektedir (Yıldırım 2014).



Şekil 2.1.1.1.2. Midenin Bölümleri

Kaynak: Wildmaier, Raff ve Strong, 2019:15.

5- İnce Bağırsak (İntestinum Tenue): Gastrointestinal kanalın en uzun bölümüdür. Yaklaşık 5-7 metre uzunluğa sahiptir. İnce bağırsaklar, abdominopelvik boşlukta kalın bağırsak tarafından sarılmış şekilde bulunur. Besinlerin kimyasal sindirimi ince bağırsaklarda tamamlanmaktadır. Aynı zamanda besinlerin emiliminin büyük bir

bölümü de ince bağırsaklarda gerçekleşmektedir. İnce bağırsak: Doudenum, jejenum ve ileum olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. İnce bağırsakta emilimi tamamlanan içerikler daha sonra kalın bağırsağa iletilmektedir (Yıldırım 2014).

6-Kalın Bağırsak (İntestinum Crassum): Yaklaşık 1,5 – 2 metre uzunluğa sahiptir. Kalın bağırsak, abdominopelvik boşlukta 'n' harfi şeklinde konumlanmış durumda yer almaktadır. Kalın bağırsak, sodyum ve suyun absorpsiyonunu sağlamakla görevlidir. Aynı zamanda emilemeyen besinlerin ve feçesin anüse iletilmeden önce bir süre daha bekletilmesini de sağlamaktadır. Kalın bağırsaklar aynı zamanda, yapılarında yer alan gram negatif (-) anaerop bakteriler sayesinde K vitamini, B₁ vitamini, B₂ vitamini ve B₁₂ vitaminlerinin de üretimini gerçekleştirmektedir. Kalın bağırsaklar: Çekum, kolon, rektum ve anal kanal olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Çekum, kalın bağırsağın ilk kısmı olmakla birlikte aynı zamanda en kalın bölümüdür. Çekum, sağ fossa ilicia' da yer almaktadır. Kolon, çekumdan rektuma kadar olan bölgedir. Rektum, kalın bağırsağın son 12-13 cm'lik bölümüdür. Rektum; erkeklerde prostat ve idrar kesesinin arka kısmında, kadınlarda ise uterus ve vaginanın arka kısmında yer almaktadır. Rektumda bulunan içerik ardından anüse iletilmektedir (Yıldırım 2014).

7-Anüs (Anus): Makat olarak da isimlendirilir. Sindirim sisteminin en sonunda yer alan yapıdır. Kalın bağırsaktan gönderilen içeriğin vücuttan atılmasını sağlamaktadır. Bu sebeple en önemli görevi dışkılamanın gerçekleştirilmesi esnasında açılması, sonrasında ise kapanmasıdır (Yıldırım 2014).

2.1.2. Gastrointestinal Hareketlilik

Sindirim sistemi, vücudumuzun yaşamsal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için ihtiyaç duyduğu besinlerin, suyun, minerallerin ve vitaminlerin alımını sağlamakla görevli olan sistemdir. Sindirim sisteminin işlevlerini yerine getirebilmesi için gastrointestinal hareketliliğin sağlanması ve sürdürülmesi oldukça önemlidir. Gastrointestinal sistemde yer alan bireysel düz kas lifleri yaklaşık 200 ila 500 mikrometre uzunluğa sahiptir. Bu kas liflerinin eni yaklaşık 2-10 mikrometredir. İlgili kasların yapısında yaklaşık olarak 1000 civarında paralel liften oluşan kas demetleri yer almaktadır. Bu kas demetleri, bağırsak kanalı boyunca uzunlamasına yer alırken sirküler kas tabakasında ise bağırsağı sarar pozisyonda bulunmaktadır. Düz kas demetlerinin içerisinde yer alan kas lifleri, yapılarında bulunan delikli bağlantılar sayesinde birbirlerine elektriksel olarak da bağlı haldedir. Bu sayede kas hücrelerinin

kasılmasını başlatan elektriksel uyarılar, lifler arasında hızlı bir şekilde iletilmektedir. Düz kas liflerinin demetleri arasında gevşek bağ doku bulunmaktadır. Ancak kas demetleri, gevşek bağ dokuya rağmen pek çok alanda birleşim göstermektedir. Bu sayede kas tabakası sinsityum olarak çalışabilmektedir. Kas uyarısının iletilebildiği maksimum uzaklık ilgili kasın uyarılabilirlik düzeyine göre değişiklik göstermektedir. Aynı zamanda sirküler kas tabakası ve longitudinal kas tabakası arasında farklı bağlantı türleri de yer almaktadır. Bu bağlantılar sayesinde tabakalar arası uyarılma gerçekleştirilebilmektedir. Gastrointestinal kanalda iki tür elektriksel dalga formu bulunmaktadır. Bu dalgalar: Yavaş dalgalar ve dikensi dalgalar olarak adlandırılmaktadır (Hall 2017:13).

Yavaş dalgalar: Gastrointestinal kanalda gerçekleşen ritmik kasılmalardır. Bu dalgaların şiddetleri 5-15 milivolt arasında değişmektedir. Dalgaların frekansları ise dakikada 3 ila 12 arasındadır (Hall 2017:13).

Dikensi dalgalar: Dikensi potansiyeller olarak da adlandırılan aksiyon potansiyelleridir. Dikensi potansiyeller, kas hücresi -40 milivolttan daha pozitif olduğunda kendiliğinden meydana gelmektedir. Dikensi potansiyeller, hücrenin -40 milivolttan daha pozitif olması durumunda ilgili bölgenin tepe noktasında yer almaktadır. Dikensi potansiyel sıklığı yaklaşık olarak saniyede 1 ila 10 arasında görülmektedir. Her bir dikensi potansiyel ise yaklaşık 10 ila 20 milisaniye arasında sürmektedir. Gastrointestinal sistemin düz kas hücrelerindeki aksiyon potansiyelinin oluşumunda, kalsiyum-sodyum kanalları oldukça büyük bir öneme sahiptir. Kalsiyum-sodyum kanalları: Yüksek miktarda kalsiyumun, düşük miktarda da sodyumun hücre içerisine girişini sağlamakla görevlidir. Aksiyon potansiyeli sırasında kalsiyum iyonlarının kas lifi içerisine yüksek oranda geçiş göstermesi, ince bağırsak düz kaslarının kasılmasında önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (Hall 2017:13).

Dinlenme zar potansiyeli normal şartlarda yaklaşık -56 milivolttur. Ancak pek çok faktör dinlenme zar potansiyelinin düzeyini etkileyebilmektedir. Dinlenme zar potansiyelinin -56 milivolttan daha pozitif olması durumunda düz kas lifinin uyarılma potansiyeli artmaktadır. Bu duruma depolarizasyon adı verilmektedir. Dinlenme zar potansiyelinin -56 milivolttan daha negatif olması durumunda ise düz kas lifinin uyarılma potansiyeli azalmaktadır. Bu duruma da hiperpolarizasyon adı verilmektedir. Zarı daha uyarılabilir hale getiren faktörleri sayacak olursak; kas gerilmesi, asetilkolin ile gerçekleştirilen uyarılma ve bir takım özgül gastrointestinal hormon aracılığıyla

gerçekleştirilen uyarılmalar sayılabilir. Kas lifini daha az uyarılabilir hale getiren faktörler ise: Norepinefrinin etkinliği, adrenalinin etkinliği ve norepinefrin salgılayan sempatik sinirlerin uyarılmasıdır (Hall 2017:13).

Düz kas liflerinin kasılması, kalsiyum iyonunun kas lifi içerisine girmesiyle birlikte gerçekleşmektedir. Kalsiyum, kalmodulin kontrol sistemi vasıtasıyla etkinlik göstererek miyozin iplikçiklerini aktif hale getirmektedir. Bu sayede aktin ve miyozin iplikçikleri arasında bir tür çekim meydana gelmektedir. Bu çekim neticesinde ise kas kasılması gerçekleşmektedir. Yavaş dalgalar esnasında düz kas içerisine kalsiyum girişi gerçekleşmez. Dikensi dalgalar esnasında ise düz kas lifi içerisine yüksek oranda kalsiyum girişi gerçekleşir ve kasılma meydana gelir (Hall 2017:13).

Gastrointestinal sistemdeki bazı kaslarda ise tonik kasılma gerçekleşmektedir. Tonik kasılmaların en önemli özelliği ise sürekli olmalarıdır. Tonik kasılmalarda, kasılmanın şiddeti zamanla farklılaşabilir ancak kasılma, sürekli mevcuttur. Dikensi potansiyellerin tekrarlaması durumu bazen tonik kasılma oluşumuna sebep olabilir. Tonik kasılma oluşumunun bir diğer sebebi de hücre içerisine sürekli kalsiyum girişidir (Hall 2017:13).

2.1.3. Enterik (İntrensek) Sinir Sistemi

İntrensek sinir sistemi, yemek borusundan anüse kadarki bütün gastrointestinal kanal duvarı boyunca yaygın olarak yerleşmiş sinir sistemidir. Enterik sinir sistemi, otonom sinir sistemi vasıtasıyla merkezi sinir sistemine bağlanmaktadır. Ekstresek sinir sistemi ise, intrensek sinir sistemi üzerinden gastrointestinal kanalın kontrolünü sağlayan sinir sistemidir (Ağar 2021). Enterik sinir sistemi, gastrointestinal işlevlerin nöral düzenlenmesini gerçekleştirebilmek için yapısında fazla sayıda nöron bulundurmaktadır. Fazla sayıda nörona sahip olması sebebiyle 'ikinci beyin' olarak da isimlendirilmektedir. Enterik sinir sistemi üç tip nörona sahiptir. Bu nöronlar: Duysal (afereant) nöronlar, motor (eferent) nöronlar ve inter nöronlardır. İntrensek sinir sisteminin yapısında yirmiden fazla da nörotransmitter bulunmaktadır. Bu nörotransmitterler: Motiliteyi, mikrosirkülasyonu, immünolojik işlevleri ve sekresyonu etkilemektedir. İntrensek sinir sisteminde iki adet sinir pleksusu bulunmaktadır. Bu sinir pleksusları: Submukozal (meissner) pleksus ve miyenterik (Auerbach) pleksustur. Miyenterik pleksus, muskularis mukoza ile sirküler kas tabakasının arasındaki bölümde yer almaktadır. Miyenterik pleksusun uyarılması

sonucunda; bağırsak duvarının tonik kasılmaları artmakta, ritmik kasılmaların şiddeti yükselmekte ve peristaltik dalgaların da hızı artmaktadır. Miyenterik pleksusta bulunan bir takım nöronlar, salgıladıkları inhibitör nörotransmitterler vasıtasıyla sfinkter kaslarının kasılmasını engellemektedir. Meissner (submukozal) pleksus ise miyenterik pleksusa göre daha dış kısımda bulunmaktadır. Meissner (submukozal) pleksusun görevleri ise şunlardır; sekresyonları kontrol etmek, gastrointestinal kanalda bulunan mekanoreseptörler ve kemoreseptörlerden duyuşal sinyalleri almak ve bağırsak duvarındaki kanlanmayı kontrol etmektir (Ağar 2021).

Parasempatik sistem: Parasempatik sinir lifleri, X. kafa çifti (Vagus siniri) ve spinal sakral yol vasıtasıyla gastrointestinal sisteme ulaşmaktadır. X. kafa çifti (Vagus siniri) bütün gastrointestinal sistem organlarının motilitesinde ve sekresyon işlemlerinde görev almaktadır. Spinal sakral liflerin S1- S5 bölgesinde yer alan nöronları ise anal sfinkteri ve distal kolonu uyarmaktadır. Parasempatik sinirlerin pregangliyonik lifleri ise hem miyenterik pleksusta yer alan gangliyonlar ile hem de submukozal pleksustaki gangliyonlar ile bağlantıda bulunmaktadır (Ağar 2021).

Sempatik sistem: Gastrointestinal sistem üzerindeki sempatik nöral kontrol, pregangliyonik kolinerjik nöronlardan başlamaktadır. Bu nöronlar aynı zamanda postgangliyonik noradrenerjik nöronlarla da sinaps yapmaktadır. Postgangliyonik lifler ya miyenterik ve submukozal pleksusların gangliyonları ile sinaps gerçekleştirmekte ya da hem düz kas hücrelerini hem ekzokrin hücreleri hem de endokrin hücreleri doğrudan uyarmaktadır. Sempatik eferent uyarılma neticesinde; motor işlevlerde ve sekresyon işlevlerinde baskılanma gerçekleşmektedir. Liflerin serbestleşmiş olduğu norepinefrin ise gastrointestinal kanalın motilitesini ve sekresyon salınımını düşürmektedir. Norepinefrin ayrıca gastrointestinal sistemde yer alan sfinkterlerin kasılmasını da uyarmaktadır (Ağar 2021).

2.1.4. Sindirim Sistemi Fizyolojisi

Sindirim sistemi, ağız ile başlayıp anüste sonlanan oldukça büyük ve kapsamlı bir sistemdir. Bu bölüm içerisinde sindirim fizyolojisini detaylı olarak ele alacağız.

2.1.4.1. Ağızda Sindirim

Ağız, sindirimin başladığı ilk alandır. Öncelikle ağıza alınan besin maddeleri çiğnenerek parçalanmaktadır. Ardından bu besinler, tükürük salgısı ile karıştırılarak yutulmaya hazır hale getirilmektedir. Ağızda gerçekleştirilen sindirimde majör

rollerden biri de tükürük sıvısına aittir. Parotis bezi, sadece α -amilaz içeren seröz salgı salgılamakta iken, submandibuler ve sublingual bezler hem α -amilaz hem de mukus salgılamaktadır. İnsan vücudunda günde ortalama 800 ml - 1.500 ml arasında tükürük sıvısı salgılanmaktadır. Üretilen tükürük sıvısının pH'ı 7'dir. Tükürük sıvısının içerisindeki amilaz ve mukusa ek olarak az miktarda: Lizozim, kallikrein, ribonükleaz, immünglobulin A (IgA), laktoperoksidaz ve lingual lipaz bileşikleri de yer almaktadır (Ağar 2021).

Tükürük bezlerinde ki tükürüğün üretimi asinuslarda başlamaktadır. Öncelikle amilaz ve mukus içeren 'birincil salgı' isimli sıvının salınımı gerçekleştirilmektedir. Ara kanallar ise birincil salgıyı çizgili kanallara ileterek, ilgili salgıyı bu alandan sonra boşaltım kanallarına aktarmaktadır. Birincil salgı, salgı kanallarından geçerken kanal hücreleri tarafından pH değişimine uğratılmaktadır. Bu değişim sonucunda tükürük salgısına dönüşmektedir. Birincil salgının içeriğindeki protein miktarı; salgılanma hızına, uyarın türüne ve uyarın düzeyine göre değişiklik göstermektedir. Birincil salgının içerisinde yer alan elektrolit içeriği ise sabit düzeyde seyretmektedir. Birincil salgı, farklı kanallardan geçerken sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-) emilimi, potasyum (K^+) ve bikarbonat (HCO_3^-) salgı oluşumu gerçekleştirilmektedir. Bu durumun sonucunda ise tükürüğün bileşimi değişmekte, hacminde ise bir farklılık oluşmamaktadır. Sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-) iyonlarındaki emilimin düşük olmasına rağmen, potasyum (K^+)- bikarbonat (HCO_3^-) iyonlarındaki salınımın fazla olması tükürük salgısını hipotonik hale getirmektedir. Tükürük salgısının akım hızı artmaya başladıkça, salgı yapısı izotonik yöne doğru kaymaya başlamaktadır. Aktif salgılama işlemi esnasında, bikarbonatın (HCO_3^-) artışıyla birlikte tükürük sıvısının pH değeri 8'e kadar yükselmektedir. Tükürük salgı akımının düşük olduğu dönemler dışında, β bikarbonatın (HCO_3^-) yoğunluğu daima yüksek düzeydedir (Ağar 2021).

Klorun (Cl^-) hücre içerisindeki elektrokimyasal potansiyeli, hücre lümenine kıyasla daha yüksek düzeyde seyretmektedir. Apikal zarda bulunan elektrojenik anyon kanalı, klorun (Cl^-) ve bikarbonatın (HCO_3^-) lümenine geçmesine olanak tanımaktadır. Bu durum ise sodyumun (Na^+) lümenine çıkışına olanak sağlamaktadır. Hücre içerisinde kalsiyumun (Ca^{2+}) artış göstermesiyle birlikte apikal ve bazolateral zar uyarılmaktadır. Bunun sonucunda ise potasyum kanallarından potasyum çıkışı gerçekleşmektedir. Potasyum çıkışıyla birlikte hücre içi daha negatif hale gelmektedir. Hücre içinin daha negatif hale gelmesi neticesinde ise hücreye klor (Cl^-) girişi artmaktadır. Kanal

hücrelerinin bazolateral membranında, tükürük sekresyonunun iyon taşınım (Na^+ - K^+ ATPaz, Na^+ - H^+) işlemleri gerçekleşmektedir. Apikal zar da ise: Sodyum (Na^+)-hidrojen (H^+), bikarbonat (HCO_3^-)- klor (Cl^-) ve hidrojen (H^+)- potasyum (K^+) iyonlarının zıt değişimlerini sağlayan taşıyıcılar bulunmaktadır (Ağar 2021).

Hücre içerisinde kalsiyum iyonunun (Ca) ve cAMP'nin artış göstermesi neticesinde, hücrenin klor (Cl^-) iletkenliğinde değişimler meydana gelmektedir. Hücrede kalsiyum ve cAMP'nin artışı tetikleyen uyarılar, aynı zamanda plazma membranın iyon geçirgenliğini de etkilemektedir. Plazma membranın iyon geçirgenliğinde yaşanan değişim, tükürük sekresyonu üzerinde de etkili olmaktadır. Hücre içerisindeki kalsiyumun (Ca) ve cAMP'nin artışı ise apikal zarın geçirgenliğini doğrudan etkilemektedir. Asinüslerin salgı üretimiyle görevli uç kısımlarında: α -adrenerjik, muskarinik ve purinerjik (P2Y ve P2X) reseptörler bulunmaktadır. Asetilkolin ile uyarılmış muskarinik reseptörler (M3) hem hücre içindeki kalsiyum (Ca) depolarını serbestlemede hem de hücre dışından hücre içerisine kalsiyum girişini sağlamaktadır. Bunun sonucunda hücrede sıvı sekresyonu oluşmaktadır. β -adrenerjik reseptörlerinin norepinefrin ile bağlanması, cAMP'yi arttırmaktadır. Bu artış ise vazodilatör intestinal peptidin (VIP) aynı yolu kullanarak amilazdan zengin bir salgı üretmesini sağlamaktadır. Asiner hücreler, sempatik ve parasempatik sistem üzerinden girdiler almaktadır (Ağar 2021).

Tükürük salgısının salgılanma hızı ve içeriği, ilgili uyarının kapsamına göre değişiklik gösterebilmektedir. Sempatik uyarılarda, düşük hızda ve nispeten protein içeriğinden zengin salgı oluşumu meydana gelmektedir. Parasempatik uyarılarda ise protein içeriğinden düşük ve daha az miktarda salgı oluşumu gerçekleşmektedir (Ağar 2021).

Tükürük sekresyonunun oluşumu; besin maddesini düşünme, görme ve koklamayla başlamaktadır. Besinin alımı ve çiğnenmesi ile de artarak devam etmektedir. Tükürük içerisinde yer alan α -amilaz, ağızdaki besinlerde bulunan nişastanın sindiriminin başlatılmasını sağlamaktadır. α -amilazın etkin çalışma seviyesi ise pH 7 ve civarındadır. Bu sebeple ağızda başlayan nişastanın sindirimi, mide asit sıvılarının salgılanması gerçekleşene kadar α -amilaz tarafından mide de devam ettirilmektedir. α -amilaz enzimi ne yazık ki pankreatik amilaz kadar etkin değildir. Bu yüzden karbonhidrat sindiriminin ancak % 5'i ağız içerisinde gerçekleşebilmektedir.

Ağız içerisinde salgılanan bir diğer salgı ise mukustur. Mukusun fizyolojik görevi ise besin maddelerini kayganlaştırmaktır. Mukus sayesinde besin maddelerinin yutulması daha kolay hale gelmektedir (Ağar 2021).

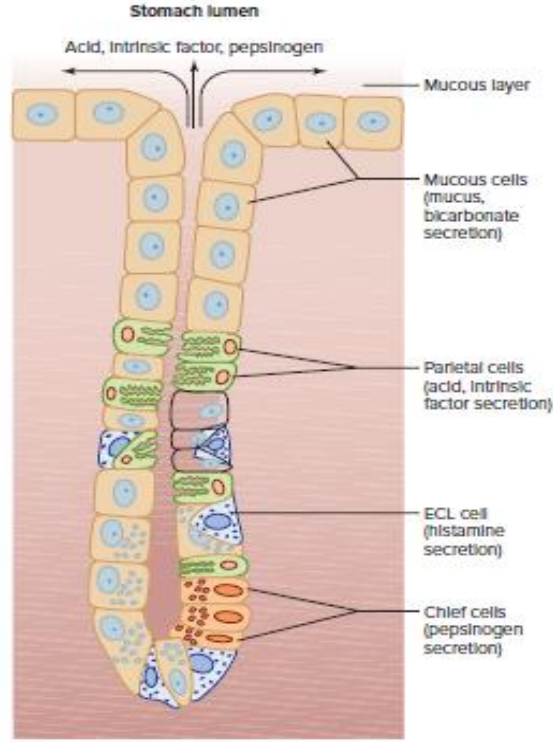
2.1.4.2. Midede Sindirim

Midenin pek çok fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır. Bu fonksiyonları sayacak olursak; besin maddelerini depolamak, hidroklorik asit (HCL) salgılamak, pepsinojen salgılamak ve kimusu gerekli hızda duodenuma göndermektir. Protein sindiriminin, midede başlayabilmesi için hidroklorik asit (HCL) oldukça önemlidir. Hidroklorik asit aynı zamanda pepsinojenin pepsine dönüşmesinde de önemli rol oynamaktadır. Hidroklorik asitin bir diğer görevi ise pepsinin aktif hale geçebilmesi için ortam pH'ının düzenlenmesine katkı sağlamaktır. Hidroklorik asit tüm bunlara ek olarak, sindirim kanalında bulunan pek çok mikroorganizmanın da öldürülmesini sağlamaktadır. Midenin: İntrinsik faktör, mukus ve bikarbonat (HCO_3^-) salgılama işlevleri de bulunmaktadır. Aynı zamanda midede çeşitli hormonlar da yer almaktadır (Ağar 2021).

Mide: Korpus, fundus ve antrum olarak 3 anatomik bölümden meydana gelmektedir. Ayrıca midenin iki farklı fonksiyonel bölgesi bulunmaktadır. Bu bölgeler, oksintik ve pilorik mukoza olarak isimlendirilmektedir (Ağar 2021).

Kardiya, mide ile özefagus arasında yer alan geçiş bölgesidir. Ancak kardiya bölümünün her insanda bulunmama ihtimali de vardır. Korpus, midenin gövde bölümüdür. Korpus aynı zamanda midenin en geniş alanıdır. Korpusun üst bölümünde fundus, alt bölümünde ise antrum yer almaktadır. Korpus ve fundus bölgelerinde kas tabakası ince iken antrumdan pilora doğru gidildikçe kas tabakasının kalınlığı artmaktadır. Bu sebepten ötürü midenin üst bölümü besinlerin depolanmasından sorumluyken, alt bölümü ise mide içeriğinin pilora doğru hareketinden ve mide boşaltımından sorumludur. Korpus ve fundusun yapısında oksintik bezler ve pariyetal bezler yer almaktadır. Bu sebeple hem korpus hem de fundus, oksintik mukoza içeriğine sahiptir. Pilorik bezler ve pilorik mukoza ise antrumda bulunmaktadır. Mide mukozasında yer alan epitel tabaka, lamina propria bölgesine doğru gidildikçe derin girinti-çıkıntı bölgelerine sahiptir. Bu derin girintiler, gastrik çukur olarak isimlendirilmektedir. Gastrik çukurun en önemli görevi ise ilgili bezlerin gerçekleştirmiş olduğu salgıları, lümeneye ulaştırmaktır. Gastrik çukurun orta

bölgesinde bulunan pariyetal hücrelerin görevi ise, hidroklorik asit (HCL) ve intrinsik faktör salgısını gerçekleştirmektir. Mide tabanına yakın olarak yerleşim gösteren peptik hücreler, pepsinojen ve leptin salgısını gerçekleştirmektedir.



Şekil 2.1.4.2.1. Mide Lümeni

Kaynak: Wildmaier, Raff ve Strong, 2019:15.

Midede çeşitli enteroendokrin hücreler de bulunmaktadır. Enteroendokrin hücreler, mide tabanına yakın alanda yer almaktadır. Korpus bölgesinde yerleşim gösteren enterokromafin benzeri (ECL) hücreler ise: Histamin, kromogranin A, peptid YY, gastrokalsin ve kalbidin peptitlerinin üretimini gerçekleştirmektedir. Enterokromafin hücreler ise: Serotonin, atrial natriüretik peptit (ANP) ve adrenomedüllin salgılamakla görevli hücrelerdir. D hücreleri ise, somatostatin ve amilin salgısı üretmektedir. Oksintik bezlerin orta bölgesinden ghrelin ve obestatin peptitleri salgılanmaktadır. Ghrelin, besin alımının gerçekleşmesi için uyarı oluşturan bir tür hormondur. Ghrelin aynı zamanda vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesini de sağlamaktadır. Antrumda yer alan G hücreleri, gastrin salgısını oluşturmaktadır. Antrumda ayrıca D hücreleri de bulunmaktadır. D hücreleri, somatostatin içermektedir (Ağar 2021).

Midedeki yüzey müköz hücreleri de salgı gerçekleştirmektedir. Yüzey müköz hücreleri, mukus bikarbonat ve trefol peptit salgılamaktadır. Mukus bikarbonat,

midneyi sindirilmekten korumakla görevli salgıdır. Trefoil peptit ise mukus bikarbonat tabakasını stabilize etmekle görevli olan salgıdır (Ağar 2021).

A)Midedeki Asit Sekresyonu, Midenin Fazları ve Nörohormonal Kontrolü:

Midenin bazal asit salgı miktarı kişiiden kişiye değişebilmektedir. Yine de herhangi bir uyarımı gerçekleşmemiş midenin asit salgılama hızı, uyarıldığı zamanki asit salgılama hızından yaklaşık %10-15 daha düşük seviyededir. Midenin bazal salgı hızı yaklaşık 1-5 mEq/ saat iken, maksimum uyarı esnasındaki salgı hızı 6-40 mEq/ saat civarındadır. Bazal asitin salgı miktarı; geceleri en yüksek seviyede seyretmekte iken, sabahın erken saatlerinde diurnal ritimde bulunmaktadır (Ağar 2021).

Midede besin yokken, mide sıvısının miktarı düşüktür. Yine mide boşken, mide salgılarının pH'ı 2'den düşük düzeyde seyretmektedir. Midede yaklaşık bir milyon pariyetal hücre bulunmaktadır. Pariyetal hücrelerin her biri ise pH değeri 0,8 düzeyinde hidroklorik asit (HCL) sekresyonu gerçekleştirmektedir. İnsan vücudunda günlük 1 ila 2 litre arasında mide sıvısı salgılanmaktadır. Midede gerçekleşen yüksek uyarım neticesinde ise artan hızda mide sıvısı salgısı gerekmektedir. Bu durumda sekresyonun pH değeri 1' den daha düşük seviyede olabilmektedir (Ağar 2021).

Mide salgısında bulunan iyonların iyonik bileşim düzeyleri salgı üretim hızına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Salgı üretim hızı yükseldiğinde, salgıdaki hidrojen (H⁺) iyonlarının yoğunluğu da yükselmektedir. Salgı üretim hızı düşüğünde ise hidrojen (H⁺) iyonlarının yoğunluğu düşmekte, sodyum (Na⁺) iyonlarının yoğunluğu ise yükselmektedir. Potasyum (K⁺) iyon derişimi mide sıvısında, plazma sıvısından daha yüksek bulunmaktadır. Mide sıvısının salgı hızında yaşanan artış neticesinde, mide sıvısı izotonik bir hidroklorik asit (HCL) zeltisine benzemektedir (Ağar 2021).

Sindirim için alınmış olan besinin miktarı ve niteliğine göre gastrik asit sekresyonu değişiklik göstermektedir. Gastrik asit sekresyonu: Nöral sistem, hormonal sistem ve parakrin düzenleyici sistem tarafından yönetilmektedir. Hem santral hem de periferik sistemin bir arada çalışması neticesinde besin alımına uygun olarak gerekli asit sekresyonun salınımı düzenlenmektedir. Hidroklorik asitin (HCL) salgılanmasında: Gastrin, histamin ve asetilkolin uyarıları oldukça önemlidir (Ağar 2021).

Histamin, hidroklorik asit (HCL) salgılatmada en güçlü uyarandır. Gastrin ve asetilkolin ise hidroklorik asit (HCL) salgılatmada histamine oranla daha düşük etkinliğe sahiptir. Histamin öncelikle H₂ reseptörlerine bağlanarak adenil siklazı aktive etmekte, ardından cAMP artışına sebep olmaktadır. cAMP'nin artışı ise protein kinaz A' yı aktif hale getirmektedir. cAMP'nin artışı ayrıca ezrin ve lasp-1 gibi intraselüler proteinleri de fosforilize etmektedir. Bu fosforilasyonun sonucunda ise asit sekresyonunda artış meydana gelmektedir (Ağar 2021).

Asetilkolin mide salgısında etkinlik gösterebilmek için öncelikle M₃ muskarinik reseptörlere bağlanmaktadır, ardından fosfolipaz C'yi (PLC) aktif hale getirmektedir. Bu işlemlerin neticesinde mide salgısı üzerinde etkinlik gösterebilmektedir. İnositol trifosfat (IP₃), hücre içerisinde kalsiyum artışına sebep olmaktadır. Kalsiyum artışının sonucunda ise inositol trifosfat (IP₃), kalmodulin bağlı protein kinazı aktif hale getirmektedir. Diaçil gliserol (DAG)' de fosfokinaz C'yi aktif hale getirmektedir. Son olarak M₃ reseptörü ise aktivasyon membranında yer alan kalsiyum kanallarını aktif hale getirmektedir (Ağar 2021).

Pariyetal hücrelerdeki gastrin reseptörü, gastrin kolesistokinin B'dir. Kolesistokinin (CCK) reseptörleri ise kendi içerisinde: CCK_A (CCK₁) ve CCK_B (CCK₂) olarak ikiye ayrılmaktadır. CCK_A (CCK₁) reseptörünün kolesistokinin afinitesi, CCK_B reseptörüne göre oldukça yüksektir. CCK_B reseptörü ise yapısı gereği gastrin ve kolesistokinine eşit düzeyde afinite göstermektedir. Gastrin, pariyetal hücreye CCK₂ reseptörüyle bağlanmaktadır. Bu sebeple PLC (fosfolipaz C) yolunu asetilkoline benzer şekilde aktif hale getirmektedir. Gastrik asit salgısının düzenlenmesinde etkili çeşitli inhibitör maddeler bulunmaktadır. Bu inhibitör maddelerin başında somatostatin gelmektedir. Somatostatin hem doğrudan hem de dolaylı yolla gastrik asit salgısını baskılamaktadır. Gastrin, somatostatin salgılanmasını uyarırken, vagal (kolinerjik) uyarı ise somatostatin salgısını inhibe etmektedir. Gastrik asit sekresyonunu: Duodenumdaki yağlar, hiperozmolar solüsyonlar ve asitler inhibe etmektedir (Ağar 2021).

