

# Bağımlılıkta temel kavramlar ve nörobiyoloji

## Prof. Dr. Mustafa Bilici



1965 yılında doğdu. İlk ve ortaokulu Adana'da tamamladı. 1990 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1995 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde psikiyatri uzmanı oldu. 2000 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde psikiyatri doçenti oldu. İstanbul Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde çalıştı. 2005'te Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesine Eğitim Hastanesi'ne dönüşüm amacıyla kurucu başhekim olarak atandı. Geçtiğimiz Haziran ayına kadar bu görevi sürdüren Dr. Bilici, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na geçerek akademik hayata döndü. Biyolojik psikiyatri alanında çalışan Dr. Bilici evlidir ve 2 çocuk babasıdır.

**P**sikiyatri bilimi yakın bir zamana kadar bağımlılığı kimyasal maddelerle sınırlı bir hastalık olarak görüyordu. Son yıllarda artık internet, seks ve kumar gibi "kimyasal olmayan" bağımlılık türlerinin tanımlanmaya başlaması, kritik eşiğin aşılmasına sebep oldu. Bundan sonra vatan, millet, aile gibi soyut mefhumlarla ilgili aşırıya kaçan davranışların da bağımlılık kapsamında değerlendirilmeye başlanması kimseyi şaşırtmasın. Şaka bir yana, bağımlılık psikiyatrinin ilginç konularından biri olmaya devam edecek gibi görünüyor. Çünkü bağımlılık yelpazesi bir nesneye bağımlılıktan bir uyuşturucu maddeye kadar çok çeşitlilik gösterir. Bu yazıda daha ziyade madde bağımlılığı ile ilgili temel kavramlar ve bağımlılığın nörobiyolojik temelleri anlatılmaya çalışılacaktır.

Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar DSM-IV-TR'ye göre iki gruba ayrılarak sınıflandırılmaktadır: Madde kullanım bozuklukları ve madde kullanımının yol açtığı bozukluklar. Bu sınıflamada özgül madde gruplarının tanımlanmış bir bağımlılık, kötüye kullanım, entoksikasyon ya da yoksunluk sendromları belirlenmiştir. Ayrıca ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak için madde kullanımının yol açtığı bozukluklar için tanı ölçütleri ayrıntılı olarak verilmiştir.

### Madde bağımlılığı ile ilgili temel kavramlar

#### 1- Bağımlılık

12 aylık bir dönem içinde herhangi bir zaman ortaya çıkan, aşağıdakilerden üçü (ya da daha fazlası) ile kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da

sıkıntıya yol açan uygunsuz bir madde kullanımı örüntüsü:

(1) Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere tolerans gelişmiş olması:

(a) Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda madde kullanma gereksinmesi.

(b) Sürekli olarak aynı miktarda madde kullanılması ile belirgin olarak azaltılmış etki sağlanması.

(2) Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere yoksunluk gelişmiş olması:

(a) Söz konusu maddeye özgü yoksunluk sendromu (özgül maddelerden yoksunluk için tanı ölçütü setlerinden A ve B tanı ölçütlerine bakınız).

(b) Yoksunluk semptomlarından kurtulmak ya da kaçınmak için aynı madde (ya da yakın benzeri) alınır.

(3) Madde, çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem süresince alınır.

(4) Madde kullanımını bırakmak ya da denetini altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar vardır.

(5) Maddeyi sağlamak (örn. çok sayıda doktora gitme ya da uzun süreli araba kullanma), maddeyi kullanmak (örn. birbiri ardı sıra sigara içme) ya da maddenin etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama.

(6) Madde kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinlikleri bırakılır ya da azaltılır.

(7) Maddenin neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği, sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorununun olduğu bilinmesine karşın madde

kullanımı sürdürülür (örn. kokainin yol açtığı depresyonunun olduğunu bilmesine karşın kokain kullanıyor olma ya da alkol tüketimi ile kötüleştiğini bildiği ülseri olmasına karşın içmeyi sürdürme).

#### 2- Maddenin kötüye kullanımı

A. 12 aylık bir dönem içinde ortaya çıkan, aşağıdakilerden biri (ya da birden fazlası) ile kendini gösterdiği üzere, klinik açıdan belirgin bozulma ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz bir madde kullanımı örüntüsü:

(1) İş yerinde, okulda ya da evde alması beklenen başlıca sorumlulukları alamama ile sonuçlanan yineleyici bir biçimde madde kullanımı (örn. madde kullanımı ile ilişkili olarak sık sık işe gitmemeler ya da işte başarı gösterememe; madde kullanımı ile ilişkili olarak okula gitmemeler, okulu asmalar ya da okuldan kovulmalar; çocukların ya da diğer ev halkının ihmal edilmesi).

(2) Fiziksel olarak tehlikeli durumlarda yineleyici bir biçimde madde kullanımı (örn. madde kullanımının yarattığı bozukluklar sırasında araba kullanma ya da bir makineyi işletme).

(3) Madde ile ilişkili, yineleyici bir biçimde ortaya çıkan yasal sorunlar (örn. madde ile ilişkili davranım bozukluğuna bağlı tutuklanmalar).

(4) Maddenin etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlara karşın sürekli madde kullanımı (örn. entoksikasyonun sonuçları hakkında eşle olan tartışmalar, fiziksel kavgalar).

