

DİSÜLFİRİM SANILDIĞI KADAR MASUM MU? İKİ OLGU BAĞLAMINDA DİSÜLFİRİMİN NÖROLOJİK ETKİLERİNİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Is Disulfiram Innocent as It is Estimated? A Review of Disulfiram's Neurologic Effects in the Context of Two Cases

A. Ender Altıntoprak¹, Güneş Malkoçlu², Damla İşman Haznedaroğlu², Hakan Coşkunol³

ÖZET

Disülfiram (DSF), alkol metabolizmasında görevli enzimlerden biri olan aldehit dehidrogenaz enzimini inhibe eden bir ajandır. DSF tedavisi sırasında alkol alındığında, vücutta asetaldehit birikimi olur ve rahatsız edici birçok etki ortaya çıkar. Bu özelliğinden dolayı yaklaşık elli yıldır, alkol bağımlılığının tedavisinde "alkolden kaçınma" davranışını destekleyen bir ajan olarak kullanılmaktadır. DSF'in alkolle etkileşerek ortaya çıkardığı etkiler klinisyenler tarafından oldukça iyi bilinmekte ve hastalara bu konuda bilgi verilerek tedaviye başlanmaktadır. Ancak, DSF'in alkolle etkileşimi dışında ortaya çıkan ve genellikle yavaş gelişen birçok ciddi yan etki gözden kaçabilmektedir. Nörotoksiste bu ciddi yan etkilerden biridir.

Bu yazıda, DSF kullanımı ile ortaya çıkan iki düşük ayak olgusu sunulmuştur. Bu örnekler ile kullanılan DSF dozunun ve polifarmasinin DSF'in nörotoksik etkilerini artırıcı etkisine dikkat çekmek istenmiş ve literatür ışığında DSF ve metabolitlerinin nörotoksik etkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Disülfiram, düşük ayak, nörotoksik etkiler, alkol bağımlılığı.

ABSTRACT

Disulfiram (DSF) is an agent that inhibits aldehyde dehydrogenase in the metabolism of alcohol. In the case of alcohol consumption during DSF treatment, acetaldehyde accumulates in the body. This accumulation of acetaldehyde leads to many unpleasant effects. Hence, DSF is an aversive agent that uses in the treatment of alcohol dependence for about 50 years. The effects caused by DSF-alcohol interaction are well documented. Before the treatment, those effects should be clearly explained to the patient by the physician. Sometimes there may be some important effects which happen insidiously independent from alcohol-DSF interaction and which are sometimes overlooked. Neurotoxicity is the one of these serious side effects.

In this paper, we report two cases with dropped foot which are precipitated after DSF treatment. With these case examples, we want to draw attention to the risk of neurotoxicity with the increasing DSF doses and with polypharmacy. Also, we made a short review of the literature about the neurotoxic effects of DSF and its metabolites.

Key words: Disulfiram, dropped foot, neurotoxic effects, alcohol dependence.

¹ Uzm. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Bağımlılık Tedavi Birimi

² Araş. Gör. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

³ Prof. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Bağımlılık Tedavi Birimi

GİRİŞ

Alkol, karaciğerde alkol dehidrogenaz ile asetaldehit; asetaldehit ise aldehit dehidrogenaz enzimi ile zararsız bir metabolit olan asetik asite çevrilir. Disülfiram (DSF), alkol metabolizmasında yer alan aldehit dehidrogenaz enzimini inhibe eder. DSF tedavisinde iken alkol kullanıldığında, alkolün yıkımı tamamlanamaz ve vücutta normalin 5-10 katı asetaldehit birikir (1). Bu birikim, kan basıncında düşme, taşikardi, nefes darlığı, yüzde kızarma, terleme, baş ağrısı, sempatik aktivitede artma, bulantı ve kusma gibi akut entoksikasyon belirtilerine neden olur (2). Yani DSF; alkolün oluşturduğu nörokimyasal etkileri düzenlemekten ziyade, alkole akut duyarlılık yaratarak alkolden kaçınma davranışını destekleyen bir ajandır; alkol alma isteğini azaltıcı bir etkisi yoktur (3). Hastalara DSF ile birlikte alkol alamayacakları açıkça anlatılmalı; olası bir asetaldehit entoksikasyonu ve bunun getireceği riskler de göz önünde bulundurularak, hastalar yakından takip edilmelidir.

DSF tedavisine ilk iki hafta boyunca en fazla 500mg/G olarak başlanması; idame dozunun hastanın yaşadığı yan etkiler dikkate alınarak 125- 500 mg/G olarak sürdürülmesi ve sabahları kullanılması önerilmektedir (4).

DSF kullanan hastalarda, alkol kullanımından bağımsız olarak; akne benzeri döküntüler, ürtiker, uyusukluk, yorgunluk, güçsüzlük, huzursuzluk, sersemlik, el ve ayaklarda titreme, baş ağrısı, görme bozukluğu, ağızda metalik bir tat ve sarımsak kokusuna benzer koku, bulantı, kusma, mide ağrısı, iştah azalması gibi yan etkiler ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (4). Diğer yandan kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık, organik beyin sendromu ve karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunanlarda kullanılmaması önerilmektedir (2). Özellikle alkol bağımlılığına eşlik eden ek psikiyatrik hastalığa sahip hastalarda DSF kullanımı oldukça risk taşımaktadır. Çünkü DSF'nin aktif metabolitlerinden biri, dopamin β-hidroksilaz enzimini inhibe ederek psikotik hastalığın alevlenmesine (5-7) veya duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (8,9).

Literatürde öngörülen bu yan etkiler dışında, DSF kullanımı ile ortaya çıkan ensefalopati (10,11), polinöropati (10), globus pallidus ve basal ganglion lezyonları (12), konvülsiyon (13), psikotik bulgulu manik epizod (8, 14) optik nörit (15, 16), hepatit (17, 18) gelişen olgu bildirimleri yer almaktadır.

Bu yazıda, DSF kullanımı sonrası düşük ayak gelişen ve ilacın kesilmesi ile klinik tablosu düzelen iki olguya yer verilmekte ve literatür ışığında DSF kullanımının nörotoksik etkileri gözden geçirilmektedir.

OLGU 1

A, 23 yaşında kadın hasta, bekar, yalnız yaşıyor. 4 yıl önce alkol bağımlılığı nedeniyle tedaviye başvurmuş; DSM-IV'e göre "alkol bağımlılığı ve borderline kişilik bozukluğu" tanısı konmuş. Detoksifikasyon tedavisi sonrası kısmi remisyonu sürerken, hastanın impuls denetiminde zorluk yaşamaya başlaması ve kendine zarar verici davranışlarının çok belirginleşmesi üzerine, flupentiksol dekanotat ve ketiapin 300mg/G ile tedavi edilmeye başlanmış. Bu tedavi ile birlikte hastanın alkol kullanımını denetleme çabasına destek olması için tedaviye 500mg/G DSF eklendi. DSF kullanmaya başladıktan üç ay sonra "düşmelerini

iliklemede zorlanma" şeklinde ılımlı polinöropati bulguları ortaya çıkan hastanın kullandığı DSF dozu 250mg/G'e düşürüldü. İlaç dozunun azaltılmasından birkaç gün sonra idrar kaçırma ve düşük ayak yakınması gelişen hastaya dahiliye ve nöroloji konsültasyonu istendi. Dahiliye konsültasyonunda; tüm sistem bakıları, kan biyokimyası, B12 ve folik asit düzeyleri ile hemogramı olağan olarak saptandı. Nörolojik bakısında; kranial sinir muayenesi ve serebellar testleri normal olarak değerlendirildi. Derin tendon reflekslerinin ılımlı azaldığı ve eldiven-çorap tarzı duyu kusuru bulunduğu saptandı. Her iki ayağın dorsal fleksiyondaki kas gücü azalmış olarak (3-4/5) değerlendirildi. Beyin görüntülemeleri olağan sınırlarda idi. Elektromyografik değerlendirmesi sonrası polinöropati tanısı kesinleşti. Düşük ayak gelişimi tedaviye sonradan eklenen DSFa bağlandı ve sadece DSF tedavisi kesildi. İlacın kesilmesinden sonra yakınmalar hızla geriledi.

OLGU 2

B, 47 yaşında erkek hasta, tıp doktoru, on yıldır alkol bağımlısı. 3 yıl önce detoksifikasyon sonrası 500 mg/G DSF tedavisi başlandı ve tedavinin ikinci haftasında doz 250 mg/G'e düşürüldü. 2 yıl boyunca DSF tedavisini düzensiz sürdüren ve tüm uyarılara karşın DSF ile birlikte zaman zaman alkol almaya devam eden hastada, hepatit aşısı uygulaması sonrası eldiven-çorap tarzı polinöropati gelişince, bu durumun olası bir etkileşimden kaynaklanabileceği düşünülerek DSF tedavisi kesildi; polinöropati kısa sürede düzeldi. Süreci içinde yine alkol tüketimini denetleyememekten yakınan hastaya, 500 mg/G DSF tedavisi yeniden başlandı; kısa bir süre sonra düşük ayak gelişti. Hastanın dahili bakısında herhangi bir dahili patoloji saptanmadı. Biyokimyasal incelemelerde, B12, folik asit ve hemogram değerlerinin normal sınırlarda olduğu tespit edildi. Nörolojik bakısında; her iki alt ekstremitesinde dorsal fleksiyondaki kas gücünün (3-4/5) ve derin tendon reflekslerinin azaldığı saptandı. Kranial sinir, serebellar sistem ve göz dibi bakısı normal olarak değerlendirildi. Beyin görüntülemesi olağan sınırlarda idi. Düşük ayak gelişimi DSF kullanımına bağlandı ve ilaç kesildi. DSF'nin kesilmesinden sonra düşük ayak bulgusu tamamen düzeldi.

Her iki hastanın yapılan tetkiklerinde; dahili ve nörolojik bakılarında bu durumu açıklayabilecek bir patolojinin saptanmaması ve ilaç kesimi sonrası bulgulardaki hızlı gerileme düşük ayak gelişiminde DSF'nin yeri olabileceğini düşündürmüştür.

TARTIŞMA

Disülfiram (DSF) [bis(diethylthiocarbamoyl) disulfide] "Ditiyokarbamatlar" arasında yer alan ajanlardan biridir. Ditiyokarbamatlar, tarımda paraziter böcek ve mantarlarla mücadelede; şeker, lastik, kağıt sanayisinde ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan kimyasal ajanlardır. Ditiyokarbamatların en çok bilinen farmakolojik formu DSF'dir. Yakın gelecekte kanser, AIDS, inflamatuvar hastalıklar, ateroskleroz ve viral hastalıkların tedavisinde hatta gen transkripsiyonunu değiştirmek için kullanılmak üzere yeni ditiyokarbamat grupları geliştirilmeye çalışılmaktadır (19).

DSF ilk kez 1937 yılında E.E.Williams tarafından alkol bağımlılarında kullanılmış ve 1951 yılında da alkol bağımlılığında kullanılmak üzere FDA

(Food and Drug Administration) onayı almıştır (2)

Nörotoksiste DSFin en ciddi yan etkilerinden biridir. Literatürde elli yıldan daha uzun süredir DSF kullanımına bağlı nörotoksiste gelişen olgu bildirimleri yer almaktadır (20). Her yıl DSF kullanan 15.000 hastadan birinde periferik nöropati geliştiği ancak bu hastalara yanlılıkla alkolik nöropati tanısı konduğu; nöropatinin DSF kullanım süresi ve dozuna bağlı olarak hafif veya ağır formlarda ortaya çıktığı bildirilmektedir (21). DSFin FDA tarafından önerilen ortalama günlük dozu 250 mg olmakla birlikte (2) günlük pratikte 125- 500 mg/G olarak kullanılabilir (4). Oysa ilk kullanılmaya başlandığında ortalama 1000-3000 mg/G dozda kullanıldığı ve bu yüksek dozların yan etkileri arttırdığı bildirilmektedir (2). DSF kullanan hastalarda nöropatinin ne kadar süre sonra ortaya çıkabileceğini tahmin etmek zordur. Literatürde tedavinin onuncu günü ile 18 ay sonrası ortaya çıkan nöropatiler yer almakla birlikte ortalama sürenin 5-6 ay olduğu bildirilmektedir (22, 23).

DSF'a bağlı nöropati distal sensorimotor tiptedir. Hastalarda ağırlıklı olarak motor güçsüzlükle seyreden, hafif olarak sensoriyal tutulum yapan ve areflesi oluşturan bir nöropati gözlenir. Güçsüzlük genellikle yavaş başlar, bazı durumlarda hızlı başlangıç da olabilir. Bu durum akut Guillain Barre sendromunu taklit edebilir (24). Eldiven çorap tarzı duyu kusuru, distal paresteziler ve uyuşukluk yanında, özellikle distal ayak kaslarından başlayan ve güçsüzlükle kendini gösteren daha sonra düşük ayak hatta tetraparezi yaratabilen motor nöropatiler gelişebildiğine de dikkat çekilmektedir (25). DSF nöropatisinin prognozu çok iyidir, DSFin kesilmesinden sonra hastaların çoğunda yakınmalarda hızla tam iyileşme gözlenir (24).

Literatürde, ditiyokarbamatların ve DSFin hangi yolla nörotoksik etki oluşturduğunu araştıran birçok çalışma yer almaktadır. Çalışmalar nörotoksik etkilerden hem DSFin kendisinin hem de DSFin metaboliti olan dietilditiyokarbamat (DDC) ve karbondisülfid'in (CS2) sorumlu olduklarını göstermektedir (26). Bazı çalışmalarda DSF ve metaboliti DDC'nin striatal glutamat salınımını artırarak nörotoksisteye neden olduğu; bazılarında ise DSF ve DDC'nin hem beyin hem de periferik sinirlerde bakır birikimini ve lipid peroksidasyon ürünlerini arttırdıkları saptanmıştır (27, 28). CS2'in ise aksonlardaki proteinlerle kovalent bağ yaparak aksonopatiye neden olduğu bulunmuştur. CS2, intramoleküler globindeki valin-lisin-tiyoe çapraz bağlarının; intermoleküler eritrosit spektrindeki lisin-lisin-tiyoe çapraz bağlarının ve ayrıca globulinin major alfa zincirine spesifik intramoleküler çapraz bağların oluşmasına neden olmaktadır. Çapraz bağlardaki bu artışın, sinir hücrelerinde nörofilamentlerin hasarlanmasına ve nöropati gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Ancak daha yakın dönem çalışmalarda DSF kullanımına bağlı nörotoksistenin CS2'in aksonlar üzerindeki bu toksik etkisinden çok, DSFin schwann hücreleri üzerinde doğrudan oluşturduğu toksik etkiden kaynaklandığına ilişkin bulgular bildirilmektedir (29). Hem morfolojik hem de immunoassay çalışmaları, DSF maruziyetinde schwann hücrelerinde oksidatif strese ait değişiklikler geliştiğini, bu yapısal değişikliklerin myelinopati ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (19).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, insan hücrelerindeki en önemli antioksidan enzim olan superoksit dismutazın DSF tarafından inhibe edildiği, bu enzim inhibisyonunun nitrik oksit ve sitokin artışına neden olduğu ve serbest radikallerdeki bu artışın DSFin yaptığı nö-

rotoksisteye katkıda bulunduğu savunulmaktadır (30).

Frisoni ve Di Monda, disülfirama bağlı gelişen nöropatiler ile ilgili yapmış oldukları gözden geçirmelelerinde; bu durumun cinsiyete bağlı olmadığını, ortaya çıkan bulguların ağırlığının ve bulguların ortaya çıkma süresinin kullanılan doza bağlı olduğunu, 250mg/G dozun altında ilaç kullanan hastalarda nöropatinin daha ılımlı seyrettiğini ve bulguların daha geç ortaya çıktığını, düzelme süresinin başlangıçtaki nöropatinin ağırlığına bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (31).

Plasebo, 250 mg ve 1 mg DSF kullanan hastaların ayık kalma oranları ve ayık kaldıkları sürenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu durum, tedavi dozunun düşük tutulmasının DSFin etkisini değiştirmedikçe göstermektedir (32). Dolayısı ile hastaları DSFin olası yan etkileri açısından bilgilendirmek, ilaç dozunu mümkün olduğunca düşük tutmak ve tedaviyi mümkün olduğunca kısa sürede sonlandırmak nörotoksisteden korunmayı sağlayabilir (23). Nörotoksisteden şüphelenildiği durumlarda ilk adım genellikle, tedavinin sonlandırılmasıdır. Ancak sadece DSF tedavisi ile ayıklığını sürdürmeyi başaran ve kontrollere düzenli gelen hastalarda, doz azaltılması ve multivitaminlerin tedaviye eklenmesi semptomları geriletebilmektedir.

Diğer yandan DSF kullanan hastalarda, P450 enzim sistemi ile metabolize edilen ilaçların (amitriptilin, imipramin, varfarin, fenitoin, klordiazopoksit ve diazepam vb.) yarılanma ömürlerinin uzadığı ve vücuttan atılmalarının geciktiği bildirilmektedir. Bu nedenle DSF kullanan hastalarda polifarmasiden kaçınılması önerilmektedir (33).

Sunulan olgularda ortaya çıkan klinik bulgular, literatürle birçok açıdan paralellik göstermektedir. Literatürde DSFa bağlı nöropatinin daha çok motor güçsüzlük ile seyrettiği, bu durumun genellikle yavaş başlangıç gösterdiği; eldiven-çorap tarzı duyu kusuru yanı sıra distal ayak kaslarında başlayan güçsüzlüğün düşük ayak gelişimi ile devam edebileceği bildirilmektedir (24,25). Benzer şekilde sunulan olguların her ikisinde de ılımlı motor güçsüzlük yakınmasının ardından düşük ayak bulgusu gelişmiştir. DSF nöropatisinin prognozunun oldukça iyi olduğu ve yakınmaların hızla tam olarak iyileştiği bildirilmektedir (24). Sunulan olgularda da DSF tedavisinin kesilmesi ile bulgular hızla gerilemiştir. DSF idame dozunun hastanın yaşadığı yan etkiler dikkate alınarak 125- 500 mg/G olarak sürdürülmesi önerilmektedir (4). Birinci olguda, 500mg/G DSF tedavisinin üçüncü ayında polinöropati bulgularının ortaya çıkması, DSF tedavisinin mümkün olduğunca düşük dozlarda sürdürülmesi gerektiğine dikkati çekmektedir. Diğer yandan her iki hastanın da DSF dışında başka farmakolojik ajan (flupentiksol dekanat, ketiapin, hepatit aşısı) kullanıyor olmaları dikkat çekicidir. Yukarıda söz edildiği gibi DSF, birlikte kullanıldığı ilaçların metabolizmalarını etkileyebilmektedir (33). Dolayısı ile olgularda ortaya çıkan nörotoksik etkilerin bir kısmının, kullandıkları farklı ilaçların DSF ile etkileşiminden kaynaklanması olasıdır.