Asit sekresyonunun gerçek düzenleyicileri ise enterik nöronlar (intramural) olarak kabul edilmektedir. Enterik nöronlar pariyetal hücreleri, doğrudan ya da çeşitli sekresyonlar (gastrin, somatostatin, histamin) aracılığıyla etkilemektedir (Ağar 2021).

Dorsal motor nükleus (DMNV) gelen efferent lifler, doğrudan pariyetal hücrelerle ya da nöroendokrin hücrelerle sinaps gerçekleştirememektedir. Bunun yerine dorsal motor nükleus, enterik sinir sisteminin postgangliyonik nöronlarıyla sinaps gerçekleştirmektedir. Postgangliyonik nöronlar yapısında: Peptiderjik (GRP, VIP), kolinerjik (asetilkolin) ve NO gibi çeşitli nörotransmitterleri bulundurmaktadır (Ağar 2021).

Ayrıca mide duvarının dış kısmında yerleşmiş şekilde ekstrinsik orijinli kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) içeriğine sahip aferent lifler de yer almaktadır. Enterik sinir sisteminin (ESS) nörotransmitterleri: Histamin, gastrin ve somatostatin sekresyonlarının düzenlenmesinde doğrudan ya da dolaylı şekilde etkinlik göstermektedir (Ağar 2021).

Bazal asit sekresyonu, öğünler arasında düşük bir seviyede seyretmektedir. Besin alımı neticesinde ilgili asit sekresyonunun artışı gerekmektedir. Bu artış için ise öncelikle somatostatinin inhibitör etkisinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Somatostatinin inhibitör etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra, gastrini ve asit sekresyonunu uyarıcı etkiler baskın hale gelmektedir. Bunun sonucunda ise asit sekresyonu artmaktadır (Ağar 2021).

Besin alımının miktarına göre 3 farklı fazda sindirim sistemi salgıları düzenlenmektedir. Bunlar sırasıyla: Sefalik (beyin) faz, gastrik (mide) faz ve intestinal (bağırsak) fazdır.

Sefalik faz: Besini düşünme, görme, koklama ya da tatma ile başlamaktadır. Sefalik faz ile parasempatik uyarılar sonucunda mide salgılarının salınımı başlamaktadır. Sefalik fazda gerçekleşen asit sekresyonunun salgı miktarı, ilgili yiyeceğin; iştah açıcılığına, görüntüsüne, kokusuna ve lezzetine göre farklılık göstermektedir. Sefalik fazdaki yemek beklentisi öncelikle santral nöronları aktive etmektedir. Bu aktivasyon sonucu gastrik intramural kolinerjik nöronlar uyarılmakta ve aktive olmaktadır. Ardından, fundus ve korpustaki kolinerjik nöronlardan asetilkolin salınımı gerçekleşmektedir. Sonrasında asetilkolin; pariyetal hücreleri doğrudan, ECL hücresini ise dolaylı yoldan stimüle etmektedir. Gerçekleşen bu olayların neticesinde histamin artarak, pariyetal hücreleri doğrudan (H_2 reseptörleri) ve dolaylı (H_3) olarak stimüle etmektedir (Ağar 2021).

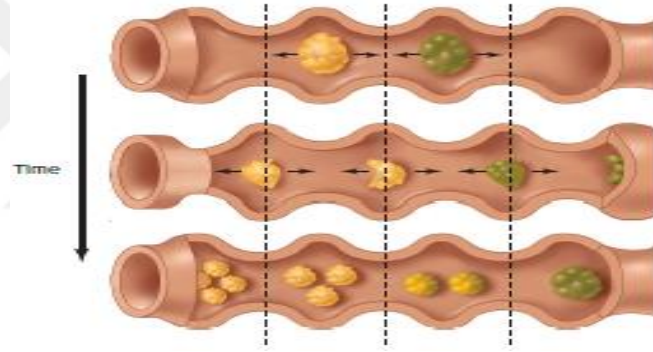
Gastrik Faz: Besin mideye ulaştıktan sonra başlayan sindirim fazıdır. Mideye ulaşmış olan besinin içeriği gastrin sekresyonunu uyarmaktadır. Midede bulunan besin miktarı ise mide duvarını gererek mekanoreseptörleri aktive etmektedir. Korpus ve antrumdaki mekanoreseptörlerin uyarımı ile iki nöral yol aktifleşmektedir. İlk nöral yol ile vagal aferent uyarı aktive edilmektedir. Bunun neticesinde ise dorsal motor nükleustan (DMVN) eferent yanıt başlamaktadır. Bu nöral uyarana cevap olarak mide asit sekresyonu artmaktadır. İkinci nöral yol ile midenin distansiyonu lokal enterik sinir sistemini aktifleştirmektedir. Bunun sonucunda hem asetilkolin sekresyonu hem de pariyetal hücrelerin uyarımı gerçekleşmektedir. Antrumda yer alan aminoasitler ve peptonlar ise doğrudan G hücrelerini uyarak gastrin salgılanmasını sağlamaktadır. Mide pH değerinin düşüşü, pepsinojenin pepsine dönüşmesini sağlamaktadır. Pepsin, besinlerin içerisindeki proteinlerin peptonlara kadar sindirilmesini sağlamaktadır. Mide asit sekresyonunun lipitler ve karbonhidratların üzerindeki etkinliği oldukça düşüktür. Alkollü ya da kafein içerikli içeceklerin tüketimi, mide asit sekresyonunu uyarmaktadır. Gastrin faz döneminde bir de inhibitör yol yer almaktadır. Mide pH'ının düşmesiyle birlikte antrumda somatostatin salgılayan D hücreleri uyarılmakta ve somatostatin salgısı artmaya başlamaktadır. Bu artış neticesinde G hücrelerinin çalışması baskılanmaktadır. İlgili baskılanma sonucunda gastrin salgısı düşmekte ve asit salgısı azalmaktadır (Ağar 2021).

İntestinal Faz: Bu evrede doudenuma geçiş gösteren kimus içerisindeki aminoasitler ve kısmi sindirilmiş peptonlar, asit sekresyonunu stimüle etmektedir. Asit sekresyonu üç farklı mekanizma kullanılarak stimüle edilmektedir. İlk mekanizmada peptonlar, doudenumda yer alan G hücrelerini uyarak gastrin salgısının salınımını arttırmaktadır. İkinci mekanizmada ise peptonlar, entero-oksintik hormonun salgılanmasını sağlamaktadır. Hormon salınımı neticesinde gastrin sekresyonu uyarılmaktadır. Üçüncü mekanizmada ise doudenumdan absorbe olan aminoasitler, gastrin sekresyonunu stimüle etmektedir. Doudenuma giren kimus içeriği, yağlı bir yapıya sahiptir. Bu sebeple kolesistokinin salgısı gerçekleşmektedir. Kolesistokinin salgılanması neticesinde ise mide motilitesi yavaşlamakta ve midenin asit salgısı azalmaktadır. Doudenumda bulunan asidik kimus, S hücrelerinden sekretin hormonunun salgılanmasını indüklemektedir. Sekretin; midede gelişen motiliteyi azaltmakta, asit sekresyonunu inhibe etmekte ve aynı zamanda pepsinojen sekresyonunu da uyarmaktadır. Kimusun içerisinde bulunan karbonhidrat içerik ise

gastrik inhibitör peptidin (GİP) ve glukagon benzeri peptit 1'in (GLP-1) salgılanmasını indüklemektedir. Gastrik inhibitör peptit ve glukagon benzeri peptit 1, mide motilitesini yavaşlatırlarken asit sekresyonunu da baskılamaktadır (Ağar 2021).

2.1.4.3. İnce Bağırsakta Sindirim ve Emilim

Besin maddelerinin ince bağırsak epitellerinden emilebilmesi için yapı taşlarına kadar parçalanmasına, sindirim denilmektedir. Parçalanmış besin maddelerinin ince bağırsak epitellerinden geçerek hem kan hem de lenf dolaşımına katılmasına ise emilim denmektedir. Çoğu besin maddesinin ince bağırsak epitellerinden emilebilmesi mümkün değildir. Bu sebeple besin maddelerinin emilebilir hale gelmesi için ince bağırsakta sindirime devam edilmektedir. İnce bağırsakta gerçekleşen sindirim işlemleri sayesinde, besinler emilim için en uygun forma kavuşmaktadır. İnce bağırsakta hem mekanik hem de kimyasal sindirim gerçekleşmektedir.



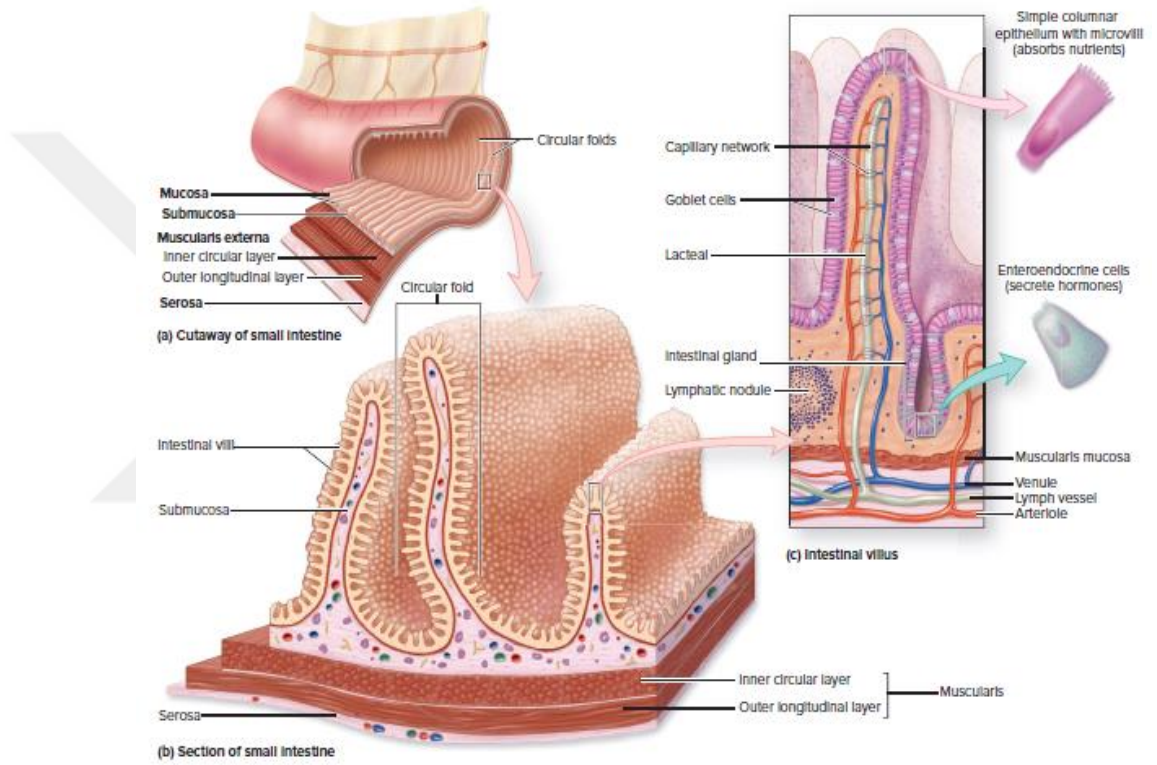
Şekil 2.1.4.3.1. İnce Bağırsakta Mekanik Sindirim ve Hareketlilik

Kaynak: Wildmaier, Raff ve Strong, 2019:15.

Günlük, sindirim sisteminden yaklaşık 9 litre sıvı bağırsaklara iletilmektedir. İletilen 9 litrelik sıvının yalnızca 100 mililitresi dışkıyla birlikte atılmaktadır. Geriye kalan yaklaşık 8.900 mililitrelik sıvı ise ince ve kalın bağırsaklar tarafından geri emilmektedir. Memeli canlılarda besin maddelerinin emilimi ise ince bağırsaktan gerçekleşmektedir. Yalnızca neonatal dönemde kalın bağırsaklardan da besin emilimi gerçekleşebilmektedir (Ağar 2021).

İnce bağırsak anatomik olarak sindirim sisteminin en uzun bölgesidir (5-7 metre). Bu sebeple emilim için oldukça geniş bir yüzey alanına sahiptir. İnce bağırsak duvarındaki yüzey alanını artıran yapılar, üç bölümde incelenmektedir. Birinci bölüm içerisinde, Kerckring kapakçıkları (plikalar sirkularisler) yer almaktadır. Kerckring kapakçıkları, iç kısmında submukoza yapısı bulunduran dairesel formdaki

katlantıdır. İkinci bölüm içerisinde, villuslar ve kripler yer almaktadır. Villuslar yapısı gereği içerisinde lamina propria yer alan, prizmatik epitel hücreleriyle kaplı özelleşmiş uzantılardır. Lamina proprialar yapısında: Fibroblastları, düz kas hücrelerini, lenfositleri, makrofajları, plazma hücrelerini, mast hücrelerini, eozinofilleri, lenfatik kapiller damarı ve fenestralı kapiller kan damarı ağını içermektedir. Üçüncü bölüm içerisinde ise mikrovilluslar yer almaktadır. Mikrovilluslar, ince bağırsaktaki emilim yüzeyinin artırılmasında en fazla paya sahip olan yapılardır (Ağar 2021).



Şekil 2.1.4.3.2. İnce Bağırsak Kesiti

Kaynak: Wildmaier, Raff ve Strong, 2019:15.

İnsan vücudundaki ince bağırsağın toplam yüzey alanı yaklaşık iki yüz metrekare kadardır. Villus ve mikrovilluslar sayesinde ince bağırsağın yüzey alanı neredeyse 600 kat artmaktadır. İnce bağırsak mukozasının yüzeyi daima: Virüsler, bakteriler, parazitler ve toksinler ile temas haldedir. İnce bağırsakların mikroorganizmalar ve parazitlerden korunabilmesi için çeşitli koruma mekanizmaları bulunmaktadır. Lamina propriadaki koruma işlemleri için: GALT (bağırsak ile ilişkili lenfoid doku) ve Peyer plakları bulunmaktadır. Peyer plakaları: İleumun, lamina propriyanın ve submukozanın oldukça büyük bir bölümünü kaplamaktadır. Bağırsak ile ilişkili lenfoid doku (GALT) ise bütün gastrointestinal yol boyunca immünolojik

bir koruma sistemi olarak çalışmaktadır. Lenfoid doku üzerinde yer alan mikrokatlantı (M) hücreleri ise bağırsak içerisindeki mikroorganizmaları ve makromolekülleri peyer plakalarına iletmekten sorumlu hücrelerdir (Ağar 2021).

Lenfositler ve ilgili antijen sağlayan hücreler, öncelikle yapılarındaki antijenleri işleyerek lamina propriyada yer alan lenf nodüllerine gitmektedir. Bu sayede aktif hale gelmekte ve plazma hücrelerinden antikor salınımının gerçekleşmesini indüklemektedir. İnce bağırsağın lamina propriyasında yer alan plazma hücreleri ise; dimerik IgA, IgM ve IgE'yi üretmektedir. Dimerik IgA molekülleri, pIgR' ye (polimerik immünoglobulin reseptörü) bağlanmaktadır (Ağar 2021).

İnce bağırsak mukozasında bulunan epitel hücreleri devamlı olarak yenilenmektedir. Bu sebeple ince bağırsak mukozası aslında oldukça aktif çalışan bir yapıdır. İnce bağırsak mukozasında; hücre yenilenmesi, hücre çoğalması ve hücre göçü gibi pek çok olay da gerçekleşmektedir. İnce bağırsak mukozasında yer alan hücre çoğalma bölgesi, kriptlerin alt kısmında bulunmaktadır. Vakuollü hücrelerin kript-villus ekseninde gezindiği dönemde, hem morfolojik hem de işlevsel yetenekler kazanmaları sonucunda villuslara dönüşümleri gerçekleşmektedir (Ağar 2021).

İnce bağırsaktaki hücre yenilenme hızı çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu faktörler ise lümeneye ait yapılar ve hormonlardır. İnce bağırsaktaki hücre çoğalmasının başlangıcından, hücrenin parçalanmasına kadar geçen döngünün süresi ise yaklaşık 48 ila 96 saat arasındadır. İnce bağırsaktaki taşıma işlevlerine uygun olacak şekilde farklılaşmış epitel hücreleri de bulunmaktadır (Ağar 2021).

İnce bağırsaktaki villuslar, Lieberkühn kriptlerince çevrelenmiş şekilde bulunmaktadır. Villuslarda yer alan epitel hücreler, besin ve elektrolit emiliminden sorumlu iken; kript hücreler ise salgılamadan sorumlu olarak görev almaktadır. İnce bağırsak lümeninden gerçekleşen madde emilimi epitelin direncine bağlı olarak değişmektedir. Epitel tabakasında gerçekleşen direnç farklılıklarının sebebi ise, hücre zarındaki taşıma mekanizmaları ve hücreler arası bağlantılardan kaynaklanmaktadır. Çözülmüş olan besin maddeleri ince bağırsaklarda aktif ve pasif mekanizmalar aracılığıyla emilmektedir. Çözülmüş maddenin emilimi, epitel hücresinin içerisinde ya da hücreler arasında gerçekleşebilmektedir. Hücreler arasında geçiş esnasında

gerçekleşen emilim, pasif olarak gerçekleşmektedir. İnce bağırsaklarda bulunan çözülmüş madde, çözücü sıvının hareketiyle birlikte süpürülmektedir, bu duruma 'çözücü sürüklemesi' adı verilmektedir. Çözücü sürüklemesi, daha çok ince bağırsağın son bölümünde görülmektedir (Ağar 2021).

A)İnce Bağırsakta Karbonhidratların Sindirimi ve Emilimi:

Karbonhidrat çeşitleri: Polisakkaritler, disakkaritler ve monosakkaritlerdir. Polisakkaritler kendi içerisinde bitki kökenli ve hayvan kökenli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bitki kökenli polisakkaritler: Amilopektin, amiloz ve selülozdur. Hayvan kökenli polisakkarit ise, glikojendir. Disakkaritler de sükröz ve laktoz olmak üzere kendi içerisinde ikiye ayrılmaktadır. Başlıca monosakkaritler ise glikoz ve früktozdur (Ağar 2021).

Selüloz, β -1,4-glikosidik bağa sahip glikoz polimeri olarak bilinmektedir. İnsan ince bağırsağında β -1,4-glikosidik bağı parçalayabilecek özelliğe sahip bir enzim bulunmadığından ötürü selüloz ve β -glikosidik bağ içeren yapıların sindirimleri gerçekleştirilememektedir. Karbonhidratların emiliminin gerçekleştirilebilmesi için, monosakkarit formuna kadar sindirilmiş olmaları gerekmektedir. α -amilaz, tükürük ve pankreas salgısının içinde bulunan nişastanın sindiriminden sorumlu olan enzimdir. Tükürük salgısı içerisinde yer alan α -amilaz, mide asidiyle birleştiğinde işlevini yitirmektedir. Pankreas salgısının içerisinde yer alan α -amilaz, tükürük salgısı içerisinde yer alan α -amilaza göre daha yüksek işleve sahiptir. α -amilaz enziminin işlevi neticesinde meydana gelen yapılar ise: Maltotrioz, α -sınır dekstrinler ve maltozdur. Maltotrioz, α -sınır dekstrinler ve maltozun daha sonraki detaylı sindiriminden ise ince bağırsak sorumludur. İnce bağırsakta gerçekleştirilen detaylı sindirimden mesul olan yapılar ise oligosakkaridazlardır (ektoenzim). Oligosakkaridazlar, ince bağırsak epitel hücrelerinin kenarlarında bulunmaktadır. Oligosakkaridazların ince bağırsakta göstermiş olduğu etkinlik düzeyi doudenum ve jejenumun üst kısmında oldukça yüksektir. Oligosakkaridazların işlevlerinden kısaca bahsedecek olursak: Laktaz; laktozu, glikoz ve galaktoza parçalarken iken sükröz ise sükrözü, früktoz ve glikoza parçalamaktadır. İzomaltaz ise maltooligosakkaritleri glikoza parçalamakla görevlidir. Karbonhidrat sindiriminin neticesinde oluşan son ürünler ise: Früktoz, galaktoz ve glikozdur. İnce bağırsağın villus epitel hücrelerinin yapısında bulunan taşıyıcı proteinler sayesinde monosakkaritlerin emilimi gerçekleştirilebilmektedir (Ağar 2021).

Monosakkaritler, sodyum yoğunluk farkı neticesinde açığa çıkan enerjiyi kullanarak sodyum-glikoz taşıyıcı protein 1 (SGLT1) aracılığıyla aktif olarak taşınmaktadır. İnce bağırsak lümenindeki sodyum derişimi, glikozun epitel hücrelere geçişini etkilemektedir. Sodyum derişimi fazla iken glikoz geçişi fazladır. Sodyum derişimi az iken glikoz geçişi düşüktür. Glikoz taşıyıcı protein 2 (GLUT2) vasıtasıyla hem glikoz hem de galaktoz, kolaylaştırılmış difüzyon yöntemiyle hücre membranının dışına çıkabilmektedir. Hücre dışına çıkan glikoz ve galaktoz, mukozal kapiller damar içerisinde dolaşım sistemine girmektedir. Früktoz ise glikoz taşıyıcı protein 5 (GLUT5) vasıtasıyla epitel hücresine geçiş göstermektedir. Früktoz aynı zamanda glikoz taşıyıcı protein 2 sayesinde de hücre dışına çıkış gerçekleştirebilmektedir. Früktozun hücre içerisindeki eylemleri, kolaylaştırılmış difüzyon ile gerçekleştiği için emilim hızı glikoz ve galaktoza göre daha yavaştır (Ağar 2021).

B)İnce Bağırsakta Proteinlerin Sindirimi ve Emilimi:

Hücrelerin yapısında yer alan proteinler, aynı zamanda hücrelerin işlevlerini gerçekleştirmesinde de önemli rol oynamaktadır. Besin olarak vücuda alınan proteinlerin son sindirimi ince bağırsakların villuslarında yer alan enterositler tarafından sağlanmaktadır. İnce bağırsak mikrovilluslarının sıvılarla temasa geçtikleri alanlarda fazla sayıda peptidaz yer almaktadır. Protein sindiriminde özellikle 2 tip peptidaz enzimi mühimdir. Bu enzimler: Aminopoliptidaz ve dipeptidazdır. İlgili enzimler: Poliipeptitleri tripeptitlere, tripeptitleri dipeptitlere, dipeptitleri ise aminoasitlere parçalamakla görevlidir. Mikrovillusların zarından: Aminoasitler, tripeptitler ve dipeptitler kolaylıkla geçerek enterositlerin içerisine ulaşmaktadır. Enterositlerin sitozolünde fazla sayıda peptidaz bulunmaktadır. Sindirimden geriye kalan dipeptit, tripeptit ve tek aminoasitler ise oldukça kısa süre içerisinde sindirilerek enterositler aracılığıyla kana geçiş göstermektedir (Ağar 2021).

Sindirilmiş protein moleküllerinin taşınması için gerekli enerjinin çoğunluğu, glikoz- sodyum taşınmasındaki enerji türüne benzer şekilde karşılanmaktadır. Yani protein moleküllerinin taşınımı için mikrovillus zarlarına hem sodyum hem de özel bir taşıma proteini bağlanmaktadır. Na⁺(sodyum) iyonunun hücre içine doğru gerçekleştirdiği hareket neticesinde amino asit ya da peptitler hücre içerisine doğru çekilmeye başlamaktadır. Bu çekilme hareketi sekonder aktif transport (amino asit ve peptitlerin ko-transportu) olarak adlandırılmaktadır. Yalnızca birkaç amino asit türü özel bir zar proteini ile taşınarak dolaşıma katılmaktadır (Hall 2017:13).

C)İnce Bağırsakta Yağların Sindirimi ve Emilimi:

Yetişkin bireylerde günlük ortalama 60-100 gram arasında yağ alımı gerçekleşmektedir. Alınan yağın yaklaşık %90 trigliseritlerden; %10'u ise fosfolipitlerden, yağ asitlerinden, kolesterol esterlerinden, yağda eriyen vitaminlerden, esterleşmemiş yağ asitlerinden ve kolesterolden oluşmaktadır. Lipitlerin yaklaşık yüzde doksanı ince bağırsaktan emilmektedir. Besinler ile alınan yağların oldukça düşük bir kısmı lingual lipaz aracılığıyla midede sindirilmekteyken, geriye kalan kısmı ise ince bağırsakta sindirilmektedir. Geriye kalan sindirilememiş yağlar safra tuzları aracılığıyla emülsiyon haline getirilmektedir. Daha sonra emülsiyon formuna gelen trigliseritler, lipaz salgısı tarafından hidroliz edilmekte ve bu hidroliz neticesinde ince bağırsak tarafından emilebilmektedir (Köylü 2019).

Yağların sindiriminde öncelikle yağ tanecikleri küçültülmektedir. Bunun sonucunda sindirim enzimleri geniş bir alanda, daha kolay etkinlik gösterebilmektedir. Bu duruma, yağların emülsifikasyonu denilmektedir. Emülsifikasyon işlemi, ince bağırsağın doudenum bölümünde gerçekleşmektedir. Safra tuzları, emülsifikasyon işleminde oldukça majör bir etkinlik göstermektedir. Safra tuzları, lipit partiküllerine ve sulu doudenum içeriğine tesir etmektedir. Safra tuzları yağ partiküllerini stabilize ederek yeniden kümeleşmelerini engelleyebilmektedir. Bu etki, safra içerisinde yer alan lesitin sayesinde yükseltilmektedir. Lipazlar, ancak yağ damlacıklarının yüzeyine tutunarak etki gösterebilmektedir. Emülsifikasyon neticesinde yağlardaki yüzey gerilimi düşmekte ve yüzey alanı da artmaktadır. Yağların sindiriminde majör rol oynayan enzim ise pankreatik lipazdır. Triaçilgliserol (trigliserit) moleküllerinin villuslar tarafından emilebilmesi mümkün değildir. Bu sebeple triaçilgliserol (trigliserit) molekülleri öncelikle pankreatik lipaz salgısı tarafından parçalanmaktadır. Bu hidroliz işleminin sonucunda; monogliserit (2-monoaçilgliserol) ve serbest yağ asitleri oluşmaktadır. Oluşan monogliserit ve serbest yağ asitleri ise villuslar tarafından emilmektedir. İnce bağırsak epitel hücrelerinde düşük miktarda enterik lipaz salgısı da bulunmaktadır. Enterik lipaz, yağ hücrelerini parçalamakla görevli bir salgıdır. Kolesterol esterleri ise, ince bağırsaklarda yer alan pankreatik kolesterol esteraz (kolesterol ester hidrolaz) salgısıyla parçalanmaktadır. Bu hidroliz sonucunda ise; kolesterol ve serbest yağ asitleri ortaya çıkmaktadır. Fosfolipitler, fosfolipaz A₂ salgısı tarafından parçalanmaktadır. Fosfolipaz A₂ bir pankreas sıvısı olan tripsin tarafından ince bağırsakta aktif hale getirilmektedir (Köylü 2019).

Yağ sindiriminin son ürünleri olan monogliseritler ve serbest yağ asitleri öncelikle fırçamsı kenarlara sahip mikrovillusların yüzeyine doğru taşınır, ardından mikrovilluslara yapışmaktadır. Bu alandaki monogliseritler ve yağ asitleri hızlıca hücre içerisine geçerek, düz endoplazmik retikulum tarafından tutulmaktadır. Bu tutulum sonucunda ise tekrar trigliserit oluşumu gerçekleşmektedir. Oluşan hücre içi trigliseritler, lenf şilomikronlarınca taşınarak dolaşım sistemine boşaltılmaktadır (Köylü 2019).

D)İnce Bağırsakta Vitaminlerin Emilimi:

Vitaminler, vücuttaki pek çok metabolik reaksiyon olayı için gerekmektedir. Buna rağmen ne yazık ki vitaminlerin çoğunluğu vücutta sentezlenememektedir. Bu sebeple vitaminlerin çoğu beslenme aracılığıyla vücuda alınmaktadır. Vitaminler, suda çözünebilir vitaminler ve yağda çözünebilir vitaminler olmak üzere çözünüm şekillerine göre 2'ye ayrılmaktadır (Köylü 2019).

- Suda çözünebilir vitaminlerin emilimi: B ve C vitaminleri suda çözünebilir vitaminlerdir. B₁₂ haricindeki vitaminler kolaylaştırılmış difüzyon ya da ikincil aktif taşıma yolu ile emilerek dolaşıma katılmaktadır. B₁₂ vitamininin bağlamasında 2 önemli yapı bulunmaktadır. Bu yapılar; R proteini (haptokorin) ve intrinsik faktördür. R proteininin esas kökeni tükürük bezleridir. R proteininin asidik ortamdaki B₁₂ vitamini çekim gücü, intrinsik faktörün çekim gücüne oranla daha yüksektir. Bu yüzden midede yer alan B₁₂ vitamini, R proteinine bağlanmaktadır. R proteini, ince bağırsaklara ulaştığında proteaz tarafından parçalanmaktadır. B₁₂ buradan serbestlenmektedir. İnce bağırsakta serbestlenmiş olan B₁₂ vitamini, intrinsik faktöre bağlanmaktadır. Ardından intrinsik faktör, B₁₂ vitaminini ileuma kadar götürmektedir. Sonrasında ileumda yer alan cubam reseptörü, intrinsik faktöre tutunmuş olan B₁₂ vitaminini tanımakta ve bu sayede reseptör aracılı endositoz ile hücre içerisine geçiş göstermektedir. Hücre içerisine geçen intrinsik faktörün B₁₂'den ayrılabilmesi için intrinsik faktör, lizozomal enzimler tarafından parçalanmaktadır. Daha sonra B₁₂ vitamini, lizozomal membran proteinleri sayesinde hücre sitoplazmasına kadar ulaşmaktadır. B₁₂ vitamini, MDR1 (çoklu ilaç direnç proteini) vasıtasıyla enterositlerin bazolateral membranlarından geçmekte, ardından transkobalamin 2' ye bağlanarak da taşınmaktadır (Köylü 2019).

E)İnce Bağırsaklarda Suyun Emilimi:

İnce bağırsakta gerçekleştirilen su emilimi kalın bağırsağa oranla daha fazladır. Özellikle doudenum bölümünde gerçekleştirilen su emilimi diğer ince bağırsak bölümlerine oranla daha fazladır. Doudenumda gerçekleşen besin ve elektrolitlerin emilimi sonucunda lümende yer alan içeriğin ozmolaritesi giderek düşmektedir. Bu düşüş sonucunda ise ince bağırsak lümeninden kana doğru su geçişi yaşanmaktadır (Köylü 2019).

F)İnce Bağırsaklarda Elektrolitlerin Emilimi:

Sodyum emilimi, ince bağırsağın farklı bölümlerinde gerçekleşmektedir. Villus epitel hücreleri sodyum emiliminden sorumlu olan yapılardır. Sodyum (Na^+) emilimi, ince bağırsak epitel hücrelerinin apikal ve bazolateral zar alanlarında yaşanan etkileşimler neticesinde gerçekleşmektedir. Sodyumun (Na^+) epitel hücrelerinden kana geçişi ise; sodyum-potasyum- ATPaz (Na^+ - K^+ - ATPaz) sistemi aracılığıyla sağlanmaktadır (Köylü 2019).

Klor emilimi, ince bağırsak hücreleri arasında ya da hücrelerinin içinde yaşanan elektrokimyasal farklılaşma sonucunda pasif şekilde gerçekleşmektedir. İnce bağırsakta az miktarda klor salgısı da gerçekleşmektedir. Ancak dış ortamdan alınan klor miktarı, salgılanan miktarın oldukça üzerindedir. Bu sebeple ince bağırsakta gerçekleşen klor emilimi, klor salgısını gölgelemektedir (Köylü 2019).

Potasyum emilimi, ince bağırsağın jejenum ve ileum bölümlerinden pasif olarak gerçekleşmektedir. Doudenumda yaşanan emilim neticesinde ince bağırsak içeriği azalmaktadır. Bu azalmanın sonucunda, içerikte kalan potasyum yoğunluğu yükselmektedir. Yükselen yoğunluk sonucunda ise, jejenum ve ileumdan kana potasyum geçişi sağlanmaktadır (Köylü 2019).

Bikarbonatın emilimi, ince bağırsağın jejenum bölümünden gerçekleşmektedir. İnce bağırsak lümenindeki H^+ ve HCO_3^- tepkimeye girerek H_2CO_3 'ü meydana getirmektedir. Daha sonra H_2CO_3 , bikarbonat ve hidrojen iyonlarına ayrılmaktadır. Oluşan bikarbonat ise difüzyon yöntemiyle kana geçmektedir (Köylü 2019).

Kalsiyumun emilimi, günlük yaklaşık 1 gram kadardır. Kalsiyum özellikle ince bağırsağın doudenum ve jejenum bölümlerinden daha yüksek oranda emilmektedir.

Kalsiyumun emilimi üç aşamalı olarak gerçekleşmektedir. İlk aşamada kalsiyum elektrokimyasal gradiyentine bağlı olarak enterositlerin içerisine girmektedir. Kalsiyum, doudenumdaki epitel hücrelerinin içerisine CaT1 ve CaT2 isimli özel iyon kanalları sayesinde giriş sağlamaktadır. Bu iki özel iyon kanallının bulunmadığı durumlarda ise, endositik veziküller vasıtasıyla kalsiyum emilimi sağlanmaktadır (Köylü 2019).

İkinci aşamada ise, enterositler içerisinde bulunan kalsiyum iyonları bazolateral zara nakledilmektedir. Kalsiyumun kalbindin-D proteinine bağlanması neticesinde, kalsiyum hücre içerisinde serbest hareketli hale gelmektedir. Serbest kalsiyumun hücre içerisinde taşınmasını sağlayan diğer yapılar ise: Endozom, lizozom ve hücre iskeletidir. Kalbindin-D'nin bir diğer görevi de kalsiyumun bazolateral zara iletimini sağlamaktır. İnce bağırsakta bulunan kalbindin-D oranına göre kalsiyumun emilim süresi değişmektedir. Kalbindin-D, doudenumda diğer ince bağırsak bölümlerine oranla daha fazla yer almaktadır. Endositik veziküllerde yer alan kalsiyum iyonlarının, bazolateral yüzeye hareket etmeleri neticesinde ekzositoz yoluyla enterositlerin dışına çıkmaktadır (Köylü 2019).

Üçüncü aşamada ise, kalsiyum iyonları bazolateral zarda yer alan kalsiyum-ATPaz (Ca^{+2} - ATPaz) pompaları sayesinde hücre dışına çıkış gerçekleştirebilmektedir. Kısaca kalsiyumun ince bağırsaktaki emilimi, plazmadaki kalsiyum düzeyine göre düzenlenmektedir (Köylü 2019).

Demirin emilimi: Günlük ortalama 10-20 mg kadardır. Alınmış olan miktarın yalnızca 1 ya da 2 mg'ı emilemeyerek uzaklaştırılmaktadır. Demirin emilimi vücut dokularının ihtiyaç durumuna göre değişmektedir. Demir emilimi en çok ince bağırsağın doudenum bölümünde gerçekleşmektedir. Vücuttaki demir emilimini kolaylaştıran yapılardan biri C vitamini'dir. C vitamini ince bağırsaktaki demir emilimini arttırmaktadır. Vücutta demir emilimini zorlaştıran yapılar ise: Okzalatlara, karbonatlar ve fitatlardır. Beslenme yoluyla alınan demir, hem demiri ve inorganik demir olarak iki ayrı formda yer almaktadır. Her iki farklı formdaki demirin emilimi de farklı olarak gerçekleştirilmektedir. İnorganik demir, ferrik (Fe^{+3}) olarak yer almaktadır. Ferrik demir, pH'ı 3' ün altında bulunan ortamlarda çözünmektedir. Ferröz demir ise, nötral pH değerlerinde çözünmekte ve daha yüksek oranda emilmektedir. Hem demirinin emilimi 'hem taşıyıcı protein 1' vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir.

Demir emiliminin düzenlenmesinde majör rol oynayan yapı ise hepsidin proteindir. Hepsidin proteini karaciğerden salgılanmaktadır. Hepsidin, ince bağırsakta yer alan enterositlerin bazolateral zarında bulunan ferroportin 1'e bağlanarak endositoz aracılığıyla hücre içerisine alınmaktadır. Hücre içine alınan ferroportin 1, lizozom tarafından parçalanmaktadır. Bu sayede demirin hücre dışına çıkışı engellenmektedir (Köylü 2019).

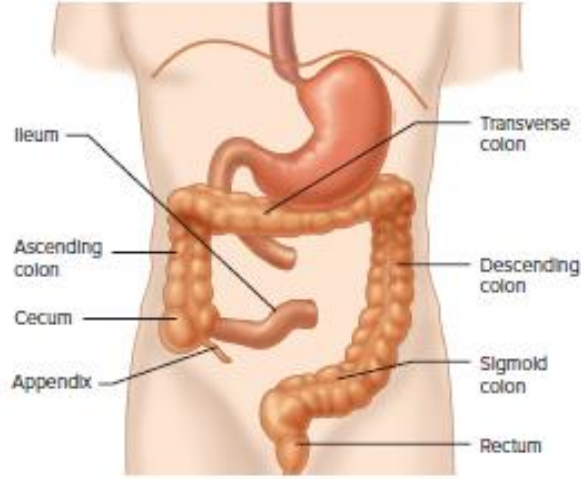
Fostafın emilimi: İnce bağırsağın bütün bölümlerinden emilmektedir. Plazmada bulunan fosfat düzeyinin düşmesi durumunda ise ince bağırsaktaki fosfat emilimi yükseltilmektedir. Fosfatın hücre içerisine girişi, ikincil aktif taşıma ile gerçekleşmektedir. Fosfatın hücre dışına çıkışı ise kolaylaştırılmış difüzyon ile sağlanmaktadır (Köylü 2019).

Magnezyumun emilimi: İnce bağırsaklardan pasif olarak gerçekleşmektedir. Magnezyum emiliminin en yüksek olduğu bölüm ise ileumdur (Köylü 2019).

Bakırın emilimi: İnce bağırsağın tüm bölümlerinde gerçekleşmektedir. En yüksek emilimin olduğu alan ise jejeumdur. Bakırın hücre içerisine alımı ise iki yolla gerçekleştirilmektedir. Bu yollar; reseptör aracılı endositoz ve kolaylaştırılmış difüzyondur. Bakırın hücre dışına çıkışı ise ekzositoz ile gerçekleşmektedir (Ağar 2021).

2.1.4.4. Kalın Bağırsakta Sindirim ve Emilim

Kalın bağırsak: Çekum, kolon, rektum ve anüs olmak üzere 4 bölümde incelenmektedir. İleumda yer alan kimus içeriği, ileoçekal valvül vasıtasıyla kolona geçiş göstermektedir. Kolonun en temel görevleri ise şunlardır; kimus içeriğindeki su ve elektrolitlerin emilmesi, fekal madde içeriğinin dış ortama atılana kadar depolanmasıdır. Kolonun proksimal kısmı emilimden, distal kısmı ise depolamadan sorumludur. Kolon fonksiyon olarak ilerletici ve karıştırıcı hareketleri gerçekleştirebilmektedir (Köylü 2019).



Şekil 2.1.4.4.1. Kalın Bağırsak Bölümleri

Kaynak: Wildmaier, Raff ve Strong, 2019:15.

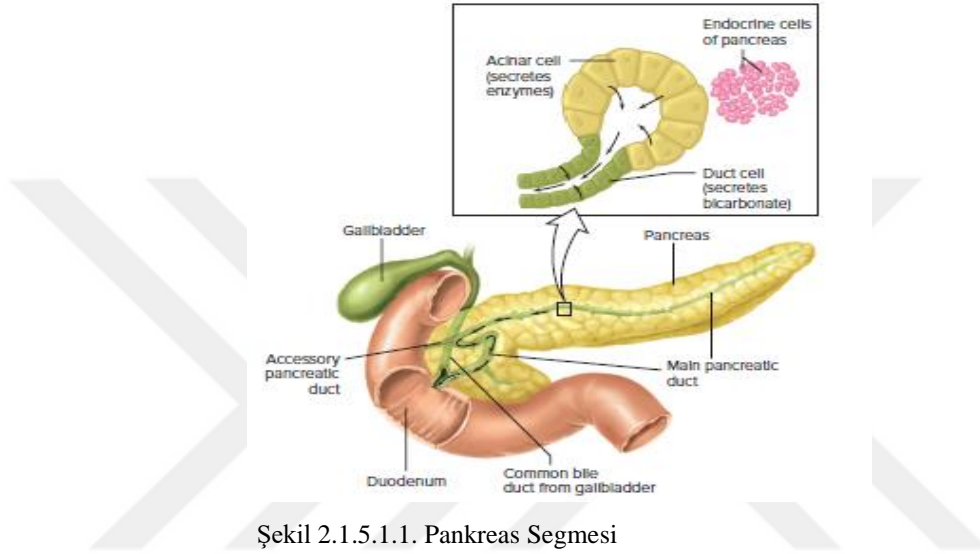
Günlük olarak alımı gerçekleştirilen ortalama 1.500 ml sıvının emilimi, çoğunlukla kalın bağırsakta gerçekleştirilmektedir. Kalın bağırsaktaki emilimin çoğunluğu ise kolon bölümünde gerçekleşmektedir. Kalın bağırsakta enzim salgısı gerçekleşmemektedir. Ancak kalın bağırsağın yapısında mukus salgılayan çok sayıda goblet hücresi bulunmaktadır. Kalın bağırsakta bulunan mukus salgısı, bağırsak duvarını olası tahriş durumlarına karşı korumaktadır. Mukus aynı zamanda fekal maddenin de bir arada kalmasını sağlamaktadır. Kalın bağırsakta yer alan mukusun, parasempatik (kolinerjik) sinirleri uyarması neticesinde kalın bağırsak salgısı arttırılmaktadır. Sempatik sinirlerin uyarılması durumunda ise kalın bağırsak salgısı düşürülmektedir. Kalın bağırsağın segmentasyon kasılmaları, kolon içerisinde yer alan kimusun mukoza ile temasını arttırarak emilmesini kolaylaştırmaktadır. Kalın bağırsakta gerçekleşen peristaltik hareketler ise bağırsak içeriğinin rektuma doğru ilerlemesine yardımcı olmaktadır. Kolon bölümünde gerçekleşen kitle hareketleri ise kolon içerisinde bulunan bağırsak içeriğinin, kolonun daha ileri bölümlerine gönderilmesine yardımcı olmaktadır. Kitle hareketleri aynı zamanda bağırsak içeriğinin rektuma doğru iletilmesine ve bunun sonucunda gerçekleşen rektal gerilmeyle birlikte defakasyon refleksinin başlatılmasına katkı sağlamaktadır (Köylü 2019).

2.1.5. Sindirim Sisteminde Pankreasın, Karaciğerin ve Safranın Fonksiyonları

Pankreas, karaciğer ve safra üretmiş oldukları salgılar ile sindirimde oldukça önemli yere sahip olan organlardır. Bu sebeple pankreas, karaciğer ve safra ilgili bölümde daha detaylı olarak ele alınacaktır.

2.1.5.1. Pankreas

Pankreas yaklaşık 15 cm uzunluğunda ve 60 gram ağırlığında bir organdır. Pankreas dört bölümden meydana gelmektedir. Bu bölümler: Corpus, caput, cauda pancreatis ve collumdur. Pankreasın caput bölümü duodenum kavisine yerleşmiş olarak bulunmaktayken cauda pancreatis bölümü ise dalak hilusuna doğru uzanım göstermektedir. Pankreas hem dış salgı (ekzokrin) hem de iç salgı oluşumu (endokrin) gerçekleştiren bir organdır.



Şekil 2.1.5.1.1. Pankreas Segmesi

Kaynak: Wildmaier, Raff ve Strong, 2019:15.

Pankreasın yapısında iki tip doku bulunmaktadır. Bu dokular: Langerhans adacıkları ve asinüslerdir. Pankreas yapısının büyük bir bölümü ise asinüslerden oluşmaktadır. Asinüslerin görevi, duodenuma gönderilmek üzere sindirim öz suyu salgısını gerçekleştirmektir. Pankreas yapısının yaklaşık yüzde ikilik bölümü ise langerhans adacıklarından meydana gelmektedir. Langerhans adacıkları ise hormon salgılanmasından sorumlu olan pankreas bölümüdür (Köylü 2019).

Bu bölüm içerisinde pankreasın ekzokrin görevlerini ele alacağız. Pankreastaki sindirim enzimleri, asiner hücreler tarafından oluşturularak pankreatik kanallara iletilmektedir. Pankreasta üretilen dış salgı (ekzokrin salgı), ductus pancreaticus vasıtasıyla duodenuma aktarılmaktadır. Pankreasın ekzokrin salgı oluşturması için öncelikle duodenuma ulaşmış olan kimusun, ince bağırsakları uyarmış olması gerekmektedir. Bu uyarının ardından pankreas sindirim salgılarını üretmeye başlamaktadır. Pankreasın oluşturduğu sindirim salgısının içerisinde, bikarbonat ve sindirim enzimleri bulunmaktadır. Pankreasın epitel hücrelerinden

bikarbonat, asiner hücrelerinden ise sindirim enzimlerinin salgılanması gerçekleşmektedir. Pankreastan salgılanan bikarbonatın yapısı alkalidir. İnce bağırsağın doudenum bölümünde pankreas sıvısının, safra sıvısının ve mevcut doudenum içeriğinin birleşimiyle birlikte ortam pH'ı oldukça yükselmektedir. Pankreas kanalının lümenine salınan bikarbonatın temel kökeni ise kandır. Kanın içerisinde bulunan karbondioksit (CO₂), pankreas kanalındaki epitel hücresinin içerisine girmekte ve burada suyla bir araya gelerek karbonik asit oluşumunu gerçekleştirmektedir. Hidrojen sekonder aktif taşıma aracılığıyla kan içerisine aktarılırken, sodyum ise bu esnada hücre içerisine geçiş göstermektedir. Hücre içerisine geçmiş olan sodyum, hücrenin kenar kısmından difüzyonla veya aktif taşımayla pankreas kanalına girmektedir. Bu işlem esnasında klor iyonu ise elektrojenik klor kanalları vasıtasıyla hücre lümeni içerisine geçiş göstermektedir. Sonuç olarak sodyum ve bikarbonatın hücre lümeninde bulunması, hücre dışındaki suyun osmoz vasıtasıyla hücre içerisine doğru çekilmesini sağlamaktadır. Ardından sodyum bikarbonatın, ince bağırsağın doudenum kısmında hidroklorik asit ile tepkimeye girmesi neticesinde karbonik asit ve sodyum klorür meydana gelmektedir. Gerçekleşen işlem sonucunda ise karbonik asit parçalanmaktadır. Böylece hem karbondioksit hem de su ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan karbondioksit, kan içerisine karışmaktadır. Ardından akciğerler vasıtasıyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Sodyum klorür ise herhangi bir değişime uğramaksızın doudenum içerisine kalmaktadır. Bu sayede hidroklorik asitin nötralizasyonu da gerçekleşmektedir (Köylü 2019).

Pankreas salgısı içerisinde bikarbonatla beraber; karbonhidratların, proteinlerin ve yağların sindiriminden sorumlu enzimler mevcuttur. Proteinlerin sindiriminden sorumlu olan enzimler: Kimotripsin, karboksipeptidaz A, tripsin, karboksipeptidaz B ve elastazdır. Bahsi geçen enzimler proenzim (zimojen) şeklinde sentez edilerek salgılanmaktadır. Pankreas sıvısının, ince bağırsağın doudenum bölümüne geçişinin ardından ince bağırsakta bulunan enteropeptidaz, tripsinojeni tripsine çevirmektedir. Pankreastan salgılanan α -amilaz, karbonhidratların sindiriminden sorumludur. Yine pankreastan salgılanan: Kolesterol esteraz, pankreatik lipaz ve fosfolipaz A₂ ise yağların sindiriminden sorumludur (Köylü 2019).

2.1.5.2. Karaciğer

Karaciğer insan vücudundaki en büyük organ olup, ortalama ağırlığı 1.500 gramdır. Karaciğer anatomik olarak dört bölgede incelenmektedir. Bu bölgeler: Lobus

quadratus, lobus hepaticus dexter, lobus caudatus ve lobus sinisterdir. Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimine lobül adı verilmektedir. Karaciğer fonksiyonları temelde metabolik ve diğer fonksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Köylü 2019).

Karaciğerin metabolik fonksiyonları ise şunlardır:

- 1) Safra üretimi.
- 2) 25-hidroksivitamin D₃ üretimi.
- 3) Üre yapımı.
- 4) Kolesterol metabolizması.
- 5) Karbonhidratın depolanması ve salgılanması.
- 6) Bir takım polipeptid hormonların inaktivasyonu.
- 7) Gonad hormonlarının ve surrenal korteksin redüksiyon ve konjugasyonu.
- 8) Yağ metabolizmasına katılması.

2.1.5.3. Safra

Safra üretiminin gerçekleştiği organ karaciğerdir. Günlük ortalama, 600 ml ile 1.000 ml arasında safra sıvısı üretimi gerçekleştirilmektedir. Safra sıvısı yağların sindiriminde oldukça majör bir etkinliğe sahiptir. Safra sıvısı, hepatositlerce kolesterolden sentezlenerek üretilmektedir. Safra sıvısının içerisinde: Kolesterol, fosfolipitler, safra asitleri, izotonik sıvı ve safra pigmentleri bulunmaktadır. Safranin oluşumu sırasında hepatositler tarafından, küçük safra kanalcıklarına safra salınımı gerçekleşmektedir. Bu esnada safranin içerisinde: Kolesterol, safra asitleri ve diğer organik bileşikler bulunmaktadır. Ardından safra kanallarında ilerleyen safra sıvısına, bikarbonat ve sodyum iyonlarını yapısında bulunduran bir karaciğer salgısı da eklenmektedir. Oluşan bu ikincil salgı, sekretin hormonu vasıtasıyla uyarılmaktadır (Köylü 2019).

Safra içeriğinin önemli bir bileşeni de safra tuzlarıdır. Safra tuzlarının üretimi esnasında öncelikle kolesterol, kenodeoksikolik asite ya da kolik asite dönüşmektedir. Bunlara birincil safra asitleri denmektedir. Daha sonra safra kanalında yer alan bakteriler vasıtasıyla mevcut asitler, taurin ya da glisin ile birleşmektedir. Bu birleşimin sonucunda gliko ve tauro-konjuge safra asitleri meydana gelmektedir.

Oluşmuş olan bu asitler ikincil safra asitleri olarak adlandırılmaktadır. Safra sıvısının yapısında, birincil ve ikincil safra asitleri yer almaktadır. Safra asitlerinin çeşitli kanyonlarla birleşmesi neticesinde ise safra tuzları meydana gelmektedir (Köylü 2019).

Safra asitlerinin hidrofilik ve hidrofobik bölümleri yer almaktadır. Bu özellik molekülü amfipatik kılmakta ve çözeltinin içerisinde miçel kümeler (miçeller) oluşabilmesine olanak sağlamaktadır. Miçel, yağların sindiriminde ve emiliminde majör rol oynamaktadır. Safra tuzlarının çoğunluğu enterohepatik dolaşım sayesinde ince bağırsaklardan geri emilmektedir. Ardından hepatositlere alınarak safraya tekrar salgılanmaktadır. Safra tuzlarının, vücuttan atılmadan önce tekrar tekrar kullanımı gerçekleştirilmektedir (Köylü 2019).

Safra sıvısının içerisinde yer alan safra asitleri, büyük yağ partiküllerinin küçük parçalara ayrışmasına olanak tanımaktadır. Bu sayede lipolitik enzimlerin küçük yağ parçacıklarına olan erişimi de fazlalaşmaktadır. Safra asitlerinin bir diğer fonksiyonu da: Yağ asitleri, monogliseritler, yağda çözünen vitaminler ve kolesterolün bağırsaklardan emilimine katkı sağlamaktır. Safra aynı zamanda yağda çözünen atık ürünlerin uzaklaştırılmasına yardımcı olmaktadır. Safra, bilirübin ve kolesterolün de vücuttan atılımını sağlamaktadır (Köylü 2019).

2.2. Bağımlılık

2.2.1. Bağımlılık Tanımı ve Tarihçesi

Bir ilaç ya da kimyasal maddenin yinelenen kullanımı neticesinde zamanla kişide hem fizyolojik hem de psikolojik olarak ilgili maddeye engellenemez bir kullanım isteği gelişmesi durumuna bağımlılık adı verilmektedir (Kaya ve ark. 2019). Bağımlı kişiler, bağımlı buldukları maddelerin oluşturmuş olduğu tüm olumsuz etkilere rağmen yine de ilgili maddeyi aramaya ve kullanmaya devam etmektedir. Bağımlı bireylerin madde arayışını ve yoksunluk hissini durdurmaları ne yazık ki mümkün değildir.

Bireylerde bağımlılığın oluşumu, maddenin ilk kullanımından itibaren kişiye sunmuş olduğu; mutluluk, rahatlama, güçlülük hissi ve kaygı azalması gibi olumlu pekiştiricilerin tekrar yaşanmasına duyulan istek sebebiyle madde kullanımının yinelenmesi neticesinde meydana gelmektedir.

Bağımlılığa sebep olan maddelerin kötüye kullanımı neredeyse insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. Tarihte bağımlılığa dair ilk yazılı metinler incelendiğinde; meyve gibi tatlı içerikli maddelerin fermente edilmesiyle alkolün elde edildiği ve elde edilen alkolün kötüye kullanımı neticesinde yaşanan sorunların kaydedilmiş olduğu görülmektedir. Farklı tarih metinleri incelendiğinde ise Hintli bir grubun esrar, Persli bir grubun ise kenevir bitkilerini yakarak dumanlarını soludukları ve bu işlemin zamanla sürekli tekrarlanır hale geldiği bildirilmiştir (Uzbay 2009). Maddenin kötüye kullanımı çok eski tarihlere dayanıyor olmasına rağmen ne yazık ki bağımlılığın ciddi bir halk sağlığı problemi olduğu gerçeği 1960'lı yıllarda kabul edilmiştir. Bu yıllarda maddenin kötüye kullanımı sadece bir davranış bozukluğu olarak kabul edilmiş ve yalnızca bu davranış bozukluğunu düzeltmeye yönelik tedavi seçenekleri uygulanmaya çalışılmıştır (Uzbay 2009).

Dünyada bağımlılık oluşumunu önlemeye ve tedavi etmeye yönelik klinik çalışmaların başlangıcı ise 1980'li yıllar itibariyle gelişim göstermeye başlamıştır. 1980'li yıllarda bağımlılık tedavi çalışmalarında yaşanan artışın en önemli sebeplerden biri ise Vietnam Savaşından dönen yaklaşık iki yüz bin Amerika Birleşik Devletleri askerinin opioid bağımlısı olmasıdır. Hemen hemen aynı yıllarda Avrupa ülkelerinde de maddenin kötüye kullanımında ön görülemez bir artış yaşanmıştır. Yaşanan bu artış neticesinde, Avrupa ülkeleri ve Dünya Sağlık Örgütü bağımlılıkla mücadele çalışmaları üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır (Uzbay 2009).

Günümüzde ise bağımlılık; gerek ekonomik gerek sosyal yönden ülkeleri oldukça olumsuz etkileyen, aynı zamanda halk sağlığını bozan ve mutlaka önlem alınması gereken sorunlardan biridir.

2.2.2. Bağımlılık Gelişimi ve Bağımlılık Belirtileri

Bağımlılık yapıcı maddelerin, kullanan kişiler üzerinde meydana getirdiği ortak özellikler bulunmaktadır. Bu ortak özellikleri sıralayacak olursak; keyif vericilik, madde arayış davranışını oluşturma, tolerans gelişimi, duyarlılaşma gelişimi ve yoksunluk krizi oluşumudur (Uzbay 2009).

Bağımlılık gelişimi, fizyolojik ve psikolojik bağımlılık gelişimi olarak temelde ikiye ayrılmaktadır. Madde kullanan kişilerde öncelikle maddeye karşı psikolojik bağımlılık gelişmektedir. Psikolojik bağımlılığının gelişimindeki en önemli etken ise pozitif pekiştiricilerdir. Kişi maddeyi kullandığı andan itibaren kendini; rahatlamış,

sakin, güçlü, iyi, keyifli ve daha az stresli hissetmektedir. Bahsetmiş olduğumuz pozitif etkilerin yeniden gerçekleşebilmesi için kişide maddeye karşı durdurulamaz bir alım isteği oluşmakta ve kişi maddeyi aramaktadır. Bu etkilerin neticesinde ise psikolojik bağımlılık gelişmektedir. Fizyolojik bağımlılık ise psikolojik bağımlılığın daha da ilerlemesi neticesinde, kişinin kullandığı maddeye karşı tolerans geliştirerek daha çok madde kullanması, yoksunluk krizi geçirmesi ve ayık geçirdiği sürenin azalması sonucunda oluşmaktadır (Uzbay 2009).

Bağımlılık belirtileri, maddeye karşı tolerans gelişimi ve madde yoksunluk krizleri olarak temelde ikiye ayrılmaktadır. Bireyde maddeye karşı tolerans gelişimi yaşandığında, kişinin aldığı madde miktarı zamanla yetersiz gelmeye başlamakta ve bu sebeple kişi daha çok madde kullanmaktadır. Maddeye karşı gelişen toleransın artması neticesinde ise bireylerde sıklıkla intoksikasyonla karşılaşmaktadır. Madde yoksunluk krizlerinin gerçekleşmesindeki temel sebep ise fizyolojik bağımlılık geliştiği halde, kişilerin madde kullanımını aniden bırakmaya çalışmalarıdır. Kişi maddeden her uzaklaşmaya çalıştığında yoksunluk belirtilerini yaşamakta ve şiddetlenen bağımlılığı neticesinde maddeye daha da sıkı bağlanmaktadır (Uzbay 2009).

2.2.3. Bağımlılık Yapıcı Maddelerin Sınıflandırılması

Bağımlılık yapıcı maddelerin sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan sınıflandırma türü, Amerikan Psikiyatri Birliğine ait olan DSM-IV'tür. Tablo 2.2.3.1.'de Amerikan Psikiyatri Birliğinin bağımlılık yapıcı maddeler sınıflandırması (DSM-IV) detaylı olarak ele alınmıştır (Uzbay 2009; Kaya ve ark. 2019).

Tablo 2.2.3.1. DSM-IV Bağımlılık Yapıcı Maddeler

Alkol (Etil Alkol)	Fensiklidinler
Amfetamin	Sedatifler
Kafein	Hipnotikler
Kannabis	Anksiyolitikler
Halüsinojenler	Çoğul Maddeler
İnhalanlar	Diğer ya da bilinmeyen maddeler
Opioidler	

2.2.4. Bağımlılık Tipleri

Bağımlılık, kullanılan madde türlerine göre çeşitli tiplere ayrılmaktadır. En yaygın kullanılan bağımlılık tipleri listesi ise Dünya Sağlık Örgütü'nün İlaç Bağımlılığı Uzman Kurulu tarafından yayınlanmış olan, DSÖ bağımlılık tipleri listesidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamış olduğu bağımlılık tipleri listesi tablo 2.2.4.1.'de detaylı olarak gösterilmiştir (Uzbyay 2009).

Tablo 2.2.4.1. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) Bağımlılık Tipleri Listesi

Morfin Tipi Bağımlılık
Alkol Tipi Bağımlılık
Barbitürat Tipi Bağımlılık
Tütün Tipi Bağımlılık
Amfetamin Tipi Bağımlılık
Kokain Tipi Bağımlılık
Esrar (Marihuana) Tipi Bağımlılık
Halüsinojen (LSD) Tipi Bağımlılık
Khat Tipi Bağımlılık
Uçucu Solvent Tipi Bağımlılık

Morfin Tipi Bağımlılık: Opioidlerin kötüye kullanımı sonucunda gerçekleşen bağımlılık türüdür. Opioidler kendi içerisinde: Morfin, eroin, methadon, kodein, oksikodon, hidromorfin, levorfenol, pentazosin, meperidin ve propoksifin olarak 10 alt gruba ayrılmaktadır. Morfin tipi bağımlılığın fizyolojik sistem üzerindeki başlıca etkileri ise: Miyosis, pruritis, bulantı, bradikardi ve kabızlıktır. Morfin tipi bağımlılıkta ilgili maddenin alınımının ardından kişide; iyilik, gevşeme, uyuşukluk, rahatlama, kişilik değişimi ve aktivite azalması gibi durumlar meydana gelmektedir. Morfin tipi bağımlılık, maddenin kısa bir süre kullanılması sonucunda oluşabilmektedir (Özpoyraz ve ark. 1998).

Alkol Tipi Bağımlılık: Etanolün kötüye kullanımı neticesinde meydana gelen bağımlılık türüdür. Etanol, vücuda alındıktan kısa bir süre sonra emilerek kana karışmaktadır. Kana karışan etanol kısa sürede kan- beyin bariyerini geçerek beyni etkisi altına almaktadır. Alkol kullanımından kısa süre sonra kişide; rahatlama, güçlülük, stres azalması gibi pozitif pekiştireçler meydana gelmektedir. Kişi, bu rahatlama ve sakinleme hissiyatını devam ettirebilmek için etanolü kontrolsüz şekilde

talep etmeye başlamaktadır. Talebin zaman içerisinde durdurulamaz artışı neticesinde alkol bağımlılığı gelişmektedir (Kaya ve ark. 2019).

Barbitürat Tipi Bağımlılık: Benzodiazepinler, meprobamatlar, barbitüratlar ve antiemetiklerin kötüye kullanımını neticesinde gelişen bağımlılık tipidir. Bu maddeler merkezi sinir sistemini doğrudan etkilemektedir. Merkezi sinir sistemindeki etkilerinden ötürü bağımlılık geliştirmektedir. İlgili maddelerin aniden kesilmesi durumunda kişilerde deliryum ve epilepsi nöbeti görülebilmektedir (Özpoyraz ve ark. 1998).

Tütün Tipi Bağımlılık: Tütün, yaprakları kurutularak sigara olarak tüketilen otsu bir bitki çeşididir. Tütünün en yaygın kullanım şekli yakılarak dumanının solunmasıdır. Tütün, yasal olarak kullanıma sunulmuş bir madde olduğundan bağımlılığı en yaygın görülen maddelerden birisidir. Diğer bağımlılık türlerine göre fiziksel ve psikolojik bağımlılık etkileri ise daha hafif düzeyde seyretmektedir (Kaya ve ark. 2019).

Amfetamin Tipi Bağımlılık: Amfetaminler sentetik ilaçlardır. Amfetaminlerin kullanımını merkezi sinir sistemini olumsuz etkilemektedir. Amfetaminlerin kullanımı neticesinde kişide; canlılık, güçlülük ve uykusuzluk gibi etkiler görülmektedir. Amfetaminlerin bağımlılık oluşturucu etkisinden dolayı kontrollü kullanımı oldukça önemlidir. Amfetamine bağımlı bireyler, ilaç kullanımını bırakmaya çalıştıklarında depresyon ve psikoz gibi çeşitli zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu sebeple amfetamin tipi bağımlılığa sahip bireylerin tedavisinde oldukça dikkatli ve özenli olunması gerekmektedir (Özpoyraz ve ark. 1998).

Kokain Tipi Bağımlılık: Benzoylmetil ekgonin (Kokain), koka bitkisinin yaprak kısmının işlenmesiyle elde edilen bir maddedir. Kokain, kullanımı itibariyle merkezi sinir sistemini olumsuz etkilemektedir. Kokain, ilk keşfedildiği tarihlerde anestetik olarak kullanılmıştır. İlerleyen yıllarda kişilerin oluşturduğu kullanım suistimali neticesinde bağımlılık geliştirici madde kategorisine dahil olmuştur. Kokain kullanan bireylerde; uyuşukluk, iştah kaybı ve rahatlama gibi etkiler görülmektedir. Kokain, bağımlılık gelişimini tetikleyen ve yasal kullanım izni bulunmayan bir maddedir. Kokain günümüzde halen yaygın olarak kullanılan bağımlılık yapıcı maddelerden birisidir (Özpoyraz ve ark. 1998).

Esrar Tipi Bağımlılık: Kanabionele bağlı bozukluklar olarak da bilinmektedir. Kanabioneller: Esrar ve haşhaş olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kanabionellerin etkin maddesi tetrahidrokannabinoldür. Bu maddelerin herhangi bir işleme tabi tutulmaksızın doğrudan kullanımı gerçekleştirildiğinde bağımlılık yapıcı etkisi düşüktür. Maddenin, bağımlılık yapıcı etkisinin artırılabilmesi için ısıtma işleme tabi tutulması gerekmektedir. Bu sebeple pek çok esrar bağımlısı, ilgili maddeyi sigara gibi yakarak dumanını solumaktadır. Esrar kullanımından sonra kişinin algılama düzeyinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bunlar; dış uyaranlara karşı duyarlılık artışı, renklerin daha parlak algılanması, zaman algısının değişmesi, yer algısının farklılaşması ve seslere karşı aşırı duyarlılık oluşmasıdır. (Özpoyraz ve ark. 1998).

Halüsinogen Tipi Bağımlılık: Halüsinojenler: Meskalin, psilosibin, dimetiltriptamin, ekstazi (MDMA), fensiklidin (PCP) ve liserjik asit dietilamid (LSD) olarak 6 gruba ayrılmaktadır. Halüsinojenlerin kullanımı neticesinde sanrı oluşumları ve affektif belirtiler görülebilmektedir. Halüsinojen bağımlısı kişilerde madde kullanıldıktan kısa süre sonra; algı artmaya başlamakta, işitme ve görme eylemleri birbirine karışmakta, nistagmus gelişmekte, myoklonus ve ataksi de yaşanabilmektedir (Özpoyraz ve ark. 1998).

Khat Tipi Bağımlılık: Khat, yemen otu olarak da adlandırılan çiçekli ve yapraklı bir bitki türüdür. Khat uyuşturucu niteliğe sahip bir bitkidir. Bu maddenin kullanımı daha çok çiğneme şeklinde gerçekleştirilmektedir. Khat maddesini kullanan kişilerde, madde kullanımından kısa bir süre sonra; aşırı neşe, bilinç bozukluğu, taşkınlık ve yanısama gibi etkiler görülmektedir (Uzbay 2009).

Uçucu Solvent Tipi Bağımlılık: Uçucu solventler: Tiner, benzin, yapıştırıcılar, vücut spreyleri, saç spreyleri, dietil eter ve nitroz oksid gibi çok çeşitli maddelerden oluşmaktadır. Bu maddelerin en önemli ortak noktaları ise soluma yoluyla kullanılıyor olmalarıdır. Uçucu solvent tipi bağımlılık, çalışma hayatında ya da günlük yaşantıda ilgili maddeye maruz kalınması neticesinde gelişebilmektedir. Diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi kişiye zamanla soluduğu madde miktarı yetersiz gelmeye başlamaktadır. Bunun neticesinde kişi daha çok madde kullanmaya çalışmaktadır. Daha çok uçucu solvent kullanımı neticesinde ise intoksikasyon gelişmektedir. Uçucu solvent tipi bağımlılıkta intoksikasyon ne yazık ki çok sık yaşanmaktadır (Uzbay 2009).

2.2.5. Bağımlılık Epidemiyolojisi

Madde bağımlılığı, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli sorunlarından birisidir. Madde bağımlılığı, çeşitli sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu sorunlar: Ekonomik sorunlar, toplumsal sorunlar, güvenlik sorunları ve sağlık sorunları olarak 4 ana gruba ayrılmaktadır.

Bağımlılık yapıcı maddelerin kullanım yaygınlığı, günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Bilinmemesinin çeşitli sebepleri bulunmaktadır. Bu sebeplerden en önemlisi, tüm ülkelerin kendi bağımlılık verilerini düzenli bir şekilde yayınlamıyor oluşudur (Özpoyraz ve ark. 1998). Dünyada hangi maddeye ne kadar kişinin bağımlı olduğu bilinmemekle birlikte yasal olarak ulaşılabilen maddelere bağımlı (alkol, tütün, kafein) kişi sayısının, diğer bağımlılık tiplerindeki kişi sayısına oranla daha fazla olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak her ülkede, ülke sınırları içerisinde üretimi gerçekleştirilen bağımlılık yapıcı maddelerin o ülke içerisinde daha fazla tüketilebileceği öngörüsü de bulunmaktadır.

Madde bağımlılığı ergenlerde, gençlerde ve genç erişkinlerde diğer yaş gruplarına göre daha sık görülmektedir. Özellikle ergenlik döneminde madde bağımlılığı riski en yüksek düzeydedir. Ergenlik dönemindeki kişilerde madde bağımlısı olma riskinin daha yüksek olmasının altında yatan sebepleri inceleyecek olursak; kendini çevreye ispat etme çabası, kötü arkadaşlıklar, ailenin belirlediği kurallara karşı gelme isteği ve risk almaya daha yatkın olma davranışları karşımıza çıkmaktadır (Uzbay 2009). Toplumun madde bağımlılığından korunabilmesi için öncelikle ergenlik çağındaki gençlerin denetlenmesi ve maddenin kötüye kullanımının engellenmesi gerekmektedir.

2.2.6. Bağımlılığın Fiziopatolojisi

Maddelerin kötüye kullanımı sonucunda madde bağımlılığı oluşmaktadır. Madde bağımlılığından en çok etkilenen yapılardan biri de hiç şüphesiz ki beyindir. Bu bölümde, özellikle bağımlılığın beyin üzerinde yarattığı etkilere odaklanacağız.

Beyin, madde bağımlılığı neticesinde çok çeşitli fonksiyonel bozukluklarla karşı karşıya kalmaktadır. Madde bağımlılığı neticesinde beyinde yer alan karar verme sistemi, ödül sistemi, hafıza ve bellek olumsuz yönde etkilenmektedir (Uzbay 2009).

Madde bağımlılığının gelişiminde önemli etkilere sahip sistemlerden birisi de ödül sistemidir. Ödül sisteminde, madde kullanımı sonucunda çeşitli eksiklikler meydana gelmektedir. Bu eksikliklerin giderilebilmesi için bağımlı bireyin daha çok madde kullanması gerekmektedir. Bağımlı bireyin daha çok madde kullanması neticesinde ise beyindeki ilgili bölgeler daha fazla uyarılmakta ve kişide daha da çok madde kullanım isteği oluşmaktadır. Madde kullanımında yaşanan artışla birlikte ödül sistemi tümüyle bozulmaktadır. Ödül sisteminde gerçekleşen bu bozulma, ödül eksikliği sendromu olarak adlandırılmaktadır (Uzbyay 2009).

Ödül eksikliği sendromu neticesinde, bağımlı bireylerde çeşitli davranış bozuklukları oluşmaktadır. Ödül eksikliği sendromunun, beyinde geniş bir alanı etkilediği düşünülmektedir. Etkilendiği düşünülen beyin bölgeleri ise: Mezokortikolimbik yolak, prefrontal korteks, hipotalamus ve amigdaladır. İlgili beyin bölgelerinde dopamin, nörotransmitterler ve nörotransmitter reseptörleri yer almaktadır (Uzbyay 2009). Dopamin, GABA, glutamat ve serotonin yapılarının detaylı olarak ele alınması, bağımlılık mekanizmasının her yönüyle anlaşılabilmesi için önem teşkil etmektedir. Bu sebeple dopamin, GABA, glutamat ve serotonin yapılarını inceleyecek olursak:

- Dopamin, hipotalamustan salgılanmaktadır. Dopamin vücutta hem nörotransmitter hem de nörohormon olarak görev almaktadır. Gerçekleştirilmiş olan araştırmalar neticesinde, dopaminin ödüllendirme sisteminde ve pozitif pekiştiricilerde aracı rol oynadığı tespit edilmiştir. Madde bağımlısı kişilerin dopamin D2 reseptörlerinin, dopamini bağlamada yetersiz kaldığı anlaşılmıştır. D2 reseptörlerinde yaşanan işlev bozukluğu neticesinde ise, beyinde hipodopaminerjik aktivitenin meydana geldiği saptanmıştır. Bu eksikliğin giderilebilmesi için bağımlı bireylerin ilgili maddeye daha çok ihtiyaç duyduğu düşünülmektedir. Madde bağımlılığının oluşumunda yukarıda bahsedilen sebeplerden ötürü dopamin ve dopaminerjik sistem oldukça önemli yapılar olarak kabul görmektedir (Uzbyay 2009).
- GABA, santral sinir sisteminde en yaygın bulunan nörotransmitterdir. GABA nöronal seviyede, hücre içerisine klor (Cl^-) girişini arttırmaktadır. Aynı zamanda elektrofizyolojik düzeyde postsinaptik inhibisyon gerçekleştirmektedir. GABA, bağımlılık yapıcı maddelerin (alkol, barbitüratlar, benzodiazepinler) kullanılması sonucunda ilgili maddelerce

potansiyelize edilmektedir. Yaşanan bu potansiyelize durumun neticesinde ise bireylerde madde yoksunluk sendromu gelişmektedir (Uzbay 2009).

- Glutamat, vücutta nörotransmitter olarak görev alan bir tür amino asittir. Glutamat reseptörleri kendi içerisinde; AMPA reseptörleri, NMDA reseptörleri, kainat reseptörleri ve L-AP4 reseptörleri olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Glutamat ve glutamaterjik sistemin madde bağımlılığındaki etkinliği üzerine pek çok araştırma gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen araştırmalar neticesinde, bazı maddelerin (alkol, morfin) NMDA reseptörleri üzerinde bir adaptasyon geliştirdiği anlaşılmıştır. Gelişen adaptasyon neticesinde kişilerde madde yoksunluk sendromlarının meydana geldiği ve fiziksel bağımlılığın bu nedenle oluştuğu düşünülmektedir (Uzbay 2009).
- Serotonin, triptofan amino asidinden sentezlenen bir tür nörotransmitterdir. Serotoninin madde kullanımı ve madde bağımlılığı üzerindeki etkilerini incelemek için çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalar neticesinde, serotoninin madde kullanımını azaltıcı yönde etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Bağımlılık tedavisinde serotonin kullanımının etkilerine yönelik ise daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Uzbay 2009).

2.2.7. Bağımlılığın Genetiği

Madde bağımlılığında genetik yatkınlığın ne kadar etkili olduğu, günümüzde tam anlamıyla bilinmemektedir. Son yıllarda özellikle dopamin D2 reseptörleri üzerinde gerçekleştirilen genetik çalışmalar neticesinde, dopamin D2 reseptöründe yaşanan genetik farklılıklarının bağımlılığı tetikleyici etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. İlgili araştırma sonuçlarına rağmen bağımlılık genetik bir problemdir diyebilmek için daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır (Uzbay 2009).

2.2.8. Bağımlılığın Psikolojisi

Madde bağımlılığı insan fizyolojisini olumsuz etkilediği kadar, insan psikolojisini de oldukça olumsuz yönde etkilemektedir. Madde bağımlılarının psikolojisini anlamak, onlara yardımcı olabilmek için oldukça önemlidir. Madde bağımlıları genellikle kaygı düzeyleri yüksek, sinirli, huzursuz, sıkıntılı, tedirgin ve duygusal yönden gelişmemiş bireylerdir. Bağımlı bireyler; mevcut sorumluluklarından kaçmak, kötü hislerinden uzaklaşmak için maddeyi aracı olarak görmektedir. Bağımlı bireyler, maddenin etkisi altındayken yaşamış oldukları

güçlülük, rahatlama ve mutluluk hislerinin daha uzun süre devam etmesini istemektedir. Bu sebeple bağımlılık süresince madde kullanımını devamlı olarak artırarak ayık buldukları süreyi azaltmaktadır. Bağımlı bireyler mevcut sorumluluklarından ve sıkıntılarından kaçış yolu olarak madde kullanımını gerçekleştirmektedir. Pek çok psikoanalist madde bağımlılığının temelinde; kişilerin içlerinde bastırmış oldukları eğilimlerin ve çocukluk dönemlerinde yaşamış oldukları duygusal eksikliklerin bulunduğunu belirtmektedir (Özden 2015).

2.3. Alkol

2.3.1. Alkolün Tanımı

Alkol kelimesi Türkçeye, Fransızca’ da yer alan ‘alcool’ sözcüğünün farklılaşması ile geçmiştir. Alkol, kimyasal olarak yapısında; alifatik hidroksil grupları içeren çeşitli bileşiklere verilen genel addır. Alkol kelimesi kullanımında ise genellikle ethanol türü kast edilmektedir. Oysaki alkolün kendi içerisinde farklı türleri bulunmaktadır (Özyazıcı 2017).

2.3.2. Alkol Türleri

Alkoller kimyasal yapılarına göre kendi içerisinde çeşitli gruplara ayrılmaktadır. Alkolün; mono alkol ve poli alkol olmak üzere temelde iki farklı alkol grubu bulunmaktadır. Mono alkol kendi içerisinde metil alkol, etil alkol ve propil alkol olmak üzere üç alt gruba sahip iken; poli alkoller ise etilen glikol ve gliserin olmak üzere iki alt gruba sahiptir (Özyazıcı 2017). Alkol grupları tablo 2.3.2.1’de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 2.3.2.1. Alkol Grupları

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

Üretimi daha fazla olan ve en çok kullanılan alkol grubu mono alkollerdir. Bu sebeple mono alkollerini daha detaylı olarak inceleyeceğiz;

Metil Alkol: Kimyasal formülü CH_3-OH şeklindedir. Metil alkol, metanol olarak da isimlendirilmektedir. Metanol toplumda daha çok odun ispiertosu olarak bilinmektedir. Metanol, bir tür odun çeşidinin çeşitli reaksiyonlar sonucu damıtılması ile açığa çıkmıştır. Metanolün ilk elde edilişi tarihi belgelerde 1661 yılı olarak

bildirilmiştir. Metanol, tüm canlılar için oldukça zehirli bir alkol çeşididir. Çok düşük dozlarda tüketimi bile ölümlere sebep olmaktadır. Metanolün kullanım alanları ise: Endüstri, boya sanayi ve motor yakıtları üretimidir (Özyazıcı 2017).

Etil Alkol: Kimyasal formülü C_2H_5OH şeklindedir. Etil alkol, etanol olarak da isimlendirilmektedir. İçecek olarak tüketilebilen tek alkol formu, etanoldür. Canlılar tarafından metabolize edilebilen tek alkol türü olan etil alkolün üretimi ise, çeşitli tatlı besinlerin (meyveler, bal) fermente edilmesiyle gerçekleşebileceği gibi sanayi tesisleri tarafından da üretilebilmektedir. Kişilerin içecek olarak tükettiği etanol ise genellikle, meyvelerin fermente edilmesi sonucunda elde edilmiş olan etanol çeşididir (Özyazıcı 2017).

Propil Alkol: Kimyasal formülü C_3H_7OH şeklindedir. Propil alkol, propanol olarak da isimlendirilmektedir. Propil alkol hoş kokulu, renksiz bir alkol türüdür. Canlılar için zehirli bir alkol çeşididir. Propil alkol, yaygın olarak sanayilerde kullanılmaktadır (Özyazıcı 2017).

2.3.3. Etil Alkolün (Ethanol) Kimyasal Özellikleri

Etanolün kimyasal gösterimi C_2H_5OH şeklindedir. Yoğunluğu, 789 kg/m^3 'tür. Etanolün kaynama noktası $78,37 \text{ }^\circ\text{C}$, erime noktası ise $-114,1 \text{ }^\circ\text{C}$ 'dir. Etil alkolün molar kütlesi $46,07 \text{ g/mol}$, buhar basıncı ise $5,95 \text{ kPa}$ 'dır. Etanol; renksiz, şeffaf, hoş kokulu ve yanıcı özelliğe sahip bir sıvı çeşididir.

2.3.4. Etil Alkolün Farmakokinetiği

Alkol kullanımı esnasında midenin boş olması, etanolün emilim süresini kısaltmaktadır. Alkolün hızlı ya da yavaş tüketimi de kana karışma süresini doğrudan etkilemektedir. Kullanılan alkol derecesinin yüksek oluşu (%55 gibi), vücuttaki emilimini hızlandırmamaktadır. Aksine alkol oranı düşüğe emilim süresi kısaltmaktadır. Tüketimi gerçekleştirilen alkolün kana karışma süresi cinsiyetlere göre de farklılaşmaktadır. Etanolün kana karışması erkeklerde yaklaşık 57 dakika, kadınlarda ise yaklaşık 42 dakika olarak bildirilmiştir (Doğan 2020).

Vücuda alınan alkolün %20'si mideden, %80' i ise ince bağırsaktan emilerek dolaşıma katılmaktadır. Bu sebeple, mide ve ince bağırsak alkolden oldukça fazla etkilenmektedir. Alkolün vücutta depo edilmesi ise mümkün değildir. Alkol,

emiliminden kısa süre sonra kana karışarak dolaşıma katılmaktadır. Kana karışan alkol; organlara, dokulara ve hücrelere yayılım göstermektedir (Doğan 2020).

Etanol kan dolaşımı ile ulaştığı her alanda, suda kolay çözünebilmesinin de sağlamış olduğu avantajla mevcut etkinlerini hızlı bir şekilde açığa çıkarmaktadır. Bu sebeple alkol kullanımının ardından kişilerin tutum, davranış ve hareketlerinde çok kısa sürede farklılaşmalar görülmektedir.

Tüketilen alkolün %80'i alkol dehidrogenaz (ADH) tarafından, geriye kalan %20' si ise karaciğer mikrozomal sistemi tarafından işlenmektedir. Alkol, ADH (alkol dehidrogenaz) sistemi aracılığıyla asetaldehite dönüşmektedir. Oluşan asetaldehitin bir kısmı asetata, diğer kısmı ise asetil koenzim –A¹⁹ formuna dönüşmektedir (Doğan 2020). Asetil koenzim –A¹⁹ formunun son ürünü yağ asidi, asetatın ise son ürünü CO₂ ve su olmaktadır. Asetaldehit; DNA eklentilerini ve reaktif oksijen türlerini meydana getirmektedir. Asetaldehit aynı zamanda bulunduğu tüm hücrelerde oksidatif stres yaratmaktadır (Kumbasar 1990; Coşkunol ve Altıntoprak 1999). Alkol kullanımı homeostazı bozucu yönde etkinlik göstermektedir.

2.3.5. Etanol Kullanımının Tarihçesi

Avcı toplayıcı yaşam süren insanların yerleşik hayata geçmeleriyle birlikte tarımın da gelişmeye başladığı bilinmektedir. Yerleşik hayata geçen insanlık, çeşitli tarım ürünlerini (tahıl ürünlerini, meyve çeşitleri) üretmeye başlamıştır. Bu gelişmeler sayesinde ise ethanolün elde edilmesi daha kolay hale gelmiştir. Üretilen tahıl ürünlerinin ve meyve çeşitlerinin fermente edilmesiyle birlikte ilk etanolün elde edildiği düşünülmektedir (Yenigün 2006). Alkollü içkilerin ilk kullanım tarihi ise net olarak bilinmemektedir. Ancak etanolün insanlık tarafından keşfedilen ilk psikofarmakolojik ajan olduğu düşünülmektedir. Etanolün keşfinin ve kullanımının oldukça eskiye dayanıyor oluşu, alkol bağımlılığının dünyadaki ilk bağımlılık türü olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir (Eşel ve Dinç 2017).

2.3.6. Tarihte Tedavi Amaçlı Alkol Kullanımı

Alkol kullanımı toplumların; inançlarına, sosyal normlarına, kültürlerine ve ritüellerine göre farklılıklar göstermektedir. Hatta bazı toplumlarda alkolün oldukça faydalı bir içecek olduğuna bile inanılmıştır (Sumi 2020).

Alkol bir zamanlar tedavi amaçlı olarak da kullanılmıştır. Özellikle Antik Yunan'da kırmızı şarap “Ölümsüzlük İksiri” olarak kabul edilmiştir. Ölümsüzlük iksirinin; yaraları iyileştirdiği, ağız kokusunu giderdiği, bağırsakları rahatlattığı ve psikolojik rahatsızlıkları iyileştirdiğine inanılmıştır. Hatta günde 1 kadeh kırmızı şarap içmenin ömrü uzatacağına da inanmışlardır. Bu sebeple Antik Yunan'da alkol tedavi amaçlı olarak yaygın kullanılan farmakolojik maddelerden birisi olarak kabul edilmiştir (Sumi 2020).

Mısır'da ise M.Ö. 3400'lü yıllarda, bira ve şarap yaşam için gerekli zaruri ihtiyaçlardan birisi olarak kabul edilmiştir. Yaşam ve ölüm tanrısı olarak kabul ettikleri Osiris'in aynı zamanda şarap tanrısı olduğuna da inanmışlardır. Osiris'in yaşamlarını uzatması için şarap tüketmeleri gerektiğine bu sayede sağlıklarına kavuşarak hastalıklarını yenebileceklerine inanmışlardır (Sumi 2020).

Antik Çin'de ise çeşitli rahatsızlıklar sonucunda pirinçten elde edilen şarapların hekimler tarafından reçete edildiği ve etkili bir tedavi yöntemi olarak görüldüğü bilinmektedir (Sumi 2020).

Günümüzde elde edilmiş bilimsel veriler alkolün insan vücudu için oldukça tehlikeli bir madde olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm bu verilere rağmen alkol tüketimi bazı ülkelerde ve kültürlerde yaygın olarak devam etmektedir.

2.3.7. Alkol Tüketiminin Olumsuz Etkileri

Alkol kullanımının insan vücudunda oluşturduğu akut ve kronik etkiler çeşitli farklılıklar göstermektedir. Bu sebeple bu bölümde alkol kullanımının insan vücudundaki akut etkilerini ele alacağız.

Alkol vücuda alındığı andan itibaren olumsuz pek çok etki göstermektedir. Alkol kullanımı öncelikle; yemek borusunu, mideyi ve ince bağırsağı doğrudan tahrip etmektedir. Alkol kullanımıyla birlikte kan şekeri hızlıca düşmektedir. Aynı zamanda denge bozuklukları ve yürüme güçlükleri de meydana gelmektedir. Bu nedenle kişilerde kaza geçirme ve fiziksel yaralanmalarla karşılaşma ihtimali artmaktadır. Aynı zamanda alkol kullanımı sonucunda kişilerde, güçlülük hissi meydana gelmektedir. Bu güçlülük hissiyle birlikte kişilerde şiddet yanlısı davranış bozuklukları görülebilmektedir. Alkol kullanımı neticesinde beyinde Brodmann 41 ve 42. bölgeler de etkilenmektedir. Bu etkilenme neticesinde kişilerin işitme ve konuşmalarında geçici bozukluklar meydana gelmektedir. Alkol kullanımı sonucu

oluşan asetaldehit, hücrelerde oksidatif stres oluşturarak homeostazı bozucu etkinlik göstermektedir (Kumbasar 1990; Coşkunol ve Altıntoprak 1999). Tüm bu etkilere ek olarak alkol kullanımının tekrarlanarak artması neticesinde, kişilerde alkol bağımlılığı meydana gelmektedir.

2.4. Alkol Bağımlılığı

2.4.1. Alkol Bağımlılığının Tanımı

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre alkol bağımlısı: “Uzun süre ve alışılmışın dışında alkol alan, alkole bağlı ruhsal-bedensel-toplumsal sağlığı bozulan, buna karşın durumunu değerlendiremeyen; değerlendirse bile alkol alma isteğini durduramayan, tedaviye gereksinimi olan hasta.” şeklinde tanımlanmaktadır (World Health Organization, WHO 1994).

Alkol bağımlılığı, heterojen türde bir psikiyatrik bozukluktur. Alkol bağımlısı bireylerin, bağımlılık sebepleri incelendiğinde; yaşam tarzlarındaki çeşitli bozukluklar, ailevi problemler ve çeşitli psikolojik sorunlar dikkat çekmektedir.

Alkol bağımlılığı kişileri ve toplumu oldukça olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sebeple mutlaka tedavi edilmesi gereken bir rahatsızlıktır.

2.4.2. Alkol Bağımlılığının Epidemiyolojisi

18. yüzyılda Avrupa’da sanayi devriminin gerçekleşmesiyle birlikte köyden kente göç başlamıştır. Bu dönemde Avrupa’da alkol tüketiminde ön görülemez bir artış gerçekleşmiştir. Alkol kullanımında yaşanan orantısız artışın neticesinde alkol bağımlılığı hızlı bir yükseliş trendi göstermiştir (Özpoyraz ve ark. 1998). 18. yüzyıldan günümüze kadar geçen sürede ise alkol bağımlılığı, durmadan artmaya devam etmiştir.

Yaşam boyu alkol bağımlısı olma riski kadınlarda % 5, erkeklerde ise %10 olarak bildirilmiştir (Yenigün 2006). Alkol bağımlılığı gelişimi ve alkol bağımlılığına bağlı yaşanan sorunlar, beyaz ırkta daha yaygın şekilde görülmektedir. Ülkelerdeki alkole bağımlı kişi sayısı, o ülkenin; nüfusuna, kültürüne, dinine ve gelişmişlik düzeyine göre farklılık göstermektedir. Müslüman, Hindu ve Baptistlerde alkol tüketimi ve alkol bağımlılığı daha az görülmektedir (Özpoyraz ve ark. 1998).

Kentsel nüfusta alkole bağımlı kişi sayısı, kırsal nüfusa oranla çok daha yüksektir. Alkol bağımlılığı, bazı iş sektörlerinde (Bar, alkol satış noktaları ve alkollü

restoranlar gibi) çalışan bireylerde daha yaygın olarak görülmektedir (Yenigün 2006). Alkol bağımlılığı, özellikle genç nüfusta (20- 35 yaş) çok daha yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır (Özpoyraz ve ark. 1998).

2.4.3. Alkol Bağımlılığının Etiyolojisi

Alkol bağımlılığı, temelinde pek çok etkinin bulunduğu komplike bir hastalıktır. Bu sebeple oluşum nedenleri; psikolojik, sosyolojik ve biyolojik olarak üç ayrı boyutta incelenmektedir.

- A) Alkol Bağımlılığının Psikolojisi: Alkol bağımlısı bireylerin genel psikolojik özellikleri incelendiğinde; utangaç, kolay manipüle edilebilir, yalnız, korkak ve aşırı duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Alkol kullanımı neticesinde kişilerin; rahatlama, kaygı azalması gibi pozitif pekiştireçler yaşaması, sürekli alkol kullanımını tetiklemektedir. Sürekli alkol kullanımı da alkol bağımlılığına sebep olmaktadır. Aynı zamanda kişilerin bilinç dışı gerginliklerini azaltabilmek için de alkol kullandıkları bilinmektedir. Bilinç dışı gerginliklerini baskılayabilmek için kişilerin zamanla alkol kullanımını arttırarak bağımlı hale geldiği düşünülmektedir (Özpoyraz ve ark. 1998).
- B) Alkol Bağımlılığının Biyolojisi: Her bireyde alkolün tesiri farklıdır. Örneğin bir kişi 150 mL etanol kullanımı sonucunda sarhoş olabilirken, başka biri 150 mL etanol kullanımından aynı ölçüde etkilenmeyebilir. Bunun temel sebebi kişilerin; boy, kilo, yaş ve cinsiyet gibi çeşitli biyolojik farklılıklara sahip olmasıdır. ALDH-1 (Genetik enzimi) gibi kişiden kişiye farklılık gösteren biyolojik faktörler de bağımlılık oluşumunda oldukça önemli bir yere sahiptir. Bireysel etkilenme mekanizmalarında yaşanan farklılaşmalar, alkol bağımlısı olma potansiyelinde de çeşitli farklılıklara yol açmaktadır. Bu yüzden alkolden daha fazla etkilenen kişilerin alkol bağımlısı olma ihtimallerinin, alkolden daha az etkilenen kişilere oranla daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Özpoyraz ve ark. 1998).
- C) Alkol Bağımlılığının Sosyolojisi: Alkol kullanımının hoş karşılanmadığı kültürlerin ya da dinlerin bulunduğu toplumlarda, alkol bağımlılığının daha az görüldüğü düşünülmektedir. Alkol bağımlılık oranı, bazı iş kollarında çalışan bireylerde (Bar, içkili restoranlar, gazinolar ve eğlence merkezleri gibi) farklı iş kollarında çalışan bireylere oranla daha yüksektir. Aynı zamanda alkole ulaşımın

daha kolay ve daha ucuz olduğu ÷lkelerde, alkole bağımlı birey sayısının diğerk ÷lkelere oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir (Özpoyraz ve ark. 1998).

2.4.4. Alkol Bağımlılığının Genetiğı

Alkol bağımlılığı, beyinde gerçekleşen nöroadaptif değışikler sonucu bağımlılık döngüsünün 3 farklı basamağının da (istek, aşerme, yoksunluk) yaşandığı kompleks bir hastalıktır (Pandey ve ark. 2017).

Günümüzde; alkol bağımlılığının insan beynindeki çeşitli gen ekspresyonlarını değıştirdiğı bilinmektedir. Ancak alkol bağımlılığının katılımsal modeli halen açıklanamamıştır (Matosic ve ark. 2016).

Alkol bağımlılığının genetik sebeplerden kaynaklanıyor olabileceğini bildiren ilk bilim insanlarından biri Magnus Huss'tır. Magnus Huss'a göre alkol bağımlısı bireylerin sinir sistemlerinde doğuştan gelen bir yapısal bozukluk mevcuttur (Yenigün 2006).

Alkol bağımlılığının genetik kökenli bir rahatsızlık olup olmadığının tespiti için pek çok araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalardan en dikkat çeken; ikiz evlat edindirme çalışmaları olmuştur. İkiz evlat edindirme çalışmalarında; ebeveynleri alkol bağımlısı olan ikizler, birbirinden her anlamda oldukça farklı özelliklere sahip (din, kültür ve sosyal çevre) ailelere yetiştirilmeleri amacıyla verilmiştir. Aileler birbirlerinden oldukça farklı olmasına rağmen ikizlerin, alkol bağımlısı olma oranlarının oldukça yüksek bulunduğı bildirilmiştir. Bu çalışma; ailede herhangi bir bağımlı bulunması neticesinde, o ailenin çocuklarının da bağımlı olma ihtimalinin yüksek olabileceğı düşüncesini destekler niteliktedir (Yenigün 2006).