B. Bu semptomlar, bu grup madde için bağımlılık ölçütlerini hiçbir zaman karşılamamıştır.

### 3- Gidiş belirleyicileri

Madde bağımlılığı için altı gidiş belirleyicisi vardır. Ancak en az 1 ay süreyle bağımlılık ya da kötüye kullanımı ölçütlerinden hiçbiri olmazsa dört remisyon belirleyicisi uygulanabilir. Yineleyebilen sorunların olabileceği tanı ölçütleri için, remisyon belirleyicisi, ancak tanı ölçütlerinden herhangi biri hiçbir zaman olmadıkça uygulanabilir (örn. bir kez bile sarhoşken araba kullanma kişinin remisyonunda olduğunun düşünülmesi için gerekli koşulları ortadan kaldırmaya yeter). Bu dört tip remisyon tanımı bağımlılığın sonlanmasından beri geçmiş olan zaman dilimine göre ve bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütleri setlerinde kapsanan bir ya da birden fazla maddenin sürekli olarak var olup olmadığına göre yapılır.

Bağımlılığı izleyen ilk 12 ay rölaps riskinin özellikle yüksek olduğu bir zaman olduğu için bu dönem “erken remisyon” olarak adlandırılmıştır. On iki aylık erken remisyon dönemi bağımlılık için relaps olmaksızın geçtikten sonra kişi “kalıcı remisyon”a girer. Hem erken remisyon, hem de kalıcı remisyon için, remisyon dönemi sırasında bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinden hiçbiri karşılanmıyorsa ayrıca “tam” (Remisyon) tanımı da kullanılır. Remisyon dönemi sırasında aralıklı ya da sürekli olarak bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinden en az biri karşılanıyorsa “kısmi” (remisyon) tanımı kullanılır. Kalıcı tam remisyonun iyileşmeden (o sırada bir madde kullanım bozukluğunun olmaması) ayırt edilmesi, söz konusu bozukluğun son döneminden beri geçen zaman süresinin, bu bozukluğun toplam süresinin ve kişiyi sürekli gözlem altında tutma gereğinin olup olmadığının göz önünde bulundurulmasını gerektirir. Bir remisyon ya da iyileşme döneminden sonra kişi yeniden bağımlı bir duruma gelirse erken remisyon belirleyicisinin uygulanması, bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinin karşılanmadığı en az 1 ayın yeniden geçmesini gerektirir.

Gidişle ilgili iki belirleyici daha vardır: “Agonist tedavide” ve “denetim altında bir çevrede”. Kişinin, agonist tedavinin bırakılmasından ya da denetim altında bir çevreden kurtulmasından sonra erken remisyon olarak nitelendirilmesi için bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinden hiçbirinin karşılanmadığı 1 aylık bir dönem geçmiş olmalıdır.

Aşağıdaki remisyon belirleyicileri, ancak bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinin hiçbirinin en az 1 ay süreyle karşılanmamasından sonra uygulanabilir. Kişi agonist tedavide ya da denetim altında bir çevrede ise bu belirleyicilerin uygulanamayacağını göz önünde bulundurmak gerekir.



**4- Erken tam remisyon:** En az 1 ay süreyle, ancak 12 aydan daha kısa süreli olarak bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinin hiçbiri karşılanmamışsa bu belirleyici kullanılır.

**5- Erken kısmi remisyon:** En az 1 ay süreyle, ancak 12 aydan daha kısa süreli olarak bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinden biri ya da birden fazlası karşılanmışsa bu belirleyici kullanılır (Ancak bağımlılık için bütün tanı ölçütleri karşılanmamıştır).

**6- Kalıcı tam remisyon:** 12 aylık bir dönemde ya da daha uzun bir süre içinde bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinden hiçbiri karşılanmamışsa bu belirleyici kullanılır.

**7- Kalıcı kısmi remisyon:** 12 aylık bir dönemde ya da daha uzun bir süre içinde bağımlılık için tanı ölçütleri tam karşılanmamışsa, bununla birlikte bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinden biri ya da birden fazlası karşılanmışsa bu belirleyici kullanılır.

**8- Agonist tedavide:** Kişi, metadon gibi reçete edilmiş olan agonist bir ilaç alıyorsa ve en azından önceki ay o grup ilaç için bağımlılık ya da kötüye kullanım için hiçbir tanı ölçütü karşılanmamışsa (agoniste tolerans gelişmesi ya da agonistin yok-

sunluğu dışında) bu belirleyici kullanılır. Bağımlılık için parsiyel bir agonist ya da bir agonist/antagonist kullanılarak tedavi edilenlerde de bu kategori kullanılır.

**9- Denetim altında bir çevrede:** Kişi, alkol ve kontrol altında tutulan maddelere ulaşmanın kısıtlandığı bir çevrede ise ve en azından önceki ay bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinin hiçbiri karşılanmamışsa bu belirleyici kullanılır. Böyle çevrelere örnekler arasında yakın gözlem altında tutulan ve içeri madde sokulamayan tutukevleri, terapötik ortamlar ya da kapalı hastane birimleri vardır.

### 10- Madde entoksikasyonu:

A. Yakın bir geçmişte bir madde alımına (ya da bir maddeyle karşılaşmaya) bağlı olarak geriye dönüşlü bir maddeye özgül sendromun gelişmesi.

B. Madde kullanımı sırasında ya da hemen sonra gelişen, maddenin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisine bağlı olarak ortaya çıkan, klinik açıdan belirgin bir biçimde uygunsuz davranışsal ya da psikolojik değişiklikler (örn. kavgacılık eğilimi, duygudurum değişkenliği, bilişsel bozukluk, yargılama bozukluğu, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte bozulma).

C. Bu semptomlar genel tıbbi bir duruma bağlı değildir ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

## 11- Madde yoksunluğu:

A. Çok fazla ve uzun süreli madde kullanımının sonlandırılmasına (ya da azaltılmasına) bağlı olarak maddeye özