

ALKOLÜN DİĞER ALIŞKANLIK VE BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER ARASINDAKİ YERİ

Şükrü Kaymakçalan*

Alkol, insanlar tarafından öforijenik, yani keyif verici olarak kullanılan maddeler arasında nikotin'den sonra ikinci sırayı işgal etmektedir.

Bağımlılık özellikleri bakımından, Dünya Sağlık Örgütü, alkolü hipnotik, sedatif ve trankilizanlarla bir arada mütalea etmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün 8 grupta topladığı ilaç bağımlılığı tipleri şunlardır (22).

- 1.) Alkol-Barbiturat tipi,
- 2.) Amfetamin tipi,
- 3.) Esrar tipi,
- 4.) Kokain tipi,
- 5.) Hallusinojen tipi,
- 6.) Khat tipi,
- 7.) Opiat (morfin) tipi,
- 8.) Volatil solvent tipi,

Bağımlılık yapan maddelerin hepsinin müşterek özelliği, öforijenik etkilerinin bir sonucu olarak psişik dependens husule getirmeleridir. Bazı bağımlılık yapan maddelerin belirli etkilerine karşı ayrıca tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişir. Fiziksel bağımlılığın en önemli karakteri ilaç alınmasına son verildiğinde veya spesifik bir antagonist madde tatbik edildiğinde kesilme yahut mahrumiyet belirtileri adını verdiğimiz abstinens belirtileri husule gelmesidir.

Bu yazımızda yukarıdaki kriteriyumlar bakımından alkol bağımlılığının özelliklerini ve alkol dependensi ile diğer dependens tipleri arasındaki ilişkileri gözden geçireceğiz. Çok kullanılan bir terim olan alkolizm'i geniş bir anlamda alkol alışkanlığı, alkol bağımlılığı ve kronik alkol entoksikasyonu hallerini kapsayan bir terim olarak kullanmayı uygun görmekteyiz.

* 16-17 Nisan 1981 günlerinde Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesinde düzenlenen «Alkol Simpozyumu»nda takdim edilmiştir.

Alkol dependensinin karakteri gerek insanlarda, gerekse deney hayvanlarında çeşitli metodlarla incelenmiştir. İnsanda klinik gözlemler ve epidemiyolojik araştırmalara ilaveten gönüllü şahıslara ağızdan alkollü içkiler vermek suretile husule getirilmiş deneysel subkronik alkol entoksikasyonun klinik ve labratuar belirtileri ve kesilme sendromu etüd edilmiştir.

Deney hayvanlarında alkole psişik dependens husule geldiği sıçan ve maymunlarda per oral veya entavenöz self-administrasyon metodları ile gösterilmiştir. Fiziksel dependens husule getirmek için de hayvanlara değişik konsantrasyonlarda alkol solüsyonları, inhalasyon, intragastrik veya intravenöz yolları ile uygulanmıştır. Inhalasyon metodu için fare, intragastrik tatbik için fare, sıçan, köpek ve maymun, intravenöz tatbik için de sıçan ve maymun kullanılmıştır. Bütün bu deneylerde alkole karşı fiziksel dependens geliştiğinin en kesin delili, alkol tatbiki durdurulduktan sonra hayvanlarda epileptiform kramplar husule gelmesi ve hayvanların bir kısmının bu kramplar esnasında ölmesidir (12).

Intravenöz self-administrasyon deneylerinde maymunlar alkol zerkini tedrici bir şekilde arttırmışlar ve abstinens belirtileri göstermelerine rağmen, bazan zerklere kendiliklerinden ara verdikleri olmuştur. Maksimal olarak günde 8 - 6 gm/kg alkole kadar çıkmıştır. Self-administrasyon esnasında devamlı bir şekilde motor-inkoordinasyon ve yarı uyku hali görülmüş, beslenme azalarak hayvanlar zayıflamışlardır. Alkol abstinens sendromu, zerklerin kesilmesinden 6 saat sonra husule gelmiş ve tremor, kusma, hallusinasyonlar ve konvülsiyonlarla seyretmiştir (7).

Damardan zerkedilemeyen bazı emülsiyon halindeki maddelerin self-administrasyonu için Yanagita (23) i.v. tatbik metodunda ufak bir değişiklik yapmış ve kateter maymunda kalbe gideceği yerde, nazofarenksden mideye ithal edilmiştir. Bu metodla da maymunda alkol self-administrasyonu husule getirebilmiştir. Ancak maymunlar alkolu mide yolu ile almaktansa kendilerine damardan zerketmekten daha çok hoşlanmışlardır.

Deney hayvanlarının alkole alıştırılması ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, diğer ilaç alışkanlıklarında olduğu gibi alkolizmin gelişmesinde de endividüel ve muhtemelen genetik faktörlerin rol oynadığını telkin etmektedir. Örneğin morfin solüsyonunu kolaylıkla içen sıçanlarla, içmekte direnç gösteren sıçanları kendi aralarında çifleştirmek ve bunların yavrularını da tekrar kendi aralarında çifleşmeye tabi tutmak suretile morfin dependensinin teşekkülü bakımından birbirinden tamamen farklı iki grup üçüncü kuşak sıçan nesli elde edilmiştir. Bu son jenerasyonlarda ki sıçanların alkole alışması da, mofine paralel bir şekilde farklı olmuştur (17).

Rhesus maymunlarında, sempanzelerde ve orangutanlarda da alkol içme bakımından büyük bireysel farklar tespit edilmiştir. Bazıları hiç alkol almadıkları veya

çok az aldıkları halde, diğerleri herhangi bir zorlamaya tabi olmadan sarhoş olacak derecede alkol içebilirler (15).

Bazı hayvanlarda stres durumları alkol almayı artırır. Bununla beraber her stres hali aynı şekilde etki göstermemektedir. Örneğin farelerde kalabalık bir şekilde yaşamının doğurduğu stres alkol içmeyi arttırmadığı halde, bir elektrik şokunun yaptığı stres alınan alkol miktarını arttırmaktadır (15).

Kronik alkol kullanılması karaciğerde mikrozomal enzim aktivitesini arttırdığından bizzat alkol metabolizmasında da hızlanma olur. Bu nedenle alkole karşı husule gelen toleransın bir kısmı metabolik tolerans'tır. Bununla beraber hakiki manada bir farmakodinamik tolerans da geliştiği bazı alkoliklerin kanda 100 ml.de 200 mg üzerinde ki alkol seviyelerinde dahi bazı güç fonksiyonları normal bir şekilde yapabildiklerinden anlaşılr. Halbuki alkolik olmayan şahıslarda 100 ml.de 100 mg. alkol seviyesi bariz bir sarhoşluk haline tekabül eder (9). Bununla beraber aynen barbitüratlarda olduğu gibi, alkolde de letal doza karşı tolerans gelişmez. Gerek normal, gerekse alkolik şahıslarda 100 ml. kanda ortalama 400 mg. alkol, solunum merkezi felci ile ölüme sebep olur. Buna mukabil morfin tipi dependenste öldürücü dozun 5-10 misline tolerans gelişebilir.

İnsanda alkol kesilme belirtileri genellikle alkolü bıraktıktan 12 - 72 saat sonra görülür. Bununla beraber alkol bağımlılığında abstinens sendromunun husule gelmesi için alkolün alınmasının muayyen bir seviyenin altına düşmesi, örneğin kandaki alkol konsantrasyonunun 100 ml. de 300 mg. dan 100 mg.'a inmesi abstinens belirtilerini davet edebilir (9). İnsanda abstinens sendromunun en önemli belirtileri şunlardır : Uyku bozuklukları, anksiete, titremeler, terleme, bulantı, taşikardi, vucut ısısının yükselmesi, reflekslerde artış, postural hipotansiyon ve ciddi vak'alarda konvülsiyonlar ve delirium. Buradaki delirium bilhassa konfüzyon, oryantasyon kaybı, delüzyonlar ve canlı görme hallüsinasyonları ile karakterizedir. İleri vak'alarda kardiovasküler kollaps husule gelebilir. Ciddi alkol abstinens sendromunda mortalite nispeti 8 % civarındadır (8). Fakat hasta ölmediği takdirde alkol abstinens sendromu 5 - 7 günde kendiliğinden düzelir.

Gebeliği esnasında alkol kullanan annelerin çocuklarında «fötal alkol sendromu» ve zihni gerilik husule geldiği gibi, bu çocuklarda doğumu takiben «abstinens sendromu» da görülebilir.

Alkol bağımlılığının diğer bağımlılık tipleri ile ilişkisi :

Eddy ve arkadaşları (8), sonradan Dünya Sağlık Örgütünce de benimsenen tasniflerinde alkol ve barbitürat bağımlılıklarını şu nedenlerle aynı guruba sokmuşlardır : Alkol ve barbitürat entoksikasyonunun belirtileri gibi bu maddelerin absti-

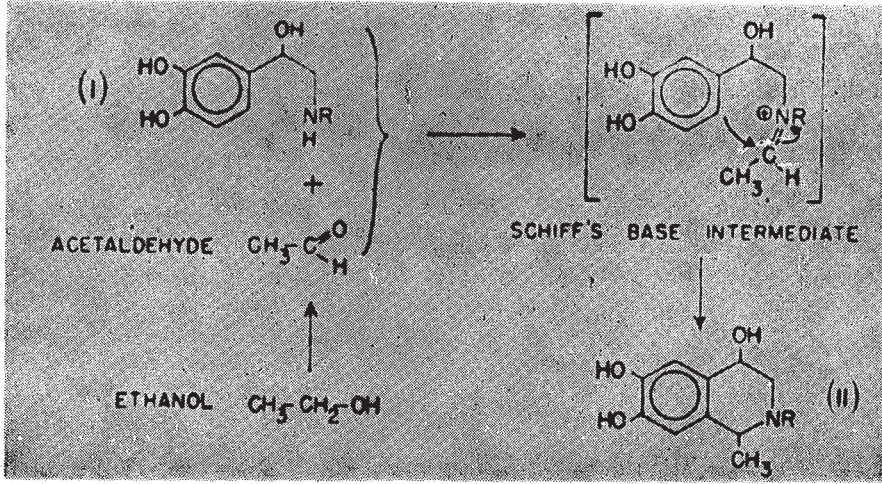
nens sendromlarının semptomları da birbirine benzemektedir. Diğer taraftan barbitüratlar alkol abstinens sendromunu suprese eder ve alkol de barbitürat kesilme belirtileri kısmen suprese edebilir. Kronik entoksikasyonda her iki madde birbiri yerine kullanılabildiği gibi, beraber kullanıldıklarında etkileri additiftir.

Yukarıdaki ifadelerin doğru olmasına rağmen son zamanlarda alkolle, opiatlar arasında da benzer ilişkiler saptanmıştır.

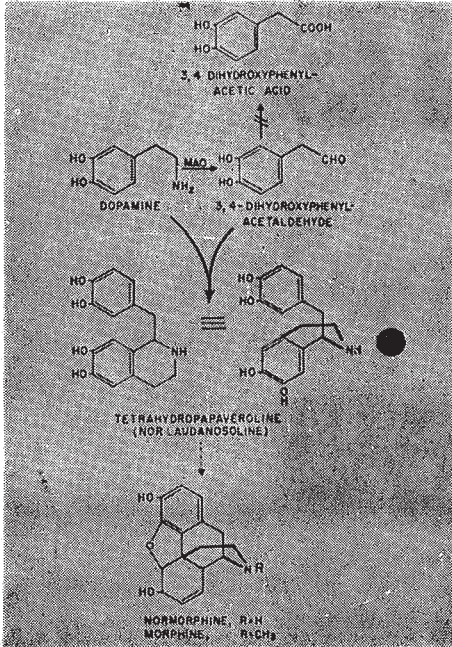
Narkotik addiktlerin yeteri kadar morfin veya heroin bulamadıkları hallerde, narkotiklerin yerini alkol veya diğer bağımlılık yapan maddelerle kompanse etmeye çalıştıkları bilinmektedir. 1950-62 yılları arasında New York şehrinde narkotik addiktleri arasındaki ölüm vak'alarının yüzde 10'u opiatla alkolün kombine kullanılmasına bağlanmıştır (21).

Morfin solüsyonunu içmekte kolaylık ve direnç gösteren sıçan jenerasyonlarının, alkol içmeye karşı da benzer şekilde tercih veya direnç gösterdiklerine yukarıda işaret edilmişti. Bu husus morfin ve alkol alışkanlıkları bakımından sıçanlarda bazı müşterek genetik özellikler olabileceğini düşündürür. Farede morfinin alkol abstinens sendromunu hafiflettiği gösterildiği gibi (2), opiat antagonisti olan naloksonun da alkol dependensini önlediği (3) gösterilmiştir. Bu bulgular alkol veya bazı metabolitlerinin opiat reseptörleri ile bir ilişkisi olabileceğini telkin etmek tedir.

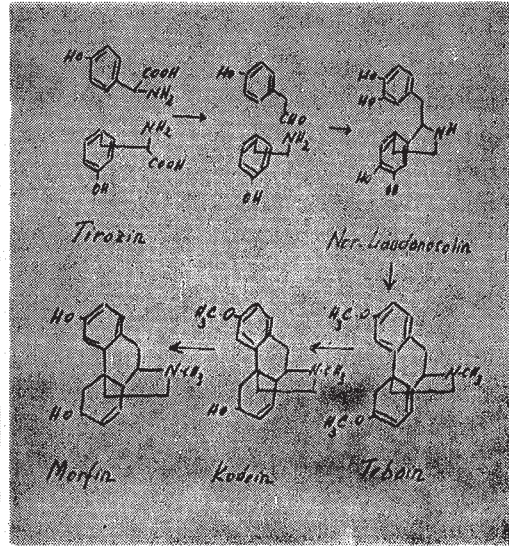
Son zamanlarda alkolün vücutta opiatlara benzer bazı izokinolin alkaloidlerinin teşekkülüne yol açabileceği gösterilmiştir. Adı geçen izokinolin alkaloidleri, kateşolaminlerin aldehidlerle kondansasyonundan meydana gelmektedir. Etilalkolün ilk oksidasyon ürünü olan asetaldehid bizzat kateşolaminlerle reaksiyona girebileceği gibi, aset aldehid nikotinamid-adenin dinukleotid (NAD) e bağımlı aldehid dehidrogenaz'ı kompetitiv bir şekilde inhibe eder. Bu enzim inhibisyonu nöroaminlerden MAO ile oluşan aldehidlerin, ilgili aromatik asidlere oksidasyonunu önler. Böylece nöroaminlerden zengin dokularda aromatik aldehidler toplanır. Biyojen aminlerin normal metabolizmasında ara ürün olan bu aldehidler, kimya bakımından son derece aktif maddelerdir (Şekil 1). Dopamin'in kendine tekabül eden aldehid türevi DOPAL (3,4-Dihidroksifenilasetaldehid) ile birleşmesi bir benzil-tetrahidroizokinolin alkaloidi olan THP (Tetrahidropapaverolin) maddesinin teşekkülüne yol açar (Şekil 2). THP ile aynı terkipte olan nor-Laudanosolin maddesi haşhaş bitkisinde morfin biyosentezi esnasında bulunması zorunlu ara ürünlerden biridir (Şekil 3). Bahsedilen kondansasyon olayının beyinde, aldehid dehidrogenaz kapasitesi yüksek olan karaciğer dokusuna nazaran daha kolaylıkla geliştiği kabul olunur (6).



Şekil 1. Kateşolaminlerden tetrahidroizokinolinlerin oluşmasını gösteren reaksiyon şeması. (I) $\text{R}=\text{H}$ =norepinefrin; $\text{R}=\text{CH}_3$ =epinefrin. (II) $\text{R}=\text{H}$ =1-metil-4,6,7-tihidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin; $\text{R}=\text{CH}_3$ =1,2--dimetil-4,6,7-tihidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (Cohen ve Collins, 1970).



Şekil 2. Dopaminden alkol etkisi ile ve MAO (monoaminoksidaz) aracılığı ile morfine-benzer alkaloidlerin teşekkül şeması (Davis ve Welsh, 1970).



(Şekil 3. Haşhaş (Papaver Somniferum L.) bitkisinde Tirozinden Afyon alkaloidlerinin teşekkül şeması. Önceki şekilde görüldüğü üzere memeli beyinde alkol etkisi ile Dopaminden teşekkül eden Nor-Laudanosoline maddesi Haşhaş bitkisinde de bir ara-ürün olarak bulunuyor.

Bizzat THP maddesinin de deney hayvanlarında analjezi ve dependens husule getirebileceği gösterilmiştir. Diğer taraftan sıçanlarda radyoaktif THP-C¹⁴ zerki ile bu maddenin normorfin, morfin, norkodein ve kodein'e değişebildiği gösterilmiştir (6). Bütün bu bulgular alkol bağımlılığı ile opiat bağımlılığı arasında bir ilişki olabileceği ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Sığır sürrenal bezleri asetaldehid solüsyonu ile perfüze edildiğinde de tetrahidroizokinolin alkoloidleri teşekkül eder. Bu alkaloidler asetaldehidin epinefrin ve norepinefrin ile kondansasyon ürünüdür (4). Tetrahidroizokinolinlerde 6 ve 7 pozisyonlarında OH guruplarının bulunuşu kateşolaminlerin 3 ve 4 pozisyonlarında ki OH guruplarına tekabül eder. Bu nedenle tetrahidroizokinolinlerin beyinde veya sempatik sinapslarda kateşolaminlerle etkileşmeleri beklenebilir. Tetrahidroizokinolinlerin sinir uçlarında kateşolaminlerin sinire geri alınmasını bloke edebildikleri ve kendilerinin de sinir terminaline alınabildiği gösterilmiştir (5). Bu nedenle tetrahidroizokinolinlerin bazı farmakolojik etkilerinin bulunması beklenir. Bilhassa kanda alkol konsantrasyonunun düşük olduğu veya mevcut olmadığı bir anda rastlanan bazı nörolojik bozukluklar, özellikle hiperekstabilite, titremeler, hallusinasyonlar ve kramplardan tetrahidroizokinolin alkaloidlerinin sorumlu olması çok muhtemeldir.

Alkolün etkisi ile doğrudan doğruya dopamin ile asetildehidin kondansasyonundan teşekkül etmesi mümkün olan diğer bir tetrahidroizokinolin alkoloidi salsolinol'dur. Belki de alkolizmin devamında tetrahidroizokinoin alkaloidleri özel bir rol oynamaktadır. Sıçanlara ventrikül içi olarak zerkedilen çok az miktarlardaki (0,1-0,2 mg.) salsolinol veya THP maddelerinin volonter alkol alınmasını dramatik bir şekilde arttırdığı bildirilmiştir. Salsolinol narkotik analjezikler gibi sinaptik membranlara kalsiyum bağlanmasını inhibe eder. Nalokson narkotik analjeziklerin ve salsolinol'un bu etkilerini antagonize eder (18).

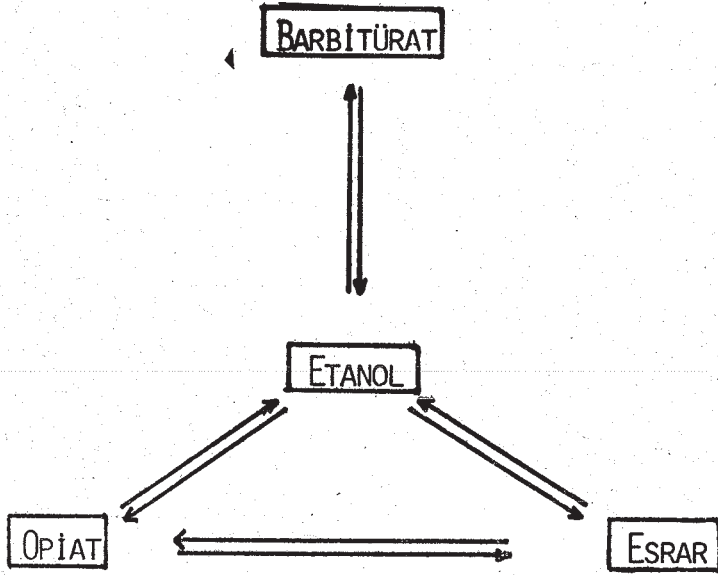
Alkol dependensi ile opiat dependensi arasındaki ilişkilerde opiat reseptörlerin ve endorfinerjik mekanizmaların rolü olabileceği ve bizzat alkol öforisinin de endorfinlerin salgılanmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (21). Goldstein grubunun görüşüne göre nasıl vücuda hariçten verilen bazı hormonlar negatif «feedback» mekanizması ile endojen hormon sekresyonunu inhibe ederse, eksojen opiatlar da endojen opioidlerin sentezini bloke eder. Bir yıl müddetle % 10 alkol solüsyonu içen hamsterlerin bazal gangliyonlarında enkefalin miktarında önemli bir azalma saptanmıştır. Bu bulgu da alkol veya izokinolin metabolitlerinin opiat reseptörlerini satüre etmek suretile enkefalin prodüksiyonunu azalttığını telkin etmektedir. Diğer taraftan ilginç olarak alkol tercih eden farelerde vas deferenste opiat reseptör aktivitesi, alkolden hoşlanmayan farelere nazaran daha fazla bulunmuştur (21).