Son yıllarda gerçekleştirilen genetik araştırmalar neticesinde, alkol bağımlısı bireylerin dopamin D2 ve ALDH-1 enzimi gibi çeşitli genetik yapılarında bozukluklar saptanmıştır (Yenigün 2006; Uzbay 2009).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda da bildirildiğı üzere alkol bağımlılığı oluşumunda çeşitli genlerin etkisi söz konusudur. İlerleyen yıllarda gerçekleştirilebilecek gen terapi çalışmaları sayesinde, alkol bağımlılığının tedavisinde ilerleme kat edilebileceğı düşünülmektedir.

2.4.5. Alkol Bağımlılığının Belirtileri

Alkol bağımlılığının belirtileri, başlangıç belirtileri ve ileri evre belirtileri olarak ikiye ayrılmaktadır. Alkol bağımlılığının başlangıcında, daha minimal etkiler gözlemlenirken bağımlılığın ilerleyen dönemlerinde ise çok daha maksimal etkiler gözlemlenmektedir. Alkol bağımlılığının başlangıç döneminde görülen yoksunluk belirtileri, alkol kullanımından yaklaşık 24 saat sonra ortaya çıkmakta iken ileri evrede bu süre 3-6 saat aralığına kadar düşüş göstermektedir (Türkiye Yeşilay Cemiyeti 2011). Alkol bağımlılığı belirtileri tablo 2.4.5.1.'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2.4.5.1. Alkol Bağımlılığının Belirtileri

Alkol Bağımlılığı- Başlangıç Belirtileri	Alkol Bağımlılığı- İleri Evre Belirtileri
Her gün düzenli olarak alkol tüketilir.	Uyku problemleri yaşanır.
Alkol tüketim miktarına yönelik sürekli sınırlar konulur, ancak nefis belirlenen sınırdan tutulamaz ve kullanım sınırı aşılır.	Kişi uykusundan oldukça sinirli, hasta, huzursuz ve terlemiş olarak uyanmaya başlar.
Alkol tüketiminin gerçekleştirilemediği faaliyetler bırakılır.	Uyanmanın ardından geçen ilk üç saatte alkol tüketimi gerçekleştirilmeye başlanır.
Alkol tüketiminden kaynaklanan sorunlar yaşanır. Kişi yaşadığı sorunların farkındadır, ancak sorunlarının çözümü için çalışmaz.	Şiddetli alkol yoksunluk belirtileri yaşanmaya başlanır. Kişinin yer-zaman algısı bulunmayabilir, sayıklamalar gerçekleştirebilir.
Aynı alkol etkinliğine ulaşabilmek için tükettiği alkol miktarını sürekli olarak arttırır.	Karaciğer yetmezliği, siroz, inme gibi ciddi sağlık problemleri yaşanabilir.

2.4.6. Alkol Bağımlılığı Tipleri

Alkol bağımlılık tipleri kendi içerisinde; A tipi alkol bağımlılığı ve B tipi alkol bağımlılığı olarak ikiye ayrılmaktadır (Türkiye Yeşilay Cemiyeti 2011).

- **A Tipi Alkol Bağımlılığı:** Bu alkol bağımlılık tipi neredeyse çocuk denebilecek yaşlarda başlamaktadır. Bu tip alkol bağımlılarının soy geçmişlerinde, özellikle de ebeveynlerinde alkol bağımlılık öyküsü bulunmaktadır. Bu bağımlılığa sahip kişilerde genellikle antisosyal kişilik bozukluğu da görülmektedir. Alkol bağımlılığının bu tipi oldukça sinsidir ve kötüye ilerlemeye daha meyillidir. Bu sebeple tedavi edilmesi de daha zordur (Türkiye Yeşilay Cemiyeti 2011).

- B Tipi Alkol Bağımlılığı; Bu alkol bağımlılık tipi daha çok gençlik çağlarında başlamaktadır. Daha iyi huylu ilerleyen alkol bağımlılık tipi olarak kabul edilmektedir. Bu tip bağımlıların soy geçmişleri incelendiğinde, alkol bağımlısı kimse bulunmamaktadır. B tipinin en büyük sorunu ise, mevcut alkol bağımlılık problemiyle birlikte kişilerde alkolizm depresyonunun da görülmesidir. B tipi alkol bağımlılığının tedavisi diğer bağımlılık tipine göre daha kolaydır (Türkiye Yeşilay Cemiyeti 2011).

2.4.7. Alkol Bağımlılığı Teşhisinin Konulması

Alkol bağımlılık teşhisi günümüzde psikiyatri uzmanları tarafından konulmakta ve tedavi edilmektedir. Alkol bağımlılık teşhisinin konulmasında ise çeşitli önemli noktalar bulunmaktadır. Bu önemli noktalar: Kişilerde alkol arama davranışının oluşması, psikolojik bağımlılık belirtilerinin ve fizyolojik bağımlılık belirtilerinin meydana gelmesidir. Alkol bağımlılığının psikolojik belirtileri: Alkol aşermesi ve alkol kullanımının giderek arttırılmasıdır. Fizyolojik belirtileri ise, kişide alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin oluşmasıdır (Doğan 2020).

Bahsedilen belirtilerin bulunmaması durumunda ise alkol bağımlılık teşhisi konulamamaktadır.

2.4.8. Alkol Bağımlılığından Olumsuz Etkilenen Fizyolojik Sistemler

Alkolün %20'si mideden, %80'i ise ince bağırsaklardan emilerek kana karışmaktadır. Kullanılan alkolün kana karışması süresi; kadınlarda yaklaşık 42 dakika, erkeklerde ise yaklaşık 57 dakika olarak bildirilmiştir.

Kan dolaşımına katılan alkol, oldukça kısa sürede beyine ve tüm hücrelere ulaşmaktadır. Alkolün vücuttaki akut etkileri, alkol bağımlılığına kıyasla daha tolere edilebilir düzeydedir.

Alkol bağımlılığından pek çok fizyolojik sistem olumsuz yönde etkilenmektedir (Özpoyraz ve ark. 1998). Alkolün etkilediği fizyolojik sistemler ve oluşturduğu patolojik etkiler tablo 2.4.8.1.'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 2.4.8.1. Alkolün Etkilediği Fizyolojik Sistemler ve Oluşturduğu Patolojik Etkiler

Alkol Bağımlılığından Etkilenen Sistemler	Görülen Patolojik Etkiler	
Sinir Sistemi	* Denge bozuklukları	* Yürüme güçlüğü
	* Nistagmus	*Karıncalanma
	*Disfaji	*Dizatri
	*Afon	*Kornea refleks yitimi
Sindirim Sistemi	*Stupor	
	*Özefajit	*Bağırsak hareketlerinde bozulmalar
	*Beriberi	*Gastroözefagial reflü
	*Skorbüt	*Karaciğer yağlanması
	*Alkolik hepatit	*Karaciğer fonksiyon bozukluğu
Kalp- Damar Sistemi	*Alkolik siroz	*Gastrit
	*Ülser	*Pankreatit
	*Aritmi	*Alkolik kardiyomyopati
	*Hipertansiyon	*İskemik kalp hastalığı
Üreme Sistemi	*Testiküler atrofi	*Adet düzensizliği
Kas - İskelet Sistemi	*Myopati	*Osteoporoz
	*Femur başı nekrozu	*Gut hastalığı
İmmün Sistem ve Kan Hastalıkları	*Megaloblastik anemi	*İmmün sistem bozuklukları
	*Otoimmün hastalıklar	*Viral enfeksiyon

2.4.9. Alkol Bağımlılığının Sindirim Sistemi Üzerindeki Olumsuz Etkileri

Alkol bağımlılığından yoğun olarak etkilenen sistemlerden birisi de sindirim sistemidir. Alkol bağımlılığı gastrointestinal sistem üzerinde çeşitli yapısal ve fonksiyonel bozukluklara sebebiyet vermektedir. Bu bölümde alkol bağımlılığının sindirim sistemi üzerindeki etkilerini detaylı olarak ele alacağız.

- Ağız: Alkol kullanımı neticesinde tükürük salgısının oluşumunda ve kıvamında farklılıklar meydana gelmektedir. Özellikle alkol bağımlılarında tükürük salgısı oluşumunda ciddi düşüşler görülmektedir. Aynı zamanda tükürük salgılarının kıvamı da normal bireylere göre daha yoğun haldedir. Tükürük sıvısında yaşanan bu farklılıklar ağızda gerçekleşen sindirim işleminde çeşitli problemler yaratmaktadır (Özden 2015).
- Özofagus: Akut ve kronik alkol kullanımı özofagusu olumsuz etkilemektedir. Özellikle alkol bağımlılarında özofagusun motor fonksiyonu etkilenerek

peristaltik hareketlerin amplitüdünde ve frekanslarında azalmaya sebep olmaktadır. Alkol bağımlılığında gastroözofajiyal reflü oluşumu da yaygın olarak görülen problemlerden biridir. Gastroözofajiyal reflü, alkol bağımlısı bireylerde özofajit gelişme riskini de arttırmaktadır. Alkol bağımlılarında özefagus kanserine (karsinom) yakalanma riski de oldukça yüksektir (Özden 2015).

- Mide: Alkol kullanımı neticesinde midenin asit salgısı artmaktadır. Alkol, gastirik mukozal bariyere hasar vermektedir. Bunlara ek olarak alkol kullanımı neticesinde; kapiller lezyon, lamina propriada ödem, yüzey epitel hücrelerinde şişlikler gibi çeşitli morfolojik değişiklikler de gerçekleşmektedir. Alkol bağımlılığında ise; hipokloridli atrofik gastrit ve kronik süperfisiyal değişimli gastrit oldukça yaygın olarak görülmektedir. Alkol bağımlılarında; gastrointestinal protein kaybı ve gastrik mukozal kanama sıklıkla görülmektedir, mide kanseri predispozisyonu da oldukça yüksektir (Özden 2015).
- İnce Bağırsak: Akut ve kronik alkol bağımlılığından en çok etkilenen sistemlerden biridir. Alkol bağımlılığı neticesinde ince bağırsak bariyerinde, geçirgenliğinde ve mikrobiyota bileşiminde olumsuz değişiklikler gerçekleşmektedir. İnce bağırsak bariyerinde yaşanan sorunlar neticesinde ise enfeksiyon meydana gelmektedir. Geçirgenlik ve mikrobiyota problemlerinden ötürü diyare ve steatore (yağlı dışkılama) gibi rahatsızlıklar da yaygın olarak görülmektedir (Özden 2015).

2.4.10. Alkol Bağımlılığının İnce Bağırsak Üzerindeki Olumsuz Etkileri

Alkol bağımlılığı, ince bağırsakta pek çok sorunun oluşumuna sebebiyet vermektedir. Bağımlılık neticesinde kalsiyum kanallarının çalışma prensibi bozulmaktadır ve kalsiyum kanalları normale oranla daha uyarılabilir hale gelmektedir. Kalsiyum kanallarının daha çok uyarılmasıyla birlikte, ince bağırsak hücrelerinin hasarlanması tetiklenmektedir (Eşel ve Dinç 2017). İnce bağırsak hücrelerinde endoplazmik retikulum artışı ve mitokondri genişlemeleri gerçekleşmektedir (Bagyázanski ve ark. 2010).

İnce bağırsakta bir diğer etkilenen yapı ise mikrobiyotadır. İnce bağırsakta gerçekleşen mikrobiyota bozukluklarına disbiyozis adı verilmekte ve alkol bağımlılığı

neticesinde disbiyozis oluşumu gerçekleşmektedir. Disbiyozis; obezite, diyabet ve çölyak gibi hastalıklarla doğrudan ilişkilendirilmektedir (Yılmaz ve Altındış 2019).

Yine alkol bağımlılığı sonucunda, ince bağırsak villuslarında atrofi oluşumu gerçekleşmektedir (Persson ve ark. 1990). Alkol bağımlılığı sonucunda ince bağırsağın geçirgenlik düzeyi de değişerek aşırı geçirgen hale gelmektedir. Bunun neticesinde ise ince bağırsak, bakteri ve virüslere daha açık hale gelmektedir (Yılmaz ve Altındış 2019). Bağımlılık sonucunda ince bağırsağın emilim fonksiyonunda da bozulmalar yaşanmaktadır. Bu sebeple tiamin (B1 vitamini), folik asit ve kobalaminin (B12) emilimlerinde düşüş gerçekleşmektedir (Saivin ve ark. 1998).

Tüm bunlara ek olarak alkol bağımlılığında, kişilerin ince bağırsak kas dokularında zayıflama ve motilite oluşumu gerçekleştiği de bilinmektedir. Bu sebeple ince bağırsak peristaltizmi de olumsuz yönde etkilenmektedir (Bagyázanski ve ark. 2010). Konuyla ilgili olarak gerçekleştirilmiş izole organ banyosu çalışmaları incelendiğinde; alkoliklerin (alkol bağımlısı) ince bağırsak kasılmalarında ve gevşemelerinde büyük bir düşüş saptandığı bildirilmiştir (Bagyázanski ve ark. 2010).

2.4.11. Alkol Bağımlılığının Toplum Üzerindeki Olumsuz Etkileri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), toplumda gerçekleşen çeşitli sorunların üzerinde alkol kullanımı ve bağımlılığının göstermiş olduğu etkinlik düzeyini yayınlamıştır. Tablo 2.4.11.1.'de Dünya Sağlık Örgütünün yayınlamış olduğu veriler incelendiğinde de görülebileceği üzere alkol kullanımı ve bağımlılığı, toplumsal pek çok problemin oluşumunu tetiklemektedir. Bu sebeple alkol bağımlılığının önlenmesi ve tedavi edilmesi, toplumsal huzur için oldukça büyük bir önem teşkil etmektedir (Türkiye Yeşilay Cemiyeti 2011).

Tablo 2.4.11.1. Alkolün Toplumsal Sorunlar Üzerindeki Etkisi

OLAY	YÜZDE (%)	OLAY	YÜZDE (%)
Cinayet	85	Hırsızlık ve yankesicilik	71
Boşanma	80	İşe gitmeme	60
Eşler arası şiddet	70	İntihara teşebbüs	90
Tutukluluk	78	Irza tecavüz	50
Serserilik	70	Trafik kazaları	70
Mala yönelik işlenen suçlar	77	Akıl hastalıkları	60

2.4.12. Alkol Bağımlılığının Tedavi Tarihçesi

Alkol bağımlılığının tedavisine yönelik gerçekleştirilen ilk çalışmanın 18. yüzyılda Benjamin Rush' a ait olduğu kabul edilmektedir. Benjamin Rush'ın uyguladığı tedavi modelinde; vejeteryan bir diyet ek olarak psikoterapi uygulamaları gerçekleştirilmiştir. 19. yüzyılda alkol bağımlılığının tedavisinde bağımlılar psikiyatri servislerine yatırılmıştır. Yatışa ek olarak gönüllü terapi gruplarına bağımlıların katılımı teşvik edilmiştir. İlk alkol bağımlılık ilacı disülfiram, 1948 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanarak kullanıma sunulmuştur. 1994' te naltrekson, 2004 yılında ise akamprosat, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanarak kullanıma sunulan alkol bağımlılık ilaçları olmuştur (Sumi 2020).

2.4.13. Alkol Bağımlılığında Güncel Tedavi Yöntemleri

Tedaviye başlamadan önce bağımlıların ayrıntılı anemnezi alınmalı, fiziki ve nörolojik muayeneleri gerçekleştirilmelidir. Bağımlılara uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesinde laboratuvar verileri de (EKG, EEG, tam kan, idrar incelemeleri, elektrolitler gibi) oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Tedavideki ilk öncelik hastada alkol bağımlılık etkilerinin sağaltımıdır. Alkol bağımlılığının sağaltımında çeşitli ilaç tedavileri kullanılmaktadır (Sumi 2020). Alkol bağımlılık etkilerinin sağaltımına ek olarak psikoterapi uygulamaları da gerçekleştirilebilmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan alkol bağımlılık ilaçlarını inceleyecek olursak;

- Disülfiram: 1948 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ilk alkol bağımlılık ilacıdır. Disülfiramın kimyasal özelliklerinden bahsedecek olursak; formülü $C_{10}H_{20}N_2S_4$, molar kütlesi 296,539 g/mol ve kaynama noktası da $117^{\circ}C$ 'dir. Disülfiram, alkol kullanımı neticesinde vücutta açığa çıkan asetaldehit dehidrojenaz enzimini inhibe ederek çalışan bir farmakolojik ajandır. Disülfiram kullanımı sonucu kişilerde alkolün olumsuz etkilerine karşı duyarlılık artmakta, olumsuz pekiştireç etkinlik hissedilmektedir. Disülfiramın vücuttan atılımı ise oldukça zor gerçekleşmektedir. Öyle ki ilk kullanımından yaklaşık 2 hafta sonra ancak tümüyle vücuttan uzaklaştırılabilmektedir. Disülfiramın yan etkileri ise; baş ağrısı, kızarıklık, taşikardi, hipotansiyon ve kusmadır. Disülfiramın kullanımı

esnasında alkol tüketiminin gerçekleştirilmemesi gereklidir. Alkol ve disülfiramın aynı anda kullanılması sağlık için oldukça tehlikelidir. Disülfiram, kişinin en son alkol kullanımından en az 12 saat geçtikten sonra kullanılabilir. Alkol bağımlılarının ne yazık ki alkolden uzak durma süresi oldukça kısıtlıdır. Bu sebepten ötürü disülfiramın kullanımı çok da yaygın değildir (Sumi 2020).

- Naltrekson: 1994 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bir bağımlılık ilacıdır. İlacın oral tablet ve depo enjeksiyon şeklinde iki farklı kullanım formu bulunmaktadır. Naltreksonun oral formunu kullananların ilacı her gün düzenli olarak kullanması gerekirken, depo formunu kullananların ise ayda sadece bir kere intramüsküler olarak ilacı alması gerekmektedir. Naltrekson sadece alkol bağımlılığında kullanılan bir ilaç değildir. Naltrekson aynı zamanda morfin bağımlılığında (opioid bağımlılığı) da kullanılmaktadır. Naltrekson, endorfin reseptörlerin çalışmasını engelleyerek alkol kullanım isteğini azaltmaktadır. Naltreksonun kimyasal özelliklerini inceleyecek olursak; formülü $C_{20}H_{23}NO_4$, molar kütlesi 341, 407 g/mol ve erime noktası da 169 °C'dir. Naltreksonun farmakokinetik özelliklerinden bahsedecek olursak; etki başlangıç süresi 30 dakikadır, metabolize edildiği organ karaciğerdir ve boşaltımı da idrar aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Naltrekson, alkol bağımlısı kişilerin alkol kullanımına karşı duyduğu arzuyu baskılamaktadır. Naltrekson, karaciğerden metabolize edildiği için alkol bağımlılığında kullanımı pek yaygın değildir (Sumi 2020).
- Akamprosate: Disülfiram ve naltreksona göre çok daha yeni kullanılmaya başlanmış bir farmakolojik ajandır. Bu sebeple akamprosate hakkında güncel pek çok araştırma gerçekleştirilmektedir. Akamprosate 2004 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanarak kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde ise akamprosate, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 2003'te onaylanmış olan bir sentetik glutamat reseptör antagonistidir. 2003 yılından beri de ülkemizde alkol bağımlılığının tedavisinde yaygın olarak reçetelendirilmektedir (Evren 2012; Uğurlu ve ark. 2012).

2.5. Akamprosate

2.5.1. Akamprosate Tanımı ve İçeriği

Akamprosate bilinen diğere isimleri; N-Asetil Homotorin ve Akamprosate Kalsiyum'dur. Akamprosate ince bağırsaklarda çözünerek dolaşıma katılan, alkol bağımlılık tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Akamprosate kimyasal özelliklerini inceleyecek olursak; formülü $C_5H_{11}NO_4S$, molar kütlesi ise 181,21 g/mol'dur. Alkol bağımlısı hastaların alkolden uzak durma süresini arttırarak zamanla bağımlılıktan kurtulmasına yardımcı olmaktadır (Sumi 2020).

Ticari ismi Campral'dir. Akamprosate doğrudan satışı bulunmamakla birlikte, reçete karşılığı alınabilmektedir. Akamprosate alkolle herhangi bir etkileşimi bulunmamaktadır. Bu sebeple alkol bağımlıları için kullanımı oldukça güvenlidir.

2.5.2. Akamprosate Farmakodinamiği

Akamprosate yapısı gereği kan - beyin bariyerini kolayca geçebilmektedir. Akamprosate, beyinde taurin nörotransmitterine benzer bir inhibitör özellik göstermektedir. Aynı zamanda endojen taurin üretimini de arttırmaktadır. Akamprosate, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün antagonistidir. Akamprosate çalışma prensibi gereği glutamat gibi eksitör yapıların işlevlerine karşı gelirken, gamma aminobütirik asitin (GABA) işlevini uyararak arttırmaktadır. Bu sayede alkol bağımlılarında yaşanan GABA-glutamat işlev dengesizliğini düzenlemeye çalışmaktadır. GABA- glutamat işlevlerinin dengelenmesi alkol alım isteğini azaltmaktadır. Akamprosate kullanımına ek olarak psikoterapi desteği alınması durumunda, kişilerin alkol bağımlılığından daha kolay kurtulduğu da pek çok çalışmada bildirilmiştir (Evren 2012; Uğurlu ve ark. 2012).

2.5.3. Akamprosate Farmakokinetiği

Akamprosate ticari formu (Campral) 333 mg'lık enterik tablet şeklindedir. Akamprosate günde 3 kez oral alınmaktadır. Akamprosate kullanılması gereken günlük dozu kişilerin kilosuna göre değişmektedir. 60 kilogram üstü kişilerin günde 6 tablet (sabah 2- öğlen 2- akşam 2 tablet) , 60 kilogram altındaki kişileri ise günde 4 tablet (sabah 2- öğlen 1- akşam 1 tablet) kullanması önerilmektedir. Akamprosate, ince bağırsaklarda çözülmemektedir. Akamprosate emiliminde rol oynayan ana mekanizma ise pasif difüzyon işlemidir. İnce bağırsaklarda gerçekleşen pasif difüzyon ile ilacın

emilimi sağlanmaktadır. Emilimi gerçekleştiren akamprosot, kan dolaşımına katılmaktadır. (Serrano ve ark. 2000).

Akamprosot, kan-beyin bariyerini hızlıca geçerek çeşitli beyin bölgelerinde etkileşime girmektedir. Akamprosotun etkileşimi sonucunda, beyindeki voltaj kapılı kalsiyum kanallarının çalışması yavaşlamaktadır. Bu sayede alkol alım isteğinde de düşüş gerçekleşmektedir. Akamprosotun insan vücudundaki yarılanma ömrü ise 20-33 saat arasında değişmektedir. Akamprosattan gerçekleştirilen biyoyararlanım oranı ise %11 olarak bildirilmiştir. Akamprosotun insan vücudu tarafından metabolize edilmesi mümkün değildir. Bu sebeple neredeyse hiç değişmeden böbrekler yardımıyla vücuttan atılmaktadır (Evren 2012; Uğurlu ve ark. 2012).

2.5.4. Akamprosotun Yan Etkileri

Akamprosotun alkolle herhangi bir etkileşimi bulunmamaktadır. Bu sebeple diğer bağımlılık ilaçlarına oranla daha güvenilir bir alkol bağımlılık ilacı olarak kabul edilmektedir. Akamprosotun; gebelerde, 65 yaş üstünde, 18 yaş altında ve kronik böbrek hastalıklarında kullanılması önerilmemektedir. Nadir görülen yan etkileri; aşırı hassasiyet ve cinsel istekte artıştır. Yaygın yan etkileri ise; karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, gaz şikayetleri, kaşıntı, ciltte kızarıklık, ishal ve cinsel isteksizlik şeklindedir (Evren 2012).

2.5.5. Akamprosotun Farklı Kullanım Alanları ve Diğer Etkileri

Akamprosotun özelliklerinin daha detaylı değerlendirilebilmesi ve etkinlik alanlarının belirlenebilmesi için pek çok araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan bazılarını inceleyecek olursak:

- Akamprosotun antienflamatuar etkiliğinin incelenmiş olduğu çalışmanın neticesinde; akamprosotun, deneysel otoimmün ensefalomyelitin patolojik özelliklerini önemli ölçüde iyileştirildiği tespit edilmiştir. Bu çalışma neticesinde akamprosotun antienflamatuar etkinliğinin bulunduğu bilgisi bilim dünyası ile paylaşılmıştır (Pan ve ark. 2018).
- Akamprosotun beyin hasarlarına karşı koruyuculuğunun incelendiği başka bir çalışmanın sonucunda akamprosotun; dejenerasyon nöronların sayısını düşürdüğü, çinko birikimini azalttığı ve dendritik kaybı da azalttığı tespit edilmiştir. Bu

çalışma ile akamprosatin beyin hasarını hafifletici etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Choi ve ark. 2019).

- Akamprosatin anksiyete üzerindeki etkisinin incelendiği bir diğer araştırmanın neticesinde ise; 8 haftalık akamprosatin kullanımı neticesinde anksiyete semptomlarında anlamlı bir düşüş gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Schwartz ve ark. 2010).

2.6. Deney Hayvanlarında Kullanılan Alkol Bağımlılık Modelleri

Alkol bağımlılığı deneylerinde, deney hayvanı olarak genellikle sıçanlar tercih edilmektedir. Sıçanların tercih edilmesindeki en büyük sebep ise, kusma reflekslerinin bulunmuyor oluşudur.

Alkol bağımlılığı için kullanılan pek çok modelleme şekli bulunmaktadır. Bu modeller; inhalasyon, intragastrik entübasyon, sıvı diyet ve iki şişe serbest tercihli alkol bağımlılığı modelleridir. İlgili modelleri kısaca açıklayacak olursak:

- İnhalasyonla oluşturulan alkol bağımlılık modeli, isminden de anlaşabileceği gibi özel hava yalıtım sistemine sahip kafeslere yerleştirilen sıçanlara belirli gün ve saatte buharlaştırılmış alkolün solutulması yoluyla uygulanan alkol bağımlılık modelidir (Uzbay 2009).
- İntragastrik entübasyonla oluşturulan alkol bağımlılık modelinde ise; hayvanlara oral gavaj yöntemiyle belirli gün ve saatlerde alkol uygulama işlemi gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemdeki bağımlılık oluşum süresi, günlük verilen alkol miktarına ve verilen alkolün yüzdesine bağlı olarak değişmektedir. İlgili yöntemde alkol bağımlılığı minimum 9, maksimum 21 gün sürede gelişmektedir. (Çalışkan 2009; Uzbay 2009).
- Sıvı diyet sistemi ile oluşturulan alkol bağımlılık modelinde ise; hayvanların suluklarına su yerine günlük belirli miktarda su, alkol, süt ve şekerden oluşan bir sıvı karışımı konulmaktadır. Her günün sonunda hayvanların tüketmiş oldukları sıvı miktarı ölçümlenerek kaydedilmektedir. İlgili modelleme yaklaşık 1 ay süre ile uygulanmaktadır (Uzbay 2009).
- İki şişe serbest tercihli alkol bağımlılığı modelinde ise özellikle alkol bağımlılığına uygun olduğu düşünülen hayvan cinsleri kullanılmaktadır. Bu modelleme şeklinde hayvanların kafeslerine ikişer adet suluk sistemi yerleştirilmektedir. Sulukların bir tanesinde sadece su yer alırken diğerinde su

ve etanol karışımı bulunmaktadır. Suluklardaki tüketilen sıvı miktarı günlük olarak takip edilmektedir. Alkol kullanımını reddeden hayvanlar ise çalışma dışında bırakılmaktadır. Bu modellemede, hayvanın alkol kullanım tercihine bağlı olarak doğal yollardan alkol bağımlısı hale gelmesi hedeflenmektedir (Tezcan 2012).

2.6.1. Deneysel Hayvanlarında Alkol Bağımlılığı Tespit İşlemleri

Deneysel hayvanları üzerinde uygulanan alkol bağımlılık modellerinin etkinlik düzeylerini, değerlendirmede kullanılan çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bahsedilecek yöntemler ile deneysel hayvanlarının alkol bağımlısı olup olmadıkları objektif olarak değerlendirilebilmektedir.

Sıçanların alkol bağımlılığı tespitinde yaygın olarak 2 yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler; kanda etanol tayini ve alkol yoksunluk sendromu değerlendirme işlemidir (Uzbay 2009).

Kanda etanol tayiniyle gerçekleştirilen bağımlılık tespit işleminden kısaca bahsedecek olursak, ilk olarak sıçanlar eter anestezisine alınmaktadır. Daha sonra anestezi etkisindeki hayvanın kuyruk veninden ya da intrakardiyak bölgesinden kan alma işlemi gerçekleştirilmektedir. Kanda etanol tayini yapılarak bağımlılık teşhisinin konulabilmesi için hayvanlardan birkaç gün (ortalama 5 gün) üst üste kan numunesi alınması gerekmektedir. Ancak sıçanlardan bu yöntemle birkaç gün üst üste kan alınması çok da mümkün değildir. Bu sebeple ilgili yöntem sıçanlarda çok fazla tercih edilmemektedir (Uzbay 2009).

Alkol yoksunluk sendromunun değerlendirilmesiyle gerçekleştirilen bağımlılık tespit işleminden kısaca bahsedecek olursak; kronik alkol kullanımı gerçekleştiren canlılarda zaman içerisinde maddeye karşıyı hem psikolojik hem de fizyolojik bağımlılık gelişmektedir. Fizyolojik bağımlılığın gelişmesiyle birlikte alkol yoksunluk sendromu belirtileri de ortaya çıkmaktadır. Alkol yoksunluk belirtileri ise, alkol bağımlılığının tespiti ve teşhisi için oldukça önemlidir. Alkol yoksunluk belirtileri insanlarda olduğu gibi sıçanlarda da oldukça iyi tanımlanmış şekildedir. Bu sebeple, sıçanların alkol bağımlılığının tespitinde de alkol yoksunluk sendromu değerlendirme işlemi sıklıkla uygulanmaktadır (Uzbay 2009). Sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunun değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli skorlama tabloları bulunmaktadır (Uzbay ve Kayaalp 1995).

Bu skorlama tabloları; belirtilen zamanda, belirtilen sürede hayvanın yoksunluk belirtilerinden hangilerini, ne şiddette yaşadığının işaretlenmesi şeklinde kullanılmaktadır. Bu tarz skorlama işlemleri genellikle manuel olarak gerçekleştirilmektedir.

Alkol Yoksunluk Sendromu Skorlama Tablosu: Sıçanlarda, alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin skorlanabilmesi için hayvanlar öncelikle tabloda belirtilen zaman dilimleri içerisinde davranış gözlem kafeslerine alınmaktadır (Tablo 2.6.1.1.'de detaylı olarak gösterilmektedir.). Davranış gözlem kafeslerine alınan hayvanlar 10 dakikalık izlem süresince gözlemlenmektedirler. 10 dakikalık gözlem süresi içerisinde; sıçanlardaki yoksunluk belirtileri ve bu belirtilerin şiddetlerine uygun olan skorların tabloda işaretlenmesiyle skorlama işlemi gerçekleştirilmektedir. Tabloda yer alan ilgili skorların (-, +, ++, +++) anlamları ise şu şekildedir: (-)skorlar, alkol yoksunluk semptomu yok anlamına gelmektedir, (+)skorlar, hafif düzeyde alkol yoksunluk semptomu var anlamına gelmektedir, (++)skorlar, orta düzeyde alkol yoksunluk semptomu var anlamına gelmektedir, (+++) skorlar, şiddetli düzeyde alkol yoksunluk semptomunu var anlamına gelmektedir (Uzbay ve Kayaalp 1995).

Skorlama işlemi sonucunda elde edilen verilerin tümü ise ilgili istatistiksel analiz yöntemleri ile değerlendirmeye tabi tutulmaktadır. İstatistiksel değerlendirmeler neticesinde hayvanların alkol bağımlılıkları objektif olarak ortaya konulmaktadır.

Tablo 2.6.1.1. Alkol Yoksunluk Sendromu Skoriama Tablosu

Yoksunluk G6zlem Suresi				
	Alkol	Alkol	Alkol	Alkol
G6zlemlenen Uygulamasından	Uygulamasından	Uygulamasından	Uygulamasından	Uygulamasından
Semptomlar	30 Dk. Sonra	120 Dk. Sonra	240 Dk. Sonra	360 Dk. Sonra
Anormal Postür	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Anormal Yürüyüş	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
İrritasyon Hali	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Kas ve Kuyruk Rijiditesi	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Artmış Sterotipik Aktivite	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Genel Tremor	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Islak Köpek Silkelmesi	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Katatoni	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Spontan Nöbet	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Toplam Yoksunluk Belirtilerinin Şiddeti	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmadaki tüm deneysel aşamalar Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi ile N.E.Ü. Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. İlgili araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2021-050 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Mevcut araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından 211318003 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

3.1. Deney Protokolü

Araştırmanın deney basamağında kullanılan sıçanlar Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Araştırmada erişkin 300-350 gram ağırlığında, 32 adet dişi Wistar Albino cinsi sıçan kullanılmıştır. Deneyde intragastrik entübasyon (oral gavaj) yöntemi ile oluşturulan alkol bağımlılık modeli uygulanmıştır. Deney süresince tüm sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda, sabit oda sıcaklığında (21 ± 2 C), sabit bağıl nem seviyesine (60 ± 5) sahip plastik kafeslerde barındırılmıştır. Deney süresince sıçanlara yeteri kadar besin ve su temin edilmiştir.

Projede sıçan beslenmesinde kullanılan pellet yemin (standart yem) içerisinde yer alan maddeler: Tam yağlı soya, dcp, yonca unu, mısır, arpa, soya fasulyesi küspesi, kanatlı minerali, buğday kepeği, kolin klorid, pelet bağlayıcı, methionine, E vitamini ve toksin bağlayıcı mineral'dir (Na %0.05, Ca %0.87, P %0.98, ham yağ %3.75, ham protein %24.00, ham selüloz %5.50, ham kül, %1.32, methionine %0.44, %6.48 lysine).

Proje süresince sıçanların tüketimi için kullanılan suyun içeriği ise şu şekildedir: Klorür 0.78 mg/L, pH 7.62, oksitlenebilirlik 0.52 mg/L, sülfat 4,64 mg/L, sodyum 2,5 mg/L.

Proje süresince kullanılan yem türü ve su markası sabit tutulmuş, asla değiştirilmemiştir. Proje süresince sıçanların ve kafeslerin ilgili bakım işlemleri belirli süre aralıklarıyla, belirli saatlerde (her gün 8:30-9:00 arasında) düzenli olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Alkol Bağımlılığının Oluşturulması

Mevcut araştırmada intragastrik entübasyon (Oral gavaj) yöntemiyle oluşturulan alkol bağımlılık modeli uygulanmıştır. Modelleme gereği uygulama süresi toplam 21 gün olarak gerçekleştirilmiştir. İlgili alkol modellemesi gereğince; sıçanlar başlangıçta rastgele olacak şekilde 8'erli dört eş gruba ayrılmıştır. Gruplar kendi içerisinde; Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 olarak adlandırılmıştır. Aynı grup içerisinde yer alan sıçanlara 21 gün süreyle aynı işlemler, her gün aynı saatte (8:00-8.30) gerçekleştirilmiştir. Mevcut uygulanan bütün işlemler deney süresince tek araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.



Resim 3.2.1. İntrogastrik Entübasyon Uygulaması



Resim 3.2.2. İntrogastrik Entübasyon Uygulamasında Sıçan Tutuş Şekli

Deney Grupları ve Uygulanan İşlemler

Grup 1 (Kontrol Grubu) (n=8)

10 mg/kg/g serum fizyolojik (SF, %0.9 NaCl izotonik) 21 gün süreyle günde bir kez olacak şekilde intragastrik entübasyon (oral gavaj) yöntemiyle sıçanlara uygulanmıştır. Uygulama işlemi her gün sabah 8.00- 8.30 saatleri arasında, aynı uygulayıcı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Grup 2 (Kronik Alkol Grubu) (n=8)

10 mg/kg/g etanol (%99,8) ve 10 mg/kg/g serum fizyolojik (SF, %0,9 NaCl izotonik) karıştırılarak 21 gün boyunca günde bir kez olacak şekilde intragastrik entübasyon (oral gavaj) yöntemiyle sıçanlara uygulanmıştır. Uygulama işlemi her gün sabah 8.00- 8.30 saatleri arasında, aynı uygulayıcı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Grup 3 (Akamprosot Grubu) (n=8)

200 mg/kg/g akamprosot tablet öğütülmüş ve 10 mg/kg/g serum fizyolojik (SF, %0,9 NaCl izotonik) ile karıştırılmıştır. Bu karışım 21 gün boyunca günde bir kez olacak şekilde intragastrik entübasyon (oral gavaj) yöntemiyle sıçanlara uygulanmıştır. Uygulama işlemi her gün sabah 8.00- 8.30 saatleri arasında, aynı uygulayıcı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Grup 4 (Akamprosot+ Alkol + SF Grubu) (n=8)

200 mg/kg/g öğütülmüş akamprosot tablet, 10 mg/kg/g etanol (%99,8) ve 10 mg/kg/g serum fizyolojik (SF, %0,9 NaCl izotonik) karıştırılmıştır (Akamprosot ile alkol tepkimeye girmemektedir). Hazırlanan karışım 21 gün boyunca günde bir kez olacak şekilde intragastrik entübasyon (oral gavaj) yöntemiyle sıçanlara uygulanmıştır. Uygulama işlemi her gün sabah 8.00- 8.30 saatleri arasında, aynı uygulayıcı tarafından gerçekleştirilmiştir.

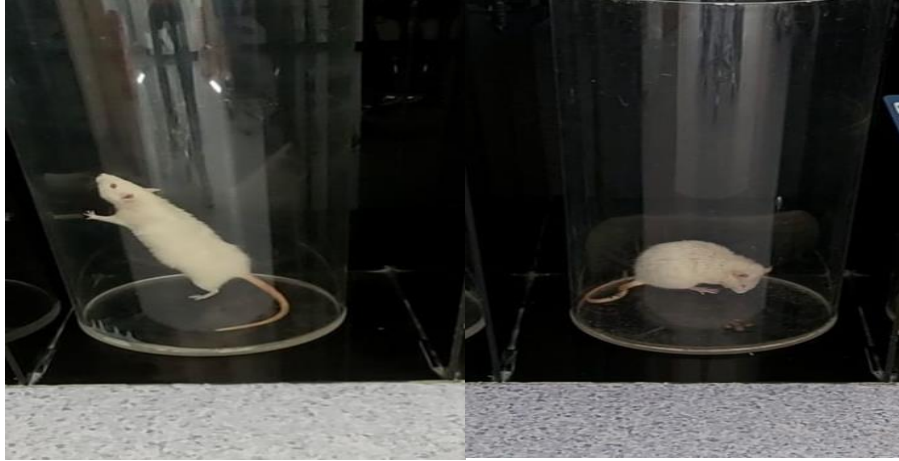
3.3. Alkol Bağımlılığının Değerlendirilmesi ve Skorlanması

Alkol bağımlılığı neticesinde oluşan ve oldukça belirgin sonuçları bulunan, alkol yoksunluk sendromunun bulguları özellikle sıçanlarda çok iyi tanımlanmıştır. Alkol yoksunluğuyla birlikte sıçanlarda; koklama, taranma, postür bozukluğu, kemirme gibi bir takım yoksunluk sendromu belirtileri meydana gelmektedir. Alkol yoksunluk durumunun ve şiddet düzeyinin gösterilebilmesi için deneklere alkol yoksunluk sendromu skorlama işlemi yapılmaktadır. Alkol yoksunluk sendromunun skorlanmasında, sıçanların birim zamanda gerçekleştirmiş oldukları; yoksunluk

belirtileri ve bu belirtilerin türleri kullanılarak skorlama işlemi gerçekleştirilebilmektedir.

Alkol yoksunluk sendromunun gözlemlenmesi ve skorlama işleminin gerçekleştirilmesi için bağımlılık modeli uygulanan hayvanların 21. uygulama günü içerisinde bulunanlarına, intragastrik entübasyon (oral gavaj) uygulama işleminden sonra; ilk yarım saatlik sürenin akabinde 10 dakika, ikinci saatin akabinde 10 dakika, dördüncü saatin akabinde 10 dakika ve altıncı saatin akabinde 10 dakika sürecek şekilde gözlem gerçekleştirilmiştir. Bu onar dakikalık periyotlardan oluşan alkol yoksunluk sendromu gözlemi süresince, tüm sıçanlar 25 cm çapta ve 65 cm yükseklikteki pleksiglas şeffaf silindir gözlem kafeslerine tek tek alınmış ve video kayıt sistemi aracılığıyla da ilgili görüntüleri kaydedilmiştir.

Intragastrik entübasyon (oral gavaj) uygulamalarının üzerinden geçen; otuz dakika, iki saat, dört saat ve altı saatlik sürelerin akabinde, sıçanlara hangi içeriğe sahip uygulamanın gerçekleştirildiğini bilmeyen bir araştırmacı, her seferinde 10'ar dakikalık periyotlar içerisinde alkol yoksunluk sendromu skorlama işlemini manuel olarak gerçekleştirmiştir. Manuel olarak kaydedilen tüm bulgular konfirme edilmiştir. Skorlama sonrasında alkol alan sıçan gruplarıyla alkol almayan sıçan grupları karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular tek yönlü varyans analiziyle değerlendirilmiştir.



Resim 3.3.1. Alkol Yoksunluk Sendromu Skorlama İşlemi İçin Gözlem Kafesine Alınmış Sıçanlar

Tablo 3.3.1. Çalışmada Kullanılan Alkol Yoksunluk Sendromu Skor Tablosu

Alkol Yoksunluğu Gözlem Süresi				
	Alkol	Alkol	Alkol	Alkol
Gözlemlenen Uygulamasından	Uygulamasından	Uygulamasından	Uygulamasından	Uygulamasından
Semptomlar	30 Dk. Sonra	120 Dk. Sonra	240 Dk. Sonra	360 Dk. Sonra
Anormal Postür	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Anormal Yürüyüş	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
İrritasyon Hali	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Kas ve Kuyruk Rijiditesi	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Artmış Sterotipik Aktivite	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Genel Tremor	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Islak Köpek Silkelmesi	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Katatoni	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Spontan Nöbet	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)
Toplam Yoksunluk Belirtilerinin Şiddeti	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)	(-, +, ++, +++)

*Gözlem süresi içerisinde takip edilen sıçanların alkol yoksunluk sendromu skorlama işlemi, sıçanlarda görülen belirtiler ve belirtilerin şiddeti doğrultusunda yukarıdaki tabloda belirtilmiş bulunan skorlardan uygun olan skorun (-, +, ++, +++) yuvarlak içerisine alınmasıyla işaretleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Her sıçan için tek tek gözlem gerçekleştirilerek, alkol yoksunluk sendromu skorlama tabloları ayrı ayrı doldurulmuştur. Tabloda bulunan skorların (-, +, ++, +++) anlamları ise şu şekildedir; (-)skorlar, alkol yoksunluk semptomu yok anlamına gelmektedir. (+)skorlar, hafif düzeyde alkol yoksunluk semptomu var anlamına gelmektedir. (++)skorlar, orta düzeyde alkol yoksunluk semptomu var anlamına gelmektedir. (+++) skorlar, şiddetli düzeyde alkol yoksunluk semptomunu var anlamına gelmektedir.

3.4. Sıçan Ağırlık Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Alkol bağımlılığının erken dönemlerinde canlılar normal ağırlığa sahip iken, ilerleyen süreçte yaşanan bağımlılık şiddetinin artışıyla birlikte merkezi sinir sistemi ve bağırsaklar bu durumdan olumsuz etkilenmeye başlamaktadır. Yaşanan olumsuz etkiler sebebiyle canlılarda iştah düşüşü ve enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık durumu gelişmektedir. Bahsedilen etkiler ve alkol bağımlılığının ilerlemesi neticesinde canlılarda ciddi düzeyde ağırlık kaybı görülmektedir.

3.4.1. Sıçan Ağırlık Ölçümleri

Deneyde kullanılan alkol bağımlılık modelinin göstermiş olduğu etkinliğin ve oluşturduğu bağımlılık şiddetinin gösterilebilmesi için sıçanlardaki ağırlık değişimleri belirli dönemlerde kayıt altına alınmıştır. Bu kapsamda proje süresince 10 günlük periyotlar dahilinde (Başlangıç ağırlığı, 10. gün ağırlığı ve 20. gün ağırlığı) toplamda 3 kez sıçan ağırlık ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler kaydedilmiştir.

3.5. Krebs Solüsyonu (Henseleit Solüsyonu)

Krebs solüsyonu, yapısı gereği bazı hücre türlerinin in vitro ortamda canlılığını sürdürebilmesine olanak tanıyan özel bir solüsyondur. Krebs çözeltisi, kas hücresi kontraksiyonlarının in vitro ortamda devamlılığının sürdürebilmesi için gereklidir. Krebs çözeltisi 7,4'lük pH içeriğine sahip homojen, berrak bir çözeltidir. Bu sebeple deney çalışması süresince alınmış bulunan ince bağırsak numuneleri temizlendikten sonra krebs çözeltisi içerisine alınmıştır. Deney süresince kullanılan krebs solüsyonlarının tümü günlük olarak hazırlanmıştır. Krebs solüsyonunun içeriği tablo 3.5.1.'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 3.5.1. Krebs Solüsyonu İçeriği (Henseleit Tampon Solüsyonu)

Malzeme Adı	Miktarı
Sodyum Klorür (NaCl)	118 mM/L
Potasyum Klorür (KCl)	4,7 mM/L
Magnezyum Sülfat (MgSO ₄)	1,2 mM/L
Glikoz (C ₆ H ₁₂ O ₆)	1,5 mM/L
Kalsiyum Klorür (CaCl ₂)	2,4 mM/L
Mono Potasyum Fosfat (KH ₂ PO ₄)	1,18 mM/L
Sodyum Bikarbonat (NaHCO ₃)	15,8 mM/L
EDTA (C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₈)	0,016 mM/L

3.6. Cerrahi Operasyon ve Doku Numunesi Alımı

21. bağımlılık günleri tamamlanmış bulunan sıçanlar, 21. işlem gününün gecesi itibariyle aç bırakılmışlardır. Aç bırakılmış olan sıçanlara 22. işlem günü sabah 8.00-8.20 saatleri arasında ketamin hidroklorür (50 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) karışımı intraperitoneal (i.p.) olarak uygulanmıştır. Anestezi etkinliğinin oluşmasının ardından sıçanlara servikal dislokasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Ardından hızlı bir şekilde sıçanların batın bölgeleri cerrahi operasyonla açılarak, ince bağırsaklarından 3 cm boyunda kesit alınmıştır. Alınmış olan kesitlerin içerisinde bulunan bağırsak içeriği, içerisinde krebs çözeltisi bulunan enjektör yardımıyla temizlenmiştir. Temizlenen dokular sonrasında krebs çözeltisi içerisine alınmıştır. Bu sayede doku canlılığının devamlılığı sağlanmıştır. Ardından alınmış olan doku örnekleri N.E.Ü. Fizyoloji A.D. Laboratuvarında yer alan izole organ banyosu sistemlerine incelenmek için getirilmiştir.

3.7. İzole Organ Banyosu

İzole organ banyosu, canlı vücudundan elde edilmiş olan doku numunelerinin ilgili sistemde asılarak fizyolojik solüsyon (krebs çözeltisi) içerisinde yaşatılması esnasında gerçekleşen kasılma gevşeme periyotlarının kayıt edilebilmesine imkan sağlayan özelleşmiş bir sistemdir. İzole organ banyosu sistemleri sayesinde kantitatif kasılma gevşeme sonuçlarına ulaşılabilmektedir.

İzole organ banyosu, çalışma prensibi gereği asılmış bulunan dokunun canlılığını sürdürmektedir. Bu sebeple izole organ banyosunun yapısında bulunan haznelerin dış çeperleri, haznenin içersinde bulunan krebs solüsyonunu optimum sıcaklıkta tutabilmek için termosirkülâtörde ısıtılmış olan distile suyu dış çeperde devamlı şekilde sirküle ettirmektedir. Bu sayede iç çeperde bulunan krebs solüsyonun sıcaklığı 37 C°'de sabit tutulabilmektedir. İzole organ banyosu sistemleri, doku numunelerinin canlılığının sürdürülebilmesi için aynı zamanda iç çeperde yer alan krebs solüsyonunun havalandırma işlemini de sürekli olarak gerçekleştirmektedir.

İzole organ banyosu sistemlerinde gerim ölçer ve alt kanca olacak şekilde doku asım işleminin gerçekleştirilebilmesi için iki kısım bulunmaktadır. Asılacak olan doku numunesi, her iki ucundan ipek iplik yardımıyla bağlanarak hazırlanmaktadır. Hazırlanmış doku numunesinin bir ucu gerim ölçere, diğer ucu ise alt kancaya bağlanmaktadır. Sisteme bağlanmış olan doku numunesinin tam üzerine izole organ banyo haznesi getirilmektedir.

Haznede yer alan krebs solüsyonu ve sürekli havalandırma işlemi sayesinde dokunun in vitro ortamdaki canlılığı sürdürülebilmektedir. Mevcut çalışmada kullanılmış olan izole organ banyosunun modeli ise: ‘‘MAY IOBS 99 ISOLATED TISSUE BATH STAND SET’’ tir.



Resim 3.7.1. İzole Organ Banyosu

Termostatlı Dolaşım Pompa Sistemi

İzole organ banyosunun dış çeperlerinde yer alan saf suyun (distile su) düzenli şekilde ısıtılarak dış hazne çeperinde sirküle dolaşımını sağlayan cihazdır. Termostatlı dolaşım pompası sayesinde iç haznede yer alan krebs solüsyonun sıcaklığı istenilen derecede sabit tutulabilmektedir. Bu sistem sayesinde krebs solüsyonu içerisinde yer alan ince bağırsak doku numuneleri canlılığını sürdürebilmektedir. Mevcut çalışmada kullanılmış olan termostatlı dolaşım pompa sistemi ise: ‘MAY WBC 3044- PR HEATING CIRCULATOR’ dür.

O₂ - CO₂ Karışım Tüp (HABAS)

Krebs solüsyon içeriğinin düzenli olarak havalandırmasını sağlayan sistemdir. İçerisinde yüzde doksan beş (%95) oksijen, yüzde beş (%5) karbondioksit karışımli hava yer almaktadır. O₂ - CO₂ karışımli tüp sayesinde, ince bağırsak doku numuneleri yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmektedir.

Dönüştürücü (Transdüser)

İzole organ banyosunun gerim ölçerinden aldığı verileri, elektriksel sinyallere dönüştürerek yükseltece (amplifikatöre) yönlendiren sistemdir. Dönüştürücü sistem, ince bağırsak doku numunelerinin izole organ banyosuna asılması ve geriminin ayarlanmasının ardından ölçüm süresince yaşanan gerim değişikliklerini elektriksel sinyallere dönüştürerek amplifikatöre ileten sistemdir.

Yükselteç (Amplifikatör)

Yükselteç, dönüştürücüden almış olduğu elektriksel sinyalleri arttırarak bağlı bulunduğu bilgisayar yazılımının data analiz sistemine mevcut sinyalleri aktarmaya yardımcı olan yapıdır. İnce bağırsak kontraksiyonlarından elde edilen elektriksel sinyallerin, bilgisayar yazılımı tarafından daha iyi anlaşılabilir seviyeye ulaştırılması için öncelikle sinyal yükseltme işlemi gerçekleştirip ardından data analiz sistemine yönlendiren cihazdır.

Kayıt Sistemi (Kayıt Ünitesi)

İzole organ banyosunun bağlı bulunduğu yazılım programı ve kayıt ünite sisteminin bütününden oluşan yapıya kayıt sistemi adı verilmektedir. Kayıt sistemi, ince bağırsak dokularından elde edilen; kasılma, gevşeme ve diğer bütün verileri kaydetmekle sorumlu olan sistemdir.

3.8. İnce Bağırsak Numunelerinin İzole Organ Banyosuna Asılması ve Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Sıçanlardan alınmış olan 3 cm'lik ince bağırsak kesitleri izole organ banyo sistemine asılmadan önce boyutları küçültülmüş ve 2 cm olacak şekilde düzenlenerek tekrar hazırlanmıştır. Asım işlemi öncesi ince bağırsak numunelerinin çevresinde bulunan yağ doku özenle temizlenmiştir. Ardından ince bağırsak lümeni kapanmayacak şekilde dokunun her iki ucundan 0,5 cm'lik boşluklar bırakılarak bir ucuna pamuklu ip halkası diğer ucuna ise yaklaşık 10 cm uzunluğunda ipek iplik bağlanmıştır. Hazırlanmış olan ince bağırsak numunesinin üst ucu gerim ölçere, alt ucu kancaya bağlı olacak şekilde izole organ banyosuna yerleştirilmiştir. Yerleştirilmiş olan ince bağırsak dokusu; transvers düzlemde, 37°C sıcaklıkta, sürekli gaz ilave edilen (%95 O₂ ve %5 CO₂) krebs çözültisi içerisinde ve optimum şartlarda canlılığını sürdürmeye devam etmiştir. Ardından gerim 1g olarak ayarlanmıştır. İnce bağırsak kesitlerinin izometrik gerimlerinde oluşan değişiklikler, üç kanaldaki güç

değiştirici transdüser tarafından kaydedilmiştir. İzole organ banyosuna dokular asıldıktan sonra 15 dakikalık periyodlarla 1 saat yıkanarak anestezi ajanlarının etkisinin azalması beklenmiştir. Bu bir saatlik periyodun sonunda 15'er dakikalık aralıklarla toplam 75 dakika kasılma ve gevşeme sonuçları kayıt edilmiştir.

Bu 75 dakikalık ilgili kayıt süresini daha detaylı bir şekilde ele alacak olursak: 0-15 dakika arasındaki izlem süresi içerisinde ince bağırsakların spontan gerimleri kaydedilmiştir. 15-30 dakika arasındaki izlem süresi içerisinde, 15. dakikada ince bağırsaklar krebs solüsyonu ile yıkanmış ve sonrasında yeniden spontan gerimleri kaydedilmiştir. 30-45 dakika arasındaki izlem süresi içerisinde 30. dakikada izole organ banyosu haznelerine 10^{-6} yoğunluğa sahip asetilkolin damlatılmış ve sonrasında gerimler kaydedilmiştir. 45-60 dakika arasındaki izlem süresi içerisinde, 45. dakikada ince bağırsak dokuları krebs solüsyonu ile yıkanmış ve sonrasında spontan gerimleri kaydedilmiştir. 60-75 dakikalık son izlem süresi içerisinde ise, 0,001 M adrenalin çözültüsü 60. dakikada izole organ banyosu haznesine damlatılmış ve ince bağırsak gerimleri kaydedilmiştir. 75. dakikanın sonunda kontraksiyon yanıtları tamamlanmış, gerim kayıtları sonlandırılmıştır.

Yukarıda detaylı bahsetmiş olduğumuz izole organ banyosu ölçümleri tüm deney gruplarımızdaki toplam 32 sıçan için de aynı işlem sırasıyla uygulanmış ve ince bağırsak kontraksiyonları kaydedilmiştir. Tüm bu bahsedilmiş bulunan verilerin elde edilerek kaydedilmesi neticesinde deney aşaması tümüyle sonuçlandırılmıştır.



Resim 3.8.1. İnce Bağırsak Doku Numunelerinin Hazırlanışı

3.9. İstatistiksel Metod

İstatistiksel değerlendirmede elde edilmiş olan; alkol yoksunluk sendromu skorları, ağırlık değişimleri ve ince bağırsak doku numunelerinin kasılma-gevşeme yanıtları değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Elde edilen değişken veriler için istatistiksel hesaplamalar gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde değerleri istatistiksel hesaplamaya dahil edilmiştir. İnce bağırsak gerim değerlerinin, gruplar arasında ve zamana bağlı değişimlerinin istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi için karma etki modeli oluşturularak kullanılmıştır. Karma etki modeli sayesinde grup- zaman verilerinin değişimleri detaylı olarak analiz edilmiştir. Alkol yoksunluk sendromu skorlarının değerlendirilmesinde ise; poisson karma etki modelinden faydalanılmıştır. İlgili istatistiksel analiz işlemleri için; Jamovi Versiyon 2.0 ve R. Core Team Versiyon 4.0 programları kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen istatistiksel analizler neticesinde, $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Sıçanların Ağırlık Değişim Bulguları

Çalışma süresi boyunca 10 günlük periyotlar dahilinde (Başlangıç ağırlığı, 10. gün ağırlığı ve 20. gün ağırlığı) toplamda 3 kez sıçanların ağırlık ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ağırlık değişim verilerinin istatistiksel analizleri tablo 4.1.1.'deki gibidir.

Tablo 4.1.1. Günlere Göre Ağırlık Değişimlerinin İstatistiksel Veri Analizleri

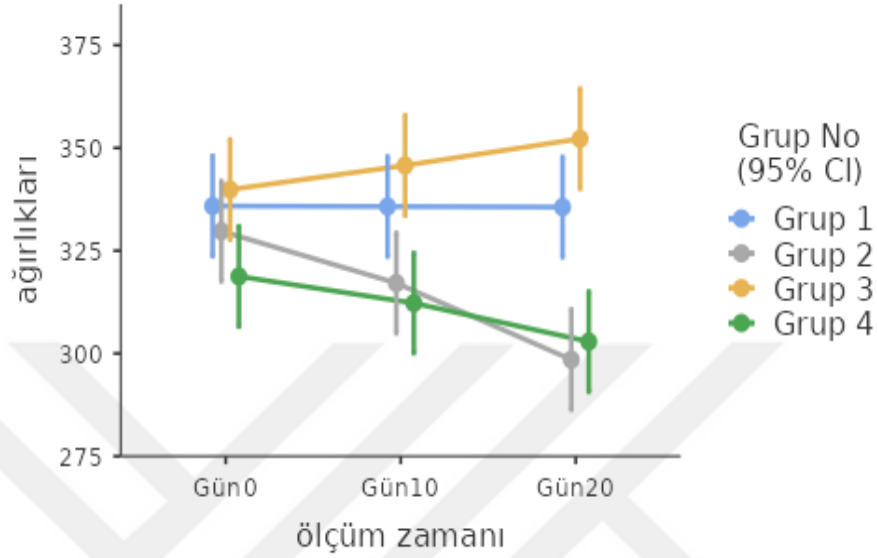
Moderatör Seviyeleri			(%95 Güven Aralığı)					
Gün	Zıtlık	Tahmin	SE	Daha Düşük	Daha Yüksek	df	t	p
Gün 0	Grup 2-Grup 1	-6,125	8 399	-23,317	11 067	28,47	-0,729	0,472
	Grup 3-Grup 1	4 000	8 399	-13,121	21 192	28,47	0,476	0,638
	Grup 4 -Grup 1	-17,125	8 399	-34,347	0,067	28,47	-2,039	0,061
Gün 10	Grup 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 -Grup 1	-32,750	8 399	-49,942	-15,558	28,47	-3,899	<.001

Sıçanların başlangıç günü (Gün 0) ağırlıklarında, gruplar arası anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$).

10. Gün ağırlık ölçümleri sonucunda ise kontrol grubuyla diğer grupların karşılaştırılması gerçekleştirilmiştir. Bu karşılaştırma neticesinde Grup 1 (Kontrol grubu) ile Grup 2 (Kronik alkol grubu) arasındaki ağırlık değişimi anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Yine 10.gün ölçümlerinde Grup 1 (Kontrol grubu) ile Grup 4 (Akampros+ Alkol+ SF Grubu) arasındaki ağırlık değişimi anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). 10. Gün ölçümlerinde Grup 1 (Kontrol grubu) ile Grup 3'ün (Akampros+ SF Grubu) arasındaki ağırlık değişimleri ise anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

20. Gün ağırlık ölçümleri sonucunda kontrol grubuyla diğer grupların karşılaştırılması gerçekleştirilmiştir. Bu karşılaştırma neticesinde Grup 1 (Kontrol grubu) ile Grup 2 (Kronik alkol grubu) arasındaki ağırlık değişimi anlamlı

bulunmuştur ($p<0.05$). 20. Gün ağırlık ölçümlerinde Grup 1 (Kontrol grubu) ile Grup 3 (Akamprosat Grubu) arasındaki ağırlık değişimleri de anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Yine 20.gün ağırlık ölçümlerinde Grup 1 (Kontrol grubu) ile Grup 4'ün (Akamprosat+ Alkol+ SF Grubu) arasındaki ağırlık değişimi anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

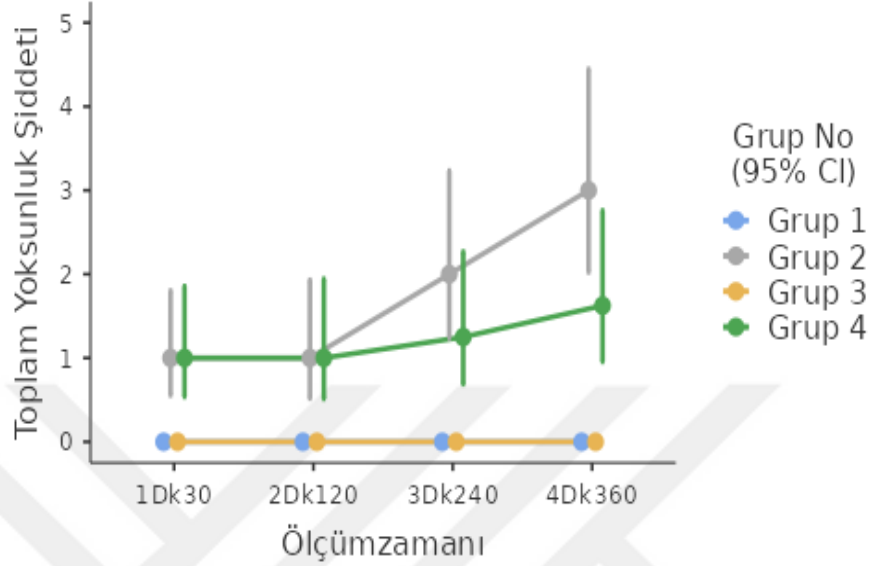


Resim 4.1.1. Sıçan Gruplarındaki Ağırlık Değişimlerinin Günlere Göre Dağılımı

Sıçanların günlere göre ağırlık değişimleri yukarıda resim 4.1.1.'de detaylı olarak gösterilmiştir. Başlangıç gününde (Gün 0) grupların ağırlıkları birbiriyle kıyaslandığında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 1'deki (Kontrol grubu) sıçanların onuncu ve yirminci gün ağırlık ölçümlerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 2'deki (Kronik alkol grubu) sıçanların onuncu ve yirminci gün ağırlık ölçümlerinde düşüş gerçekleşmiştir. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 3'teki (Akamprosat Grubu) sıçanların onuncu ve yirminci gün ağırlık ölçümlerinde ise artış tespit edilmiştir. Elde edilen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 4'teki (Akamprosat+ Alkol+ SF grubu) sıçanların onuncu ve yirminci gün ağırlık ölçümlerinde ise düşüş gerçekleşmiştir. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

4.2. Sıçanların Alkol Yoksunluk Sendromu Bulguları

Sıçanlardaki alkol yoksunluk sendromu bulgularının skorlanması neticesinde elde edilmiş olan verilerin istatistiksel analizleri aşağıdaki gibidir.



Resim 4.2.1. Sıçan Gruplarının Toplam Alkol Yoksunluk Şiddetlerinin Zamana Bağlı Değişimi

Resim 4.2.1.'de görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki toplam alkol yoksunluk şiddeti verilerinde anlamlı bir değişim gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 120. dakika, 240. dakika ve 360. dakikadaki toplam yoksunluk şiddeti verilerinde artış tespit edilmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 3'te (Akamprosat grubu) ise ilgili tüm zaman dilimleri içerisinde toplam alkol yoksunluk şiddeti verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosat+ alkol+ SF grubu) toplam alkol yoksunluk şiddetinin; 120. dakika, 240. dakika ve 360. dakikadaki verilerinde ise anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0.05$).

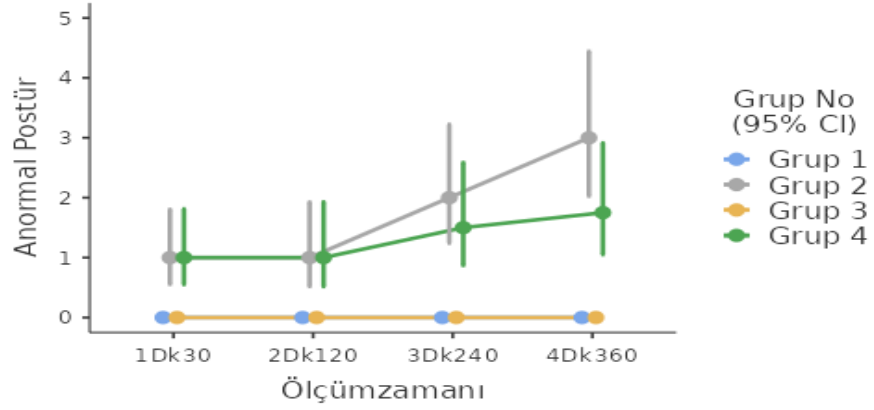
Tablo 4.2.1. Total Alkol Yoksunluk Sendromu Verilerinin İlgili Zaman Dilimleri İçerisinde Kıyaslanmasıyla Elde Edilmiş İstatistiksel Analiz Sonuçları

Moderatör Düzeyleri				(%95 Exp (B) Güven Aralığı)			
Zaman	Karşıtlık	Tahmin	SE	exp(B)	İndirmek	z	p
30.Dk	Grup 2/Grup 1	24 796	0,650	58467108725,33	16365187547,676	38 161	<.001
	Grup 3/Grup 1	-0,001	0,911	0,999	0,168	-0,001	1 000
	Grup 4/Grup 1	24 792	0,623	58466726259,318	17252960438,853	9 813	<.001
120.Dk	Grup 2/Grup 1	24 799	0,882	58889184746,130	10459991716,177	28 126	<.001
	Grup 3/Grup 1	0,010	1 146	1 010	0,107	0,008	0,993
	Grup 4/Grup 1	24 799	0,886	58889645998,952	10371508955,594	27,989	<.001
240.Dk	Grup 2/Grup 1	25 487	0,832	117129476886,99	945946772,923	30 643	<.001
	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
360.Dk	Grup 2/Grup 1	25 896	0,846	176341252657,37	33599262248,206	30 613	<.001
	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

Tüm zaman dilimlerindeki (30.dakika, 120.dakika, 240.dakika, 360.dakika) alkol yoksunluk sendromu verilerine göre; Grup 2 (Kronik alkol grubu) ve Grup 1'in (Kontrol grubu) alkol yoksunluk sendromu verileri kıyaslandığında anlamlı bir değişim tespit edilmiştir ($p<0.05$), Grup 3 (Akamprosate grubu) ve Grup 1'in (Kontrol grubu) alkol yoksunluk sendromu verileri kıyaslandığında ise anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$), Grup 4 (Akamprosate+ alkol+ SF grubu) ve Grup 1'in (Kontrol grubu) alkol yoksunluk sendromu verileri kıyaslandığında ise anlamlı bir değişim tespit edilmiştir ($p<0.05$).

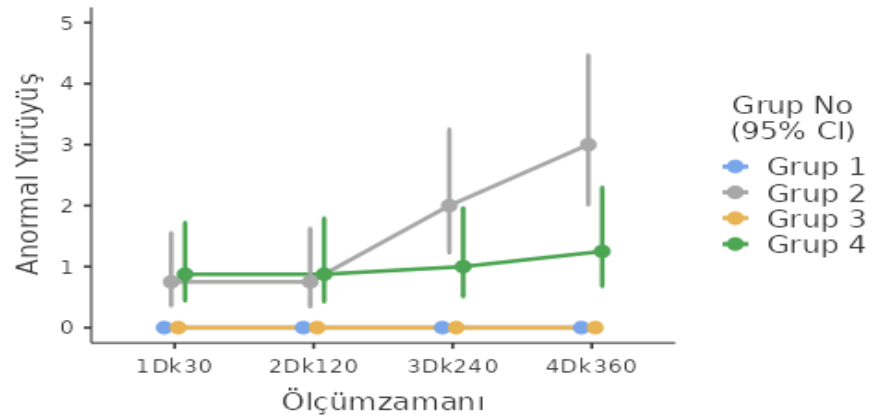
4.2.1. Alkol Yoksunluk Sendromu Skorlarının Ayrıntılı Değerlendirilmesi

Alkol yoksunluk sendromunun değerlendirilmesinde kullanılan belirtilerin istatistiksel analizleri tek tek gerçekleştirilmektedir. Bu sebeple, ilgili bölüm içerisinde her belirtinin istatistiksel analizi detaylandırılarak anlatılacaktır.



Resim 4.2.1.1. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Anormal Postür Verileri

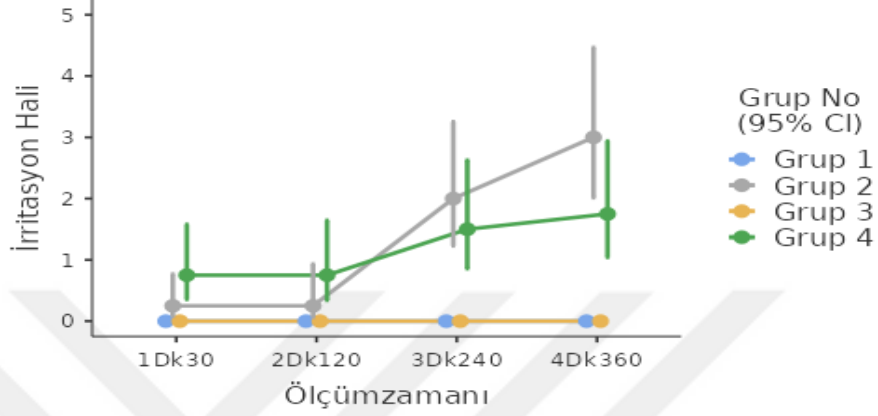
Resim 4.2.1.1.'de görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki anormal postür verilerinde anlamlı bir değişim gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) ilgili tüm zamanlardaki anormal postür verilerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 3'ün (Akamprosat grubu) ilgili tüm zamanlardaki anormal postür verilerinde ise anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosat+ alkol+ SF grubu) anormal postür verilerinde ise ilgili tüm zamanlarda artış tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



Resim 4.2.1.2. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Anormal Yürüyüş Verileri

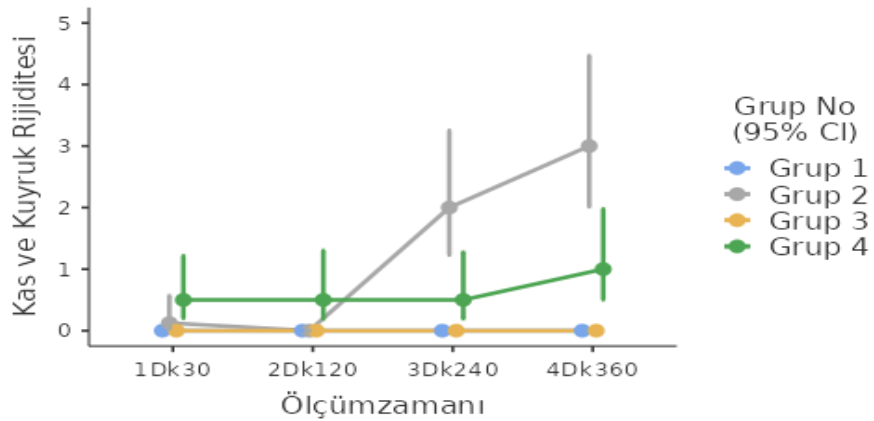
Resim 4.2.1.2.'de görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki anormal yürüyüş verilerinde anlamlı bir değişim gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) tüm zamanlardaki

anormal yürüyüş verilerinde ise anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 3'ün (Akamprosat grubu) ilgili tüm zamanlardaki anormal yürüyüş verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosat+ alkol+ SF grubu) ise ilgili tüm zaman dilimlerindeki anormal yürüyüş verilerinde artış tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



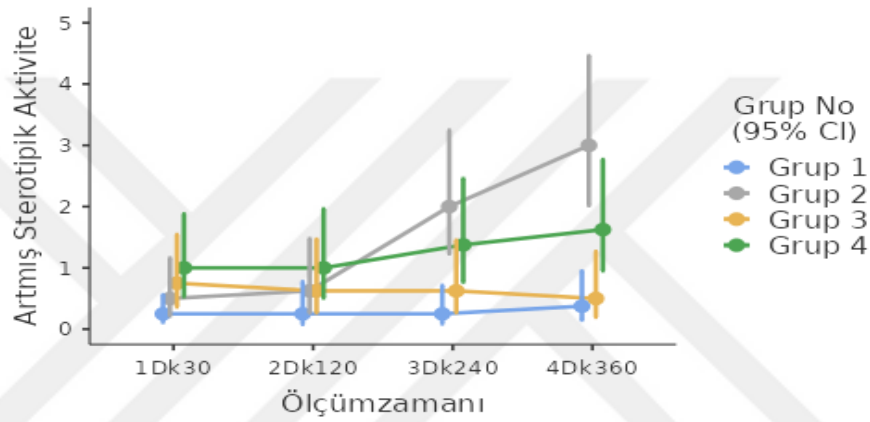
Resim 4.2.1.3. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen İrritasyon Hali Verileri

Resim 4.2.1.3.'de görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki irritasyon hali verilerinde anlamlı bir değişim gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) tüm zamanlarda irritasyon hali verilerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 3'ün (Akamprosat grubu) ilgili tüm zamanlardaki irritasyon hali verilerinde anlamlı bir değişim gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosat+ alkol+ SF grubu) irritasyon hali verilerinde ise ilgili tüm zamanlarda artış tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



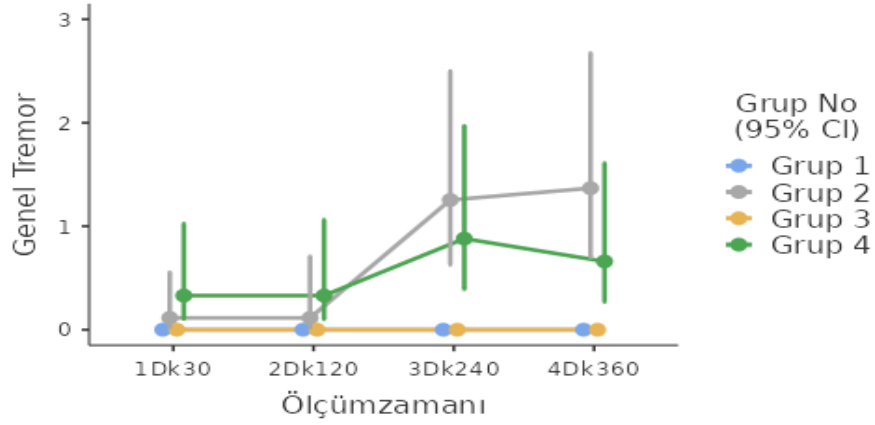
Resim 4.2.1.4. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Kas Ve Kuyruk Rijiditesi Verileri

Resim 4.2.1.4.'de görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki kas ve kuyruk rijiditesi verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 30. dakika, 240. dakika ve 360. dakikadaki kas ve kuyruk rijiditesi verilerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0.05$). Buna karşın Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 120. dakikadaki verileri ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Grup 3'ün (Akamprosate grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki kas ve kuyruk rijiditesi verilerinde anlamlı bir değişim gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosate+ alkol+ SF grubu) ise tüm zaman dilimlerindeki kas ve kuyruk rijiditesi verileri anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



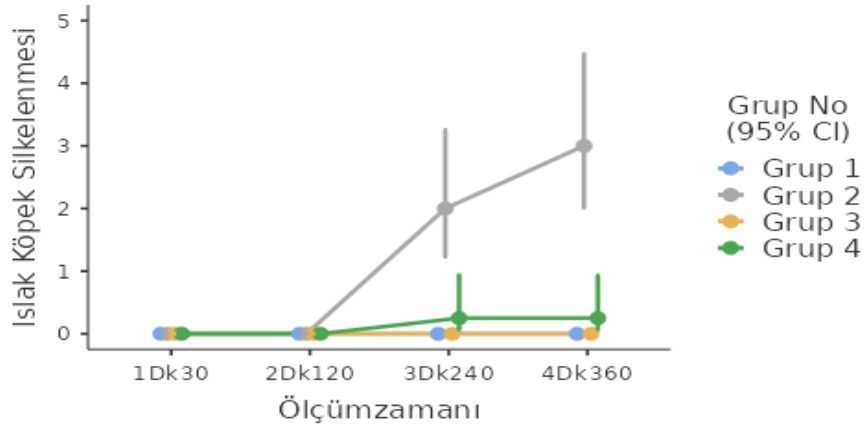
Resim 4.2.1.5. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Artmış Sterotipik Aktivite Verileri

Resim 4.2.1.5.'de görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki artmış stereotipik aktivite verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 240. ve 360. dakikadaki artmış stereotipik aktivite verileri anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 30. ve 120. dakikadaki verilerinde ise anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 3'ün (Akamprosate grubu) ilgili tüm zamanlardaki artmış stereotipik aktivite verilerinde anlamlı bir değişim gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosate+ alkol+ SF grubu) 30. dakika, 240. dakika ve 360. dakikadaki artmış stereotipik aktivite verileri anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 4'ün (Akamprosate+ alkol+ SF grubu) 120. dakikadaki verilerinde ise anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$).



Resim 4.2.1.6. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Genel Tremor Verileri

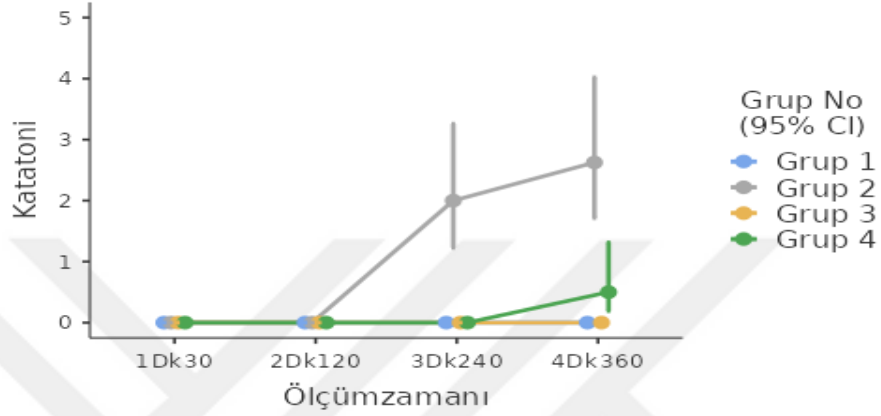
Resim 4.2.1.6.'da görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki genel tremor verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) tüm zamanlarda genel tremor verilerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 3'ün (Akamprosat grubu) ilgili tüm zamanlardaki genel tremor verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosat+ alkol+ SF grubu) genel tremor verilerinde ise ilgili tüm zamanlarda artış tespit edilmiş ve istatistiksel olarak bu artış anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



Resim 4.2.1.7. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Islak Köpek Silkelenmesi Verileri

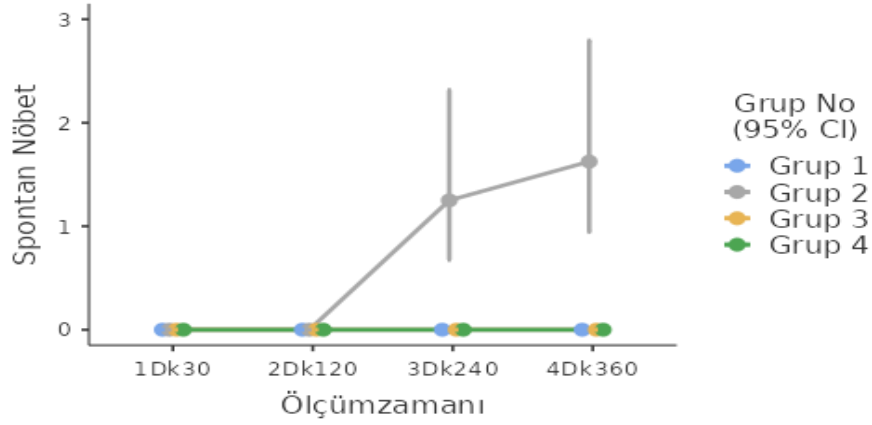
Resim 4.2.1.7.'de görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki ıslak köpek silkelenmesi verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 240. ve 360. dakikadaki ıslak köpek silkelenmesi verilerinde ise anlamlı bir değişim tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 30. ve 120. dakikadaki verilerinde ise anlamlı bir değişim

gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Grup 3'ün (Akamprosot grubu) ilgili tüm zamanlardaki ıslak köpek silkelmesi verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosot+ alkol+ SF grubu) 240. ve 360. dakikadaki ıslak köpek silkelmesi verileri ise anlamlı değişim göstermiştir ($p<0.05$). Grup 4'ün (Akamprosot+ alkol+ SF grubu) 30. ve 120. dakikadaki verilerinde ise anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$).



Resim 4.2.1.8. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Katatoni Verileri

Resim 4.2.1.8.'de görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki katatoni verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 240. ve 360. dakikadaki katatoni verileri ise anlamlı bir değişim göstermiştir ($p<0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 30. ve 120. dakikadaki verilerinde ise anlamlı bir değişim gerçekleşmemiştir ($p>0.05$). Grup 3'ün (Akamprosot grubu) ilgili tüm zamanlardaki katatoni verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosot+ alkol+ SF grubu) 360. dakikadaki katatoni verileri anlamlı değişim göstermiştir ($p<0.05$). Grup 4'ün (Akamprosot+ alkol+ SF grubu) 30. ,120. ve 240. dakikadaki verilerinde ise anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$).



Resim 4.2.1.9. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Spontan Nöbet Verileri

Resim 4.2.1.9.'da görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) ilgili tüm zaman dilimlerindeki spontan nöbet verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 240. ve 360. dakikadaki spontan nöbet verileri ise anlamlı değişim göstermiştir ($p<0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 30. ve 120. dakikadaki verilerinde ise anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 3'ün (Akamprosot grubu) ilgili tüm zamanlardaki spontan nöbet verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$). Grup 4'ün (Akamprosot+ alkol+ SF grubu) ilgili tüm zamanlardaki spontan nöbet verilerinde anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$).

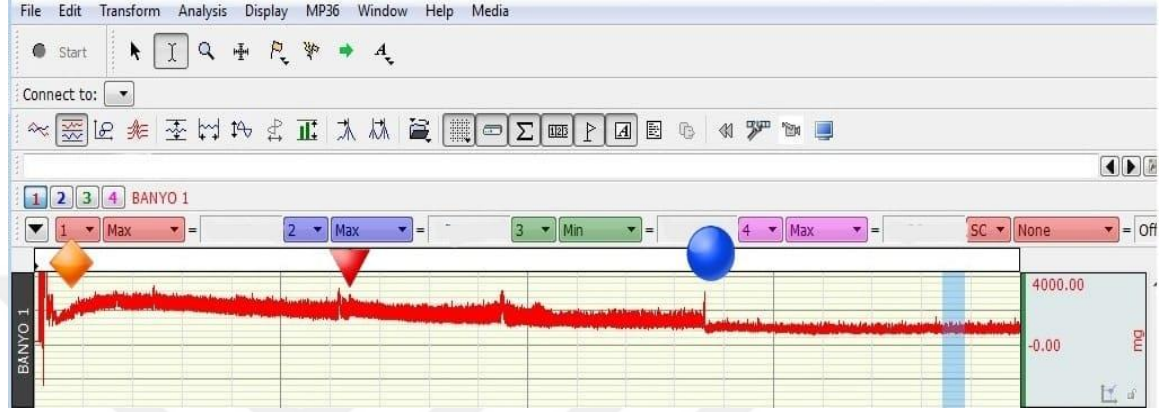
4.3. İzole Organ Banyosu Verilerinin İstatistiksel Bulguları

Çalışmadaki sıçan gruplarına alkol bağımlılığı ile ilgili protokol uygulandıktan sonra operasyon günü sıçanların ince bağırsak dokuları alınmıştır. İnce bağırsak dokularının, izole organ banyosuna asıldıktan sonra uyum süreçlerini tamamlamaları beklenilmiştir. Uyum sürecinin tamamlanmasının ardından ilk 15 dakikalık izlem süresince ince bağırsakların spontan gerim değerleri kaydedilmiştir. 15. dakikada ince bağırsak dokuları krebs solüsyonu ile yıkanmış ve yıkanmadan sonra 15. ila 30. dakikalar arasındaki spontan gerim değerleri yeniden kaydedilmiştir. 30. dakikada ise izole organ banyosu haznelere 10^{-6} yoğunluğa sahip asetilkolin damlatılmış ve sonrasında 30. ila 45. dakikalar arasındaki ince bağırsak gerim değerleri kaydedilmiştir. 45. dakikada ise ince bağırsak dokuları krebs solüsyonu ile yıkanmış ve sonrasında 45. ila 60. dakikalar arasındaki spontan gerim değerleri kaydedilmiştir. 60. dakikada ise 0,001 M adrenalin çözeltisi izole organ banyosu haznesine damlatılmış ve sonrasında 60. ila 75. dakikalar arasındaki ince bağırsak

gerim değerleri kaydedilmiştir. Elde edilen gerim değerleri ise; hem zamana bağlı hem de grup kıyaslamasına bağlı olarak analiz edilmiştir.

Deney gruplarının izole organ banyosunda kaydedilmiş olan gerim verileri aşağıda yer alan resimlerde gösterilmiştir.

Grup 1'in (Kontrol grubu) ince bağırsak kas gerimi:



Resim 4.3.1. Grup 1'in İnce Bağırsak Kontraksiyon Kaydı

Resim 4.3.1.'de, grup 1'in kontraksiyon verilerinin st kısmında yer alan; turuncu dörtgen Şekil gerim kaydının başlangıcını, kırmızı çgen Şekil asetilkolin verilme zamanını ve mavi daire Şekli ise adrenalın verilme zamanını göstermektedir.

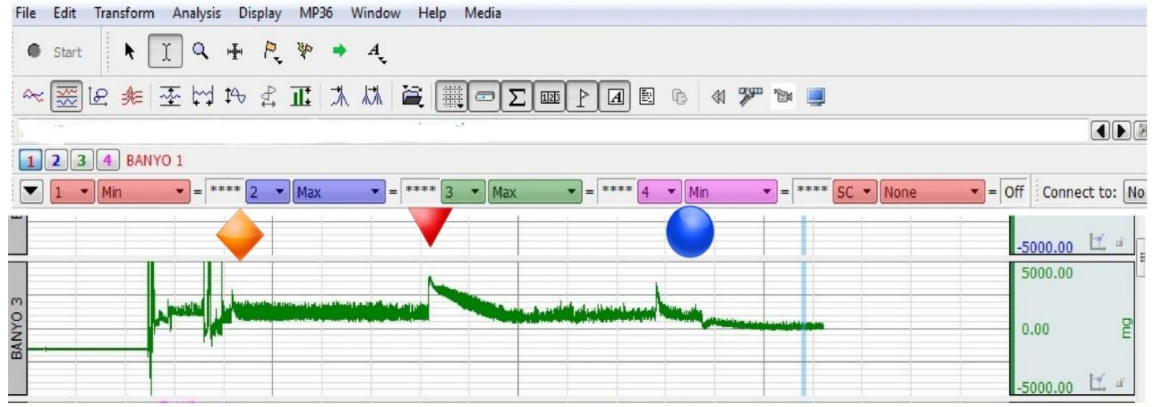
Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) ince bağırsak kas gerimi:



Resim 4.3.2. Grup 2'nin İnce Bağırsak Kontraksiyon Kaydı

Resim 4.3.2.'de, grup 2'nin kontraksiyon verilerinin st kısmında yer alan; turuncu dörtgen Şekil gerim kaydının başlangıcını, kırmızı çgen Şekil asetilkolin verilme zamanını ve mavi daire Şekli ise adrenalın verilme zamanını göstermektedir.

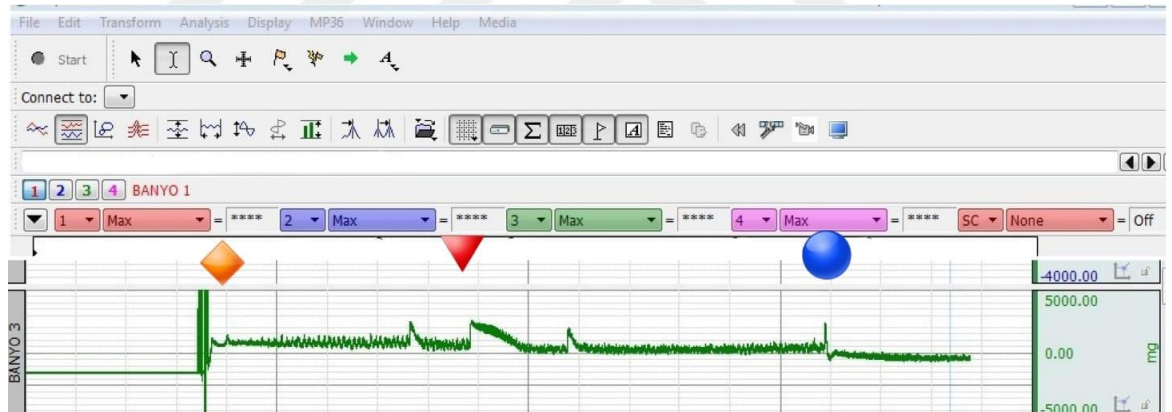
Grup 3'ün (Akamprosat grubu) ince bağırsak kas gerimi:



Resim 4.3.3. Grup 3'ün İnce Bağırsak Kontraksiyon Kaydı

Resim 4.3.3.'de, grup 3'ün kontraksiyon verilerinin üst kısmında yer alan; turuncu dörtgen şekil gerim kaydının başlangıcını, kırmızı üçgen şekil asetilkolin verilme zamanını ve mavi daire şekli ise adrenalini verilme zamanını göstermektedir.

Grup 4'ün (Akamprosat+ alkol+ SF grubu) ince bağırsak kas gerimi:



Resim 4.3.4. Grup 4'ün İnce Bağırsak Kontraksiyon Kaydı

Resim 4.3.4.'de grup 4'ün kontraksiyon verilerinin üst kısmında yer alan; turuncu dörtgen şekil gerim kaydının başlangıcını, kırmızı üçgen şekil asetilkolin verilme zamanını ve mavi daire şekli ise adrenalini verilme zamanını göstermektedir.

Tablo 4.3.1. İn Vitro İnce Bağırsak Kontraktilitesinin Zamana Bağlı Gerim Değişimi Analiz Verileri

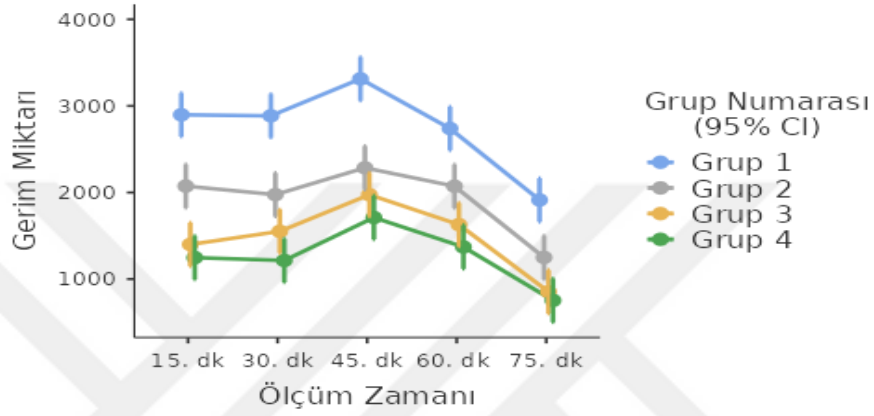
Moderatör Düzeyleri				(%95 Güven Aralığı)				
Grup	Zamanlar	Tahmin	SE	İndirmek	Üst	t	df	p
Grup 1	30.dk-15.dk	-12,23	95 475	-201,404	176 941	112 000	-0,128	0,898
	45.dk-15.dk	414,86	95 475	225,689	604 034	112 000	4,345	<.001
	60.dk-15.dk	-158,39	95 475	-347,562	30 782	112 000	-1,659	0,100
	75.dk-15.dk	-984,25	95 475	-117,429	-795,084	112 000	-10,309	<.001
Grup 2	30.dk-15.dk	-98,70	95 475	-287,875	90 470	112 000	-1,034	0,303
	45.dk-15.dk	212,60	95 475	22,034	400 379	112 000	2,212	<.001
	60.dk-15.dk	-1,447	95 475	-190,620	187 725	112 000	-0,015	0,988
	75.dk-15.dk	-824,38	95 475	-101,552	-635,208	112 000	-8,634	<.001
Grup 3	30.dk-15.dk	151,42	95 475	37,752	340 592	112 000	1,586	0,116
	45.dk-15.dk	574,67	95 475	385,503	763 847	112 000	6,019	<.001
	60.dk-15.dk	228,70	95 475	39,530	417 875	112 000	2,395	0,018
	75.dk-15.dk	-546,79	95 475	-735,964	-357,619	112 000	-5,727	<.001
Grup 4	30.dk-15.dk	-33,10	95 475	-222,274	156 071	112 000	-0,347	0,729
	45.dk-15.dk	462,98	95 475	273,814	652 159	112 000	4,849	<.001
	60.dk-15.dk	123,05	95 475	-66,111	312 229	112 000	1,289	0,200
	75.dk-15.dk	-493,98	95 475	-683,154	-304 809	112 000	-5,174	<.001

Tablo 4.3.1.'de görüldüğü gibi öncelikle tüm grupların gerim verileri, kendi spontan gerim değeriyle (15.dakika ölçümü) kıyaslanarak zaman içerisindeki değişimleri değerlendirilmiştir. Tüm deney gruplarının (Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4) 45. ve 75.dakikadaki gerim verilerinde anlamlı değişimler tespit edilmiştir ($p<0.05$). 30. ve 60. dakikadaki gerim verilerinde ise anlamlı bir değişim tespit edilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.3.2. İnce Bağırsak Kontraksiyon Verilerinin Grup Karşılaştırmalı Analiz Verileri

% 95 Güven Aralığı							
Etki	Tahmin	SE	İndirmek	Üst	df	t	p
Grup 2/Grup 1	-823,876	176 862	-1170,519	-477,233	46 537	-4,658	<.001
Grup 3/Grup 1	-1497,832	176 862	-1844,477	-1151,191	46 537	-8,469	<.001
Grup 4/Grup 1	-1650,135	176 862	-1996,778	-1303,492	46 537	-9,330	<.001
Grup 4/Grup 2	-903,816	176 862	-1134,687	-1060,378	46 537	-5,472	<.001

Tablo 4.3.2.'de görüldüğü gibi; Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün gerim verileri Grup 1 (Kontrol grubu) ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaların (Grup 2- Grup 1, Grup 3- Grup 1 ve Grup 4- Grup 1) sonucunda, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün gerim verilerinde Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 4 ile Grup 2'nin gerim verileri kıyaslandığında ise Grup 4'ün gerim verilerinde Grup 2'ye göre anlamlı bir düşüş gerçekleştiği anlaşılmıştır ($p<0.05$).