SONU,

Disülfiram yarım yüzyılı aşkın süredir alkol bağımlılığı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Disülfiramın aksonlar ve miyelin dokuda oluşturduğu nörotoksiste önemsenmesi gereken yan etkilerinden biridir; etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Tedaviye başlayacak olan hastalara disülfiramın alkolle etkileşimi yanı sıra, disülfiramın kendisine ait olası yan etkiler konusunda da bilgi verilmesi ve hastaların yakından izlenmesi gerekir. Disülfirama bağlı gelişen nörotoksite çoğunlukla benign ve geri dönüşümlü olmakla birlikte hastaları bu yan etkiden korumak için, tedavinin mümkün olduğunca düşük dozlarda ve kısa süre devam ettirilmesi ve DSF ile birlikte ek ilaç kullanmaktan kaçınılması önemsenmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Disulfiram: Drug monograph. http://www.mentalhealth.com/drug/p30-a02.html#Head_1 adresinden 15.04.2008 de indirilmiştir.
- 2- Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26: 290-302.
- 3- Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75: 34-56.
- 4- Fleming MF, Mihic SC, and Harris RA. Ethanol. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, LL Brunton, JS Lazo, KL Parker (Ed), New York. 2006, The McGraw-Hill Companies, p. 603.
- 5- Murthy KK. Psychosis during disulfiram therapy for alcoholism. *J Indian Med Assoc* 1997; 95: 80-1.
- 6- Quail M, Karelse RH. Disulfiram psychosis. A case report. *S Afr Med J.* 1980; 57: 551-2.
- 7- Rex HH, Moller-Madsen S. Psychosis due to an overdose of disulfiram (Antabus). *Ugeskr Laeger.* 1986;148:1679-80.
- 8- Ceylan ME, Turkan A, Mutlu E, Onal O. Manic episode with psychotic symptoms associated with high dose of disulfiram: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27: 224-225.
- 9- Goyer PF, Brown GL, Minichiello MD, Major LF. Mood-altering effects of disulfiram in alcoholics. *J Stud Alcohol.* 1984; 45: 209-13.
- 10- De Sèze J, Caparros-Lefebvre D, Nkenjue JB, Hurtevent JF, Petit H Acute and reversible myoclonic encephalopathy, extrapyramidal syndrome, polyneuropathy caused by chronic disulfiram poisoning *Rev Neurol (Paris).* 1995;151: 667-9.
- 11- Charles V, Boulvin S, Haven F, Gille M. Wernicke's encephalopathy associated with chronic disulfiram intoxication *Rev Neurol.* 2006; 162: 1252-6.
- 12- Mesiwala AH, Loeser JD. Bilateral globus pallidus infarction secondary to disulfiram ingestion. *Pediatric Neurosurgery.* 2001; 34: 224.
- 13- Daniel DG, Swallows A, Wolff F. Capgras delusion and seizures in association with therapeutic dosages of disulfiram. *Southern Medical Journal.* 1987; 80: 1577-9.
- 14- Li MY, Shen YC. Manic episode with psychosis following a lower than recommended dosage regimen of disulfiram. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 311-2.
- 15- Hansen PE, Corydon L. Optic neuritis and polyneuropathy after treatment with disulfiram (Antabus). *Ugeskr Laeger.* 1979; 141: 3045.
- 16- Orakzai A, Guerin M, Beatty S. Disulfiram-induced transient optic and peripheral neuropathy: a case report. *Ir J Med Sci.* 2007; 176: 319-21.
- 17- Mason NA. Disulfiram-induced hepatitis: case report and review of the literature. *DICP* 1989; 23: 872-875.
- 18- Verge C, Lucena MI, López-Torres E, Puche-Garcia MJ, Fraga E, Romero-Gomez M, Andrade RJ. Adverse hepatic reactions associated with calcium carbimide and disulfiram therapy: is there still a role for these drugs? *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 5078-80.
- 19- Viquez OM, Valentine HL, Friedman DB, Olson SJ, Valentine WM. Peripheral nerve protein expression and carbonyl content in N,N-diethyldithiocarbamate myelinopathy. *Chem Res Toxicol.* 2007; 20: 370-379.
- 20- Valentine HL, Amarnath K, Amarnath V, Valentine WM. Dietary copper enhances the peripheral myelinopathy produced by oral pyrrolidine dithiocarbamate. *Toxicol Sci.* 2006; 89: 485-94.
- 21- Bevilacqua JA, Diaz M, Diaz V, Silva C, Fruns M. Disulfiram neuropathy. Report of 3 cases. *Rev Med Chil.* 2002; 130: 1037-1047.
- 22- Watson CP, Ashby P, Bilbao JM. Disulfiram neuropathy. *Can Med Assoc J.* 1980; 123: 123-6.
- 23- Karamanakis PN, Pappas P, Stephanou P and Marselos M. Differentiation of Disulfiram Effects on Central Catecholamines and Hepatic Ethanol Metabolism. *Pharmacology & Toxicology.* 2001; 88: 106-110.
- 24- Berent S, Albers JW. Neurobehavioral Toxicology: Neuropsychological and Neurological Perspectives. 1. baskı, Taylor & Francis, Incorporated Press; 2005: 453-454.
- 25- Filosto M, Tentorio M, Broglio L, Buzio S, Lazzarini C, Pasolini MP, Cotelli MS, Scarpelli M, Mancuso M, Choub A, Padovani A. Disulfiram neuropathy: Two cases of distal axonopathy. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46: 314-6.
- 26- Vaccari A, Ferraro L, Saba P, Ruiu S, Mocci I, Antonelli T, Tanganelli S. Differential mechanisms in the effects of disulfiram and diethyldithiocarbamate intoxication on striatal release and vesicular transport of glutamate. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 28: 961-7.
- 27- Calviello G, Filippi G, M., Toesca A, Palozza P, Maggiano N, Nicuolo F, D., Serini S, Azzena G, B., and Galeotti T. Repeated exposure to pyrrolidine-dithiocarbamate induces peripheral nerve alterations in rats. *Toxicol. Lett.* 2005; 158: 61-71.
- 28- Tonkin E, G., Valentine H, L., Milatovic D, M., and Valentine W, M. N,N-Diethyldithiocarbamate produces copper accumulation, lipid peroxidation, and myelin injury in rat peripheral nerve. *Toxicol. Sci.* 2004; 81: 160-171.
- 29- Tonkin EG, Erve JC, Valentine WM Disulfiram produces a non-carbon disulfide-dependent schwannopathy in the rat. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000; 59: 786-97.
- 30- Dimayuga FO, Wang C, Clark JM, Dimayuga ER, Dimayuga VM, Bruce-Keller AJ. SOD1 overexpression alters ROS production and reduces neurotoxic inflammatory signaling in microglial cells. *J Neuroimmunol.* 2007; 182: 89-99.
- 31- Frisoni GB, Di Monda V. Disulfiram neuropathy: a review (1971-1988) and report of a case. *Alcohol Alcohol.* 1989; 24: 429-37.
- 32- Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA.* 1986; 256: 1449-55.
- 33- Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Saf.* 1999 20:427-35.