Opiat gurubu ilaçların en önemli farmakolojik özelliklerinden birinin analjezik etkileri olması ve alkol bağımlılığı ile opiat bağımlılığı arasında ilişkiler bulunması alkolün de analjezik etkisi olup, olmadığı sorusunu akla getirir. Her ne kadar modern anesteziyolojiden önce alkol, afyon ve esrar ile birlikte ameliyat olacak hastaların ağrı duymamaları için kullanılmışsa da, modern tıpta alkolün sistematik analjezik etkisi üzerinde pek durulmamıştır. Bununla beraber yapılan bir araştırma göstermiştir ki, insanda 60 ml. % 95 alkol diğer duylarda bir değişiklik yapmaksızın ağrı eşliğini % 35-40 oranında yükseltmektedir.

Alkol ile opiatlar arasındaki ilişki ve benzerliklerin araştırılmasının teorik ve akademik öneminden başka, akut alkol zehirlenmesinin tedavisi ile ilgili ilginç bir pratik sonucu da olmuştur. İlk defa Schenk ve ark. (19), koma halindeki 4 alkol zehirlenmesinde nalokson zerki ile şahısların derhal uyanıp, konuştuklarını ve normal şekilde hareket ettiklerini ve kaybolan reflekslerin geri dönerek, kan gazlarının da normalleştiğini bildirmişlerdir. Filhakika 20 erkek gönüllüde yapılan çift-kör bir çalışmada, önceden damardan 0.4 mg nalokson zerkinin, alkole bağlı olarak husule gelen reaksiyon zamanındaki uzamayı ve performans azalmasını önleyebildiği saptanmıştır. (10). İngiltere ve Galler bölgesinde yapılan bir başka çalışmada ise, hastahaneye alkol koması teşhisi ile gelmiş 100 hastadan 20 sinde nalokson 10 dakika içinde komayı tamamen açmış ve 5 hastada da kısmi bir düzelmeye neden olmuştur (11). Buna mukabil Finlandiya'da tıp öğrencilerinde yapılan bir araştırmada naloksonun alkol intoksikasyonuna olan etkisi çift-kör metodu ile incelenmiştir. Her ne kadar nalokson yüksek dozda alkole bağlı nistagmusu önlemiş ise de, bu araştırmacılar naloksonun etkili bir alkol antagonisti olmadığı kanısına varmışlardır (14). Diğer taraftan başka bir spesifik opiat antagonisti olan naltrekson ise, maymunda i.v. alkol self-administrasyonunu doza-bağımlı bir şekilde inhibe etmiştir (1). Bu son araştırmacılar naltrekson ile opiat reseptörlerinin bloke edilmesinin alkolün reinforce edici özelliğini de bloke ettiği görüşünü savunmuşlardır.

Alkol bağımlılığı ile opiat bağımlılığı arasında olduğu gibi, alkol bağımlılığı ile esrar bağımlılığı arasında da bazı ilişkiler mevcuttur. Bilhassa santral sinir sistemi depresyonu bakımından alkol ve esrarın etkileri additif olup, trafik kazaları bakımından bu iki maddenin beraberce kullanılmasının büyük tehlikeleri mevcuttur. Diğer taraftan sıçanda alkol ile Delta-9-THC arasında çapraz tolerans gösterilmiştir (16). Son zamanlarda sıçanlarda Delta-9-THC'nin alkole olan tolerans ve fiziksel dependens gelişmesini arttırdığı da bildirilmiştir (20).

Diğer taraftan son yıllarda Kürsümüzde opiat dependensi ile esrar dependensi arasında pek çok ilişkiler saptandığından (13) alkol bağımlılığının, diğer bağımlılık tipleri arasındaki yeri aşağıdaki şekilde şematize edilebilir (Şekil 4) :



Şekil 4. Santral sinir sistemini deprese edici bağımlılık yapan maddeler arasında alkolün yeri