Resim 4.3.5. Sıçan Gruplarının Zamana Göre Değişen Gerim Verileri

Resim 4.3.5'de görülebileceği gibi Grup 1'in (Kontrol grubu) 45. ve 75. dakikadaki gerim verilerinde anlamlı değişimler tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 2'nin (Kronik alkol grubu) 45. ve 75. dakikadaki gerim verilerinde de anlamlı değişimler gerçekleşmiştir ($p<0.05$). Grup 3'ün 45. ve 75. dakikadaki gerim verilerinde anlamlı değişimler tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 4'ün 45. ve 75. dakikadaki gerim verilerinde de anlamlı değişimler gerçekleşmiştir ($p<0.05$).

Tablo 4.3.3. Grupların Gerim Değerlerinin Ve Ölçüm Zamanlarının Birleştirilmiş İstatistiksel Analiz Verileri

Sabit Etkili Omnibus Testi				
	F	Num df	Den df	p
Grup numarası	36 146	3	28 000	<.001
Ölçüm zamanı	147 131	4	112 000	<.001
Grup numarası	2 770	12	112 000	0,002
*Ölçüm Zamanı				

Tablo 4.3.3.'de görülebileceği gibi grupların (Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4) gerim değişim analizleri ve ölçüm zamanları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Alkol bazı kültürlerde ve çevrelerde yaygın olarak tüketilen bağımlılık yapıcı maddelerden birisidir. Yasal olarak kolay ulaşılabilmesi sebebiyle pek çok bağımlılık yapıcı maddeye oranla daha çok tercih edilmektedir. Daha fazla tercih edilmesi sebebiyle de alkole bağımlı kişi sayısı gün geçtikçe artmaktadır (Türk Yeşilay Cemiyeti 2011). Devletler tarafından alkol kullanımının daha sıkı denetlenebildiği durumlarda ise alkole bağımlı birey sayısının azalabileceği düşünülmektedir. Alkol bağımlılığı neticesinde ise pek çok fizyolojik sistem olumsuz yönde etkilenmektedir.

Alkol bağımlısı kişilerde alkole karşı hem psikolojik hem de fizyolojik bağımlılık gelişmektedir. Fizyolojik bağımlılığın gelişiminde beyinde oluşan değişiklikler oldukça önemli bir yere sahiptir. Alkol bağımlılığı neticesinde; GABA'nın işlevinde azalmalar yaşanmakta, dopaminerjik sistem üzerinde kalıcı bozukluklar oluşmakta, serotonin düzeyi düşmekte, glutamat sistemin etkinliğinde ise yükselmeler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler sonucunda; alkol aşermesinde artış, anksiyete oluşumu ve nörodejenerasyon gelişimi meydana gelmektedir. (Eşel ve Dinç 2017).

Alkol bağımlılığından oldukça olumsuz etkilenen sistemlerden biri de sindirim sistemidir. Alkol bağımlısı bireylerin tükürük salgısı oluşumunda ciddi düşüşler yaşanmaktadır. Bu sebeple sindirimin ağızda gerçekleşen bölümü, tükürük salgısında yaşanan azalma sebebiyle olumsuz olarak etkilenmektedir (Özden 2015).

Alkolizm neticesinde özofagusdaki peristaltik hareketlerin hem amplitüdünde hem de frekanslarında azalmalar yaşanmaktadır. Alkol kullanım bozukluğu sonucunda, midede hipokloridli atrofik gastrit ve kronik süperfisiyal değişimli gastrit oldukça yaygın olarak görülmektedir (Özden 2015).

Alkol metabolizması sonucunda vücutta asetaldehit oluşumu gerçekleşmektedir. Asetaldehitin organlar üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmanın sonucunda; alkol bağımlılığı neticesinde vücuttaki asetaldehit konsantrasyonunda artış yaşandığı ve bu artışın başta karaciğer olmak üzere pek çok organa hasar verebileceği bildirilmiştir (Persson ve ark. 1990).

Konuyla ilgili bir başka çalışmada ise alkol kullanım bozukluğuna bağlı olarak; yağlı karaciğer, siroz ve alkolik hepatit rahatsızlıklarının görülme sıklıklarının oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir (Köker ve ark. 2015).

Alkol bağımlılığının ince bağırsaklar üzerinde de oldukça olumsuz etkileri bulunmaktadır. Alkol bağımlılığı sonucunda ince bağırsaktaki geçirgen bariyerin bozulduğu ve bunun sonucunda da emilim sorunlarının meydana geldiği bilinmektedir. Alkol bağımlılığında ince bağırsak geçirgenliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise bağırsak bariyerindeki korumada yaşanan düşüş sebebiyle ince bağırsakların enfeksiyona daha yatkın oldukları bildirilmiştir (Wang ve ark. 2020).

Alkolizmin ince bağırsak ekstraintestinal doku hasarı üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, alkolizmin ince bağırsakta ekstraintestinal doku hasarına sebep olduğu bildirilmiştir (Persson 1991).

Alkol bağımlılığı sebebiyle ince bağırsakta çeşitli morfolojik bozukluklar da meydana gelmektedir. Yapılan histolojik incelemeler neticesinde ince bağırsak villus yüksekliklerinde azalma tespit edildiği bildirilmiştir (Persson ve ark. 1990).

Histopatolojik değerlendirmenin gerçekleştirildiği başka bir çalışmanın sonucunda ise ince bağırsak hücreleri arasında genişlemeler, mikrovillerde bozukluklar, ince bağırsak hücrelerinin endoplazmik retikulumlarında ve mitokondrilerinde artış tespit edildiği bildirilmiştir (Bhonal ve ark. 2008; Bagyánszki ve ark. 2010).

Alkol bağımlılığının gastrointestinal mukoza üzerindeki etkilerinin değerlendirilmiş olduğu çalışmada ise; alkol bağımlılığı sonucunda ince bağırsakta oksidatif stresin arttığı ve mikrobiyotasında da bozulmalar olduğu belirtilmiştir (Yılmaz ve Altındış 2019).

Alkol bağımlılığının ince bağırsak emilimi üzerindeki etkilerinin ele alınmış olduğu çalışmada ise; su, elektrolit, glikoz, yağ asitleri, tiamin, folik asit ve B₁₂' nin ince bağırsaktaki emilimlerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Saivin ve ark. 1998).

Konuyla ilgili bir başka çalışmada ise; alkol bağımlılığı sebebiyle ince bağırsakta motilite düşüşü yaşandığı, bunun sonucunda ishal oluşumunun daha sık gerçekleştiği bildirilmiştir (Persson 1991).

Alkol bağımlılığında ince bağırsak motilite değişimlerinin ele alındığı çalışmada ise; alkol bağımlılarının ince bağırsak gerim değerlerinde (kasılma-gevşeme) düşüşlerin meydana geldiği bildirilmiştir (Bagyánszki ve ark. 2010).

Mevcut gerçekleştirdiğimiz çalışmada, 2.grup (Kronik alkol grubu n=8) hayvanların ince bağırsak gerim değerlerinin, kontrol grubunun gerim değerlerine oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz verilerin, ilgili literatürle karşılaştırılması yapıldığında ise paralel sonuçlara ulaşıldığı saptanmıştır.

Alkol bağımlılığı neticesinde gelişen olumsuz etkilerden yalnızca bağımlı birey değil onunla birlikte; bireyin ailesi, çevresi ve toplum da olumsuz etkilenmektedir. Bu sebeple alkol bağımlılığı aynı zamanda toplumsal bir problem olarak da görülmektedir. Bireysel ve toplumsal sağlık için alkol bağımlılığının tedavi edilebilmesi oldukça önemlidir (Türkiye Yeşilay Cemiyeti 2011).

Alkol bağımlılığının tedavisinde hem psikolojik hem de fizyolojik bağımlılığın tedavi edilmesi gerekmektedir. Psikolojik alkol bağımlılığının tedavisinde hastanın kişisel özelliklerine bağlı olarak psikiyatristlerce belirlenen çeşitli terapiler uygulanabilmektedir. Yaygın olarak uygulanan terapiler ise şöyledir; bireysel psikoterapi çalışmaları, grup psikoterapileri ve kendine yardım gruplarıdır. Fizyolojik alkol bağımlılığının iyileştirilmesinde ise çeşitli ilaç tedavileri uygulanmaktadır. Hangi ilacın tedaviye dahil edileceği psikiyatristlerce belirlenmekle birlikte, kullanılacak ilacın seçiminde; hastanın fiziki muayene verileri, nörolojik muayene verileri ve laboratuvar verileri (EKG, EEG, tam kan, idrar incelemeleri, elektrolitler gibi) oldukça büyük bir öneme sahiptir (Özpoyraz ve ark.1998; Yenigün 2006; Türkiye Yeşilay Cemiyeti 2011).

Alkol bağımlılığında yaygın olarak kullanılan bağımlılık ilaçları; disülfiram, naltrekson ve akamprosattır (Uğurlu ve ark. 2012).

Disülfiram, alkol kullanımı neticesinde vücutta açığa çıkan asetaldehit dehidrojenaz enzimini inhibe ederek çalışan bir farmakolojik ajandır. Disülfiram kullanımı sonucu kişilerde alkolün olumsuz etkilerine karşı duyarlılık artmaktadır. Disülfiramın kullanımı esnasında alkol tüketiminin gerçekleştirilmemesi gereklidir. Disülfiram, kişinin en son alkol kullanımından en az 12 saat geçtikten sonra kullanılabilir (Sumi 2020).Alkol bağımlılarının alkolden uzak durabilme süresi ne yazık ki oldukça kısıtlıdır. Bu sebepten ötürü disülfiramın güvenli kullanımının oldukça zor olduğu düşünülmektedir.

Naltrekson, endorfin reseptörlerinin çalışmasını engelleyerek bağımlı bireylerdeki alkol kullanım isteğini azaltmaktadır. Naltreksonun, metabolize edildiği

organ karaciğerdir (Sumi 2020). Alkol bağımlılığında olumsuz etkilenen organlardan birisi de karaciğerdir, bu sebeple karaciğerden metabolize edilen bir ilacın kullanımının, güvenilir bir tedavi seçeneği olmadığı düşünülmektedir.

Akamprosot, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün antagonistidir. Akamprosot çalışma prensibi gereği glutamat gibi eksitator yapıların işlevlerine karşı gelirken, gamma aminobütirik asitin (GABA) işlevini uyararak arttırmaktadır. GABA-glutamat işlevlerinin dengelenmesi ise alkol alım isteğini azaltmaktadır (Evren 2012; Uğurlu ve ark. 2012).

Akamprosotun emiliminde rol oynayan ana mekanizma, pasif difüzyon işlemidir. İnce bağırsaktan pasif difüzyon işlemiyle emilimi gerçekleşen akamprosot, kan dolaşımına katılmaktadır (Serrano ve ark. 2000).

Akamprosotun etkileşimi sonucunda, beyindeki voltaj kapılı kalsiyum kanallarının çalışması yavaşlamaktadır. Bu sayede alkol alım isteğinde de düşüş gerçekleşmektedir. Akamprosot neredeyse hiç değişmeden böbrekler yardımıyla vücuttan atılmaktadır. Akamprosotun alkolle herhangi bir etkileşimi bulunmamaktadır (Evren 2012; Uğurlu ve ark. 2012). Bu sebeple akamprosotun diğer bağımlılık ilaçlarına oranla daha güvenilir bir alkol bağımlılık ilacı olduğu düşünülmektedir.

Akamprosotun yaygın yan etkileri ise; ishal, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, gaz şikayetleri, kaşıntı ve ciltte kızarıklığıdır (Evren 2012).

Akamprosot, diğer alkol bağımlılık ilaçlarına göre çok daha yakın tarihte kullanımına geçilmiş bir farmakolojik ajandır. Bu sebeple, akamprosotun vücut üzerindeki etkinlerinin incelendiği pek çok güncel araştırma bulunmaktadır. Gerçekleştirilen güncel araştırmalar neticesinde akamprosotun farklı etkinlik alanlarının da bulunduğu tespit edilmiştir.

Akamprosotun antiinflamatuvar etkinliğinin bulunduğu, ilgili araştırmalar sonucunda tespit edilmiş ve bilim dünyası ile paylaşılmıştır (Pan ve ark. 2018).

Akamprosotun, beyin hasarlarına karşı koruyuculuğunun incelendiği başka bir araştırmanın sonucunda ise beyin hasarını hafifletici etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Choi ve ark. 2019).

Akamprosatin anksiyete üzerindeki etkisinin incelendiği bir diğer araştırmada ise; 8 haftalık akamprosatin kullanımı neticesinde anksiyete semptomlarında anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (Schwartz ve ark. 2010).

Akamprosatin uyku sürekliliği üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmiş olduğu bir çalışmada ise; akamprosatin uyku sürekliliğini iyileştirici etkinlik gösterdiği belirtilmiştir. (Mason ve Heyser 2010).

Akamprosatin kalsiyum ile ilişkisinin irdelendiği çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır.

Akamprosatin kullanımının, alkol bağımlılığı sonucunda uyarıma bağlı olarak artış göstermesi gereken kalsiyum girişini baskıladığı ve bunun sonucunda beyindeki NMDA reseptörlerinin yapısında değişikliğe sebep olduğu bildirilmiştir (Boothby ve Doering 2005).

Moleküler ve hücresel düzeyde ise; akamprosatin hücre içerisindeki kalsiyum salınımını ve hücrenin elektrofizyolojik fonksiyonlarını değiştirdiği bildirilmiştir (Mann ve ark. 2008).

Akamprosatin kalsiyum üzerinde etkinlik göstermesi, düz kasların çalışması üzerinde de etkinlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple düz kas dokusuna sahip olan ince bağırsağın, akamprosatin kullanımından etkilenip etkilenmediği sorusu akıllara gelmektedir. Akamprosatin ince bağırsak üzerindeki etkinliğine dair detaylı bir literatür taraması gerçekleştirilmiş ancak bu alanda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Akamprosatin ince bağırsak motilitesi üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi, ilacın yan etkilerinin tespiti için oldukça önemlidir. Bu sebeple hem ilacın etkinliğinin incelenmesi hem de ilgili literatürdeki bilimsel veri eksikliğinin giderilebilmesi için mevcut tez çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında, alkol bağımlısı ratlarda akamprosatin kullanımının ince bağırsaklar üzerinde oluşturmuş olduğu fizyopatolojik değişikliklerin, izole organ banyosu aracılığıyla değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilmiş olan izole organ banyosu ölçümlerimiz neticesinde; Grup 3 (Akamprosatin Grubu) ve Grup 4'te (Akamprosatin+ Alkol+ SF Grubu) Grup 1'e (Kontrol Grubu) göre anlamlı derecede ($p < 0.05$) düşüş

tespit edilmiştir. Elde edilen verilerin ilgili literatür bilgileriyle kıyaslanması gerçekleştirildiğinde ise uygun ve tutarlı oldukları anlaşılmıştır.

Alkol bağımlılığı neticesinde ince bağırsak kontraksiyonlarında azalma yaşandığı hem literatür bilgilerinde hem de bizim mevcut çalışmamızda tespit edilmiştir. Alkol bağımlılığı sebebiyle ince bağırsak kontraksiyonlarında azalma yaşanmasına rağmen bağımlılık tedavisi amacıyla kullanılan akamprosatin, yaşanan bu olumsuz etkiyi daha da perçinlemesi sonucunda ince bağırsak sağlığının bozulabileceği düşünülmektedir.

Bu sebeple, akamprosatin tedavisinin öncesinde ve tedavi esnasında ince bağırsak sağlığının değerlendirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında, ince bağırsak ile ilgili çeşitli sağlık problemleri yaşayan bireylerin akamprosatin kullanmasının riskli olabileceği düşüncesine varılmıştır.

Akamprosatin kullanımı neticesinde ince bağırsaklarda oluşan etkilerin daha detaylı değerlendirilebilmesi için ilerleyen yıllarda; DNA sitometrisi ölçümlerinin ve çeşitli immunohistokimyasal analizlerin oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alkollü içecekler hem dünyada hem de ülkemizde yasal olarak kullanılabilen maddelerdir. Alkol kullanımının yasal olması sebebiyle alkol bağımlılığı, klinikte oldukça yaygın görülen bir rahatsızlıktır (Doğan 2020). Alkol bağımlılığı canlı vücudundaki homeostazi bozmakta ve pek çok rahatsızlığa da sebebiyet vermektedir.

Alkol bağımlılığı sonucu bireylerde pek çok kronik hastalık meydana gelmektedir (Kumbasar 1990).

Alkol kullanımından ve alkol bağımlılığından etkilenen sistemlerden biri de gastrointestinal sistemdir. Alkol bağımlılığı sonucunda ince bağırsakta oluşan sorunların bir kısmını inceleyecek olursak; irritasyon, ülserasyon, epitel hücre bozukluğu, kanama, mikrobiyota bozukluğu ve geçirgenlik problemi gibi sorunlardır (Kumbasar 1990; Özpoyraz ve ark. 1998; Köker ve ark. 2015; Yılmaz ve Altındış 2019).

Alkol bağımlılığının ince bağırsak fonksiyonları ve morfolojisi üzerinde de çeşitli olumsuz etkilerinin bulunduğu bilinmektedir (Persson 1991).

Alkol bağımlılığı sonucunda; ince bağırsağın gevşeme hareketleri azalmakta, kas hareketliliğinde ise çeşitli bozukluklar meydana gelmektedir (Preedy ve Peters 1990; Bode 1997; Bagyánszki ve ark. 2010).

Günümüzde alkol bağımlılığının tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardan biri de akamprosattır (Evren 2012; Uğurlu ve ark. 2012).

Akamprosat alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan sınırlı sayıdaki farmakolojik tedavi seçeneklerinden birisidir (Polsker 2015).

Akamprosatin emilimi ise ince bağırsaklardan gerçekleşmektedir. İnce bağırsaklardan emilen akamprosat dolaşıma katılmakta ve böbreklerden metabolize edilerek idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Serrano ve ark. 2000; Mason ve Heyser 2010).

Akamprosatin kalsiyum üzerinde de çeşitli etkileri bulunmaktadır. Akamprosat kullanımının, alkol bağımlılığı sonucunda uyarıma bağlı olarak artış göstermesi gereken kalsiyum girişini baskıladığı ve bunun sonucunda beyindeki NMDA reseptörlerinin yapısında değişikliğe sebep olduğu bilinmektedir (Boothby ve Doering 2005).

Yine akamprosatin, hücre içerisindeki kalsiyum salınımını farklılaştırdığı ve hücrenin elektrofizyolojik fonksiyonlarında da değişime sebep olduğu bilinmektedir (Mann ve ark. 2008).

Bu sebeplerden ötürü akamprosatin ince bağırsak motilitesi üzerindeki etkinliğine yönelik literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen literatür taraması sonucunda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut tez çalışmasında 21 gün boyunca intragastrik entübasyon yöntemiyle alkol bağımlılık modeli oluşturulmuştur. Ardından ilgili gruplarda alkol bağımlılığının tespiti ve değerlendirilmesi için sıçanların alkol yoksunluk sendromları değerlendirilmiştir. İlgili değerlendirme sonucunda; Grup 2 ve Grup 4' te (Kronik alkol grubu, Akamprosatin+ alkol+Sf grubu) yer alan sıçanların alkol yoksunluk sendromu davranışları, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gerçekleştirilen izole organ banyosu ölçümleri sonucunda ise Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te (Kronik alkol grubu, Akamprosatin grubu, Akamprosatin+ alkol+Sf grubu) yer alan sıçanların ince bağırsak kontraksiyonlarında anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir ($p<0.05$). Deney gruplarının kasılma ve gevşeme verileri kıyaslandığında ise Grup 4 (Akamprosatin+ alkol+Sf grubu) ve Grup 3'ün (Akamprosatin grubu) verilerinin diğer iki sıçan grubunun (Grup 1 ve Grup 2) verilerine göre anlamlı bir düşüş gerçekleştirdikleri anlaşılmıştır ($p<0.05$).

Araştırmada elde edilen verilerin ışığında, akamprosatin kullanımının ince bağırsak kontraksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği anlaşılmıştır. Alkol bağımlılığı tedavisinde, ince bağırsak sağlığının da gözetilmesi oldukça önemlidir. İnce bağırsak sağlığının gözetilmemesi durumunda homeostazı bozucu pek çok etkinliğin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Mevcut çalışmanın verilerine dayanılarak; akamprosatin kullanımı süresince, kişilerin ince bağırsak sağlığının belirli periyotlarla kontrol edilmesinin ve takibinin gerçekleştirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Akamprosatin kullanımının ince bağırsaklarda oluşturabileceği riskler hakkında ise yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Doğan Y. Alkol Bağımlılığı. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., 2020, 2. Basım, Ankara, Türkiye, p:67-70.
- 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.
- World Health Organization, Lexicon Of Alcohol And Drug Terms (WHO). WHO Library Cataloguing In Publication (ISBN: 92 4 1544686), 1994, Cenevre, İsviçre.
- Matosic A., Marusic S., Vidrin B., Mufic A., Sain L. Neurobiological Bases of Alcohol Addiction. Acta Clinical Croatic, 2016; 55: 134-50.
- Kennedy W., Leloux M., Kutscher E., Price P., Morstad A., Carnahan R. Acamprostate. Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology, 2010; 6: 363-80.
- Özpoyraz N., Taman L., Şentürk A. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. Galenos Dergisi, 1998; 2: 58-66.
- Özyazıcı A. Alkollü İçkiler Sigara ve Madde Bağımlılığı. Diyanet İşleri Başkanlığı Yayınları, 2017, 12.Basım, Ankara, Türkiye, p:65-75.
- Köker G., Şahintürk Y., Çekin A. Alkolik Karaciğer Hastalıkları. Güncel Gastroenteroloji Dergisi, 2015; 19(2): 104-11.
- Yılmaz K., Altındiş M. Alkol ve Gastrointestinal Mikrobiyota. Journal Of Halal Life Style, 2019; 1: 18-22.
- Preedy V., Peters T. Changes In Protein RNA and DNA an Rates of Protein Synsthesis in Muscle-Containing Tissues of the Mature Rat in Response to Ethanol Feeding: a Comparative Study of Heart, Small İntestine and Gastrocnemius Muscle. Alcohol and Alcoholism, 1990; 25: 489-98.
- Bode C. Alcohol's Role in Gastrointestinal Tract Disorders. Alcohol Health and Research World, 1997;21: 76-83.

- Bagyázanski M., Krecsmarik M., Winter B., Deman G., Fekete E., Pelckmans P., Adriaensen D., Kroese A., Nassauw L., Timmermans J. Chronic Alcohol Consumption Affects Gastrointestinal Motility and Reduces the Proportion of Neuronal NOS- Immunoreactive Myenteric Neurons in the Murine Jejunum. *The Anatomical Record*, 2010; 293: 1536-42.
- Özden S. Alkolizm Sebep ve Sonuçları. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., 2015, 2.Basım, Ankara, Türkiye, p:107-228.
- Evren C. Alkol Aşermesi ve Akamprosate. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 2012; 25: 189-97.
- Uğurlu T., Şengül B., Şengül C. Bağımlılık Psikofarmakolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Dergisi*, 2012; 4(1): 37-50.
- Polsker G. Acamprosate: A Review of Its Use İn Alcohol Dependence. *Adis Drug Evaluation*, 2015; 75: 1255-68.
- 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.
- Mason B., Heyser C. Acamprosate: A Prototypic Neuromodulator İn The Treatment Of Alcohol Dependence. *CNS Neural Disord Drug Targets*, 2010; 9: 23-32.
- Witkiewitz K., Saville K., Hamreus K. Acamprosate For Treatment Of Alcohol Dependence: Mechanism, Efficacy and Clinical Utility. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2012; 8: 45-53.
- Saivin S., Hulot T., Chabac S., Potgieter A., Durbin P., Havin G. Clinical Pharmacokinetics of Acamprosate. *Clinical Pharmacocinetics*, 1998; 35: 331-45.
- Bouza C., Angeles M., Munoz A., Amate J. Efficacy and Safety Of Naltrexone And Acamprosate İn The Treatment Of Alcohol Dependence: A Systematic Review. *Addiction*, 2004; 99: 811-28.
- Shwartz T., Siddiqui U., Roza S., Costello A. Acamprosate Calcium As Augmentation Therapy For Anxiety Disorders. *SAGE Journals*, 2010; 1930-32.

- Chau, P. 2018. ‘‘Acamprosate's ethanol intake-reducing effect is associated with its ability to increase dopamine’’, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 175, 101-107.
- Pan J., Jin R., Shen M., Wu R., Xu S. Acamprosate Protects Against Adjuvant Induced Arthritis In Rats Via Blocking The ERK/MAPDK and NF-KB Signaling Pathway. *Inflammation Journal*, 2018; 41: 1194-99.
- Choi B., Lee S., Choi H., Lee S. K., Yoon H., Park J., Chung W., Suh S. Alcohol Dependence Treating Agent Acamprosate Prevents traumatic Brain Injury Induced Neuron Death Through Vesicular Zinc Depletion. *Translational Research*, 2019; 207: 1-18.
- Yıldırım M. İnsan Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., 2014, 7.Baskı, İstanbul, Türkiye, p:179-205.
- Wildmaier E., Raff H. ve Strong K. [Ed.] Vander’s Human Physiology The Mechanism Of Body Function, 2019, 15. Edition, New York, USA, p: 540-60.
- 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.
- Ağar E. İnsan Fizyolojisi. Eds: Ağar E. İstanbul Tıp Kitabevleri, 2021, 1.Baskı, İstanbul, Türkiye, p:451-546.
- Köylü H. Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hizmetleri Tic.Ltd.Şti., 2019, 3.Baskı, İstanbul, Türkiye, p: 373-414.
- Uzbay T. Madde Bağımlılığı. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi, 2009; 21-22: 5-73.
- Kaya E., Akpınar D. Akpınar H. Bağımlılığın Patofizyolojisi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, 2019; 6(3): 166-70.
- Yenigün M. Alcohol Consumption And Medicine. The Medical Bulletin Of Haseki, 2006; 44(3):0-0.
- Eşel E., Dinç K. Alkol Bağımlılığının Nörobiyolojisi ve Tedaviye Yansımaları. Türk Psikiyatri Dergisi, 2017; 28(1): 51-60.

- Sumi M. Experimental Pharmacotherapies İn Models Of Alcohol Addiction. Rowan University, Department Of Chemistry And Biochemistry, Thesis, New Jersey (ABD), 2021 (Tez Danışmanı: Prof. Dr.Thomas M. Keck).
- Pandey S., Kyzar E., Zhang H. Epigenetic Basis Of The Dark Side Of Alcohol Addiction. *Neuropharmacology*, 2017; 122: 74-84.
- Türkiye Yeşilay Cemiyeti, Alkol Raporu. 2011, İstanbul, Türkiye.
- Serrano P., Granero L., Algarra R., Guerri C., Polache A. Study of Acamprostate Absorption in Rat Small İntestine. *Alcohol and Alcolism*, 2000; 35: 224-330.
- 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).
- Tezcan K. Anjiyotensin Reseptör Blokeri Olan Telmisartanın Alkol Bağımlılığı ve Nükleus Akümbens'de Dopamin Salınması Üzerine Etkisinin Araştırılması. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2012 (Tez Danışmanı: Doç.Dr. Rezzan Gülhan).
- Uzbay T., Kayaalp O. A Modified Liquid Diet Of Chronic Ethanol Administration: Validation By Ethanol Withdrawal Syndrome In Rats. *Pharmacological Research*, 1995; 31(1): 37-42.
- Persson J., Berg N., Jörlund K., Stenling R., Magnusson P. Morphologic Changes İn The Small Intestine After Chronic Alcohol Consumption. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 1990; 25(2): 173-84.
- Wang S.,Chen Y., Chen S., Lee C., Cheng C. Alcohol Addiction Gut Microbiota and Alcoholism Treatment: A Review. *International Journal Of Molecular Sciences*, 2020; 21(17): 1-11.
- Persson J. Alcohol And The Small Intestine. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, 1991; 26(1):3-15.

Bhonchal S., Nain C., Prasad K., Nada R., Sharma A., Sinha S., Singh K. Functional And Morphological Alterations In Small Intestine Mucosa Of Chronic Alcoholics. Journal Of Gastroenterology And Hepatology, 2008; 23(7): 43-48.

Boothby L., Doering P. Acamprosate For 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.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Hande KÜSEN
Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Ana Bilim Dalı Fizyoloji Bölümü	Devam ediyor.
Lisans	İstanbul Gelişim Üniversitesi Odyoloji Bölümü	2018
Lise	Bozkır Anadolu Lisesi	2014

Kurum	Görevi	Yıl
Selçuk Üniversitesi	Misafir Öğretim Personeli	2019-2021

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

Sertifikaları: Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası.

Özel İlgi Alanları: Bağımlılık, Alkol Bağımlılığı, Gürültü, İş Sağlık Güvenliği.

9. EKLER

9.1. Etik Kurul Onay Metni



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



Karar Sayısı: 2021 – 050

Karar Tarihi: 05.11.2021

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

Etik kurulumuz tarafından 09/04/2021 tarih ve 2021 / 006 sayı ile onaylanan “Alkol Bağımlısı Ratlarda Akamprosot Kullanımının İnce Barsaklar Üzerinde Oluşturduğu Fizyopatolojik Etkilerin İzole Organ Banyosu Aracılığıyla Değerlendirilmesi” isimli proje, proje yürütücüsünün isteği üzerine “Alkol Bağımlısı Ratlarda Akamprosot Kullanımının İnce Bağırsaklar Üzerinde Oluşturduğu Fizyopatolojik Etkilerin İzole Organ Banyosu Aracılığıyla Değerlendirilmesi” şeklinde proje başlığının değişmesinin “Uygun” olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.