KAYNAKLAR

- 1 - Altshuler, H.L., Phillips, P.E. ve Feinhandler, D.A. Alteration of Ethanol Self-Administration by Naltrexone. Life Sciences 26 : 679, 1980.
- 2 - Blum, K., Wallace, J.E., Schweser, H.A. ve Eubanks, J.D. Morphine Suppression of Ethanol Withdrawal in Mice. Experientia 32 : 79, 1976.
- 3 - Blum, K., Wallace, J.E., Futterman, S.L. Naloxone-Induced Inhibition of Ethanol Dependence in Mice. Nature 265 : 49, 1977.
- 4 - Cohen, G. and Collins, M. Alkaloids from Catecholamines in Adrenal Tissue : Possible Role in Alcoholism. Science 167 : 1749, 1970.
- 5 - Cohen, G. The Synaptic Properties of Some Tetrahydroisoquinoline Alkaloids. Alcoholism. Clin. Exp. Res. 2 : 121, 1978.
- 6 - Davis, V.E. ve Walsh, M.J. Alcohol, Amines and Alkaloids : A Possible Biochemical Basis for Alcohol Addiction. Science 167 : 1005, 1970.

- 7 - Deneau, G., Yanagita, T. ve Seevers, M.H. Self-administration of Psychoactive Substances by the Monkey. *Psychopharmacologia* 16 : 30, 1969.
- 8 - Eddy, N.B., Halbach, H., Isbell, H. ve Seevers, M.H. Drug Dependence : Its Significance and Characteristics. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 32 : 721, 1965.
- 9 - Jaffe, J.H. Drug Addiction and Drug Abuse. The Pharmacological Basis of Therapeutics Altıncı baskı, Sayfa : 535-584. Editörler : Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman and Alfred Gilman. MacMillan Publishing Co., Inc., New York ,1980.
- 10 - Jeffcoate, W.J., Herbert, M., Cullen, M.H., Hastings, A.G. ve Walder, C.P. Prevention of Effects of Alcohol Intoxication by Naloxone. *Lancet* II : 1157, 1979.
- 11 - Jefferys, D.B., Flanagan, R.J. ve Volans, G.N. Reversal of Ethanol-Induced Coma With Naloxone. *Lancet* I : 308, 1980.
- 12 - Kaymakçalan, Ş. : Deney Hayvanlarında İlaçların Self-Administrasyonu. *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 26 (2) : 463, 1973.
- 13 - Kaymakçalan, Ş. : Pharmacological Similarities and Interactions Between Cannabis and Opioids. *Marihuana : Biological Effects*, Editörler : G.G. Nahas ve W.D.M. Paton, Sayfa : 591 - 604. Pergamon Press, Oxford ve New York, 1979.
- 14 - Mattila, M.J., Nuotto, E. ve Seppala, T. Naloxone Is Not An Effective Antagonist of Ethanol. *Lancet* I : 775, 1981.
- 15 - Mc Ewen ,B. Alcohol Addiction. *Bull. Southern Res. Inst.* 20 (1) : 12, 1967.
- 16 - Newman, L.M., Lutz, M.P., Gould, M.H. ve Domino, E.F. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Ethyl Alcohol : Evidence for Cross-tolerance in the Rat. *Science* 175 : 1022, 1972.
- 17 - Nichols, J.R. and Hriao, S. Addiction Liability of Albino Rats : Breeding for Quantitative Differences in Morphine Drinking. *Science* 157 : 561, 1967.
- 18 - Ross, D.H. Inhibition of High Affinity Calcium Binding by Salsolinol. *Alcoholism : Clin. Exp. Res.* 2 : 139, 1978.
- 19 - Schenk, G.K., Enders, P., Engelmier, M.P., Ewert, T., Herdermerten, S., Köhler, K.H., Lodemann, E., Mary, D. and Pach, J. Application of the morphine antagonist naloxone in psychiatric disorders. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 28 : 1274, 1978.

- 20 - Siemens, A.J., George, P., Doyle, O.L. ve Kassler, J.E. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) Enhances the Development of Ethanol Tolerance and Physical Dependence. *Alcoholism. Clin. Exp. Res.* 4 : 228, 1980.
- 21 - Verebey, K. ve Blum, K. Alcohol Euphoria : Possible Mediation via Endophinergic Mechanisms. *J. Psyced. Drug.* 11 (4) : 305, 1979.
- 22 - WHO Expert Committee on Drug Dependence. Twentieth Report. Technical Reports Series No. 551. World Health Organization, Geneva, 1974.
- 23 - Yanagita, T. A Technique for Self-Administration of Water Insoluble Drugs to Monkeys by Means of Chronically Implanted Stomach Catheters. Reported to the Committee on Drug Dependence 1968. Appendix : 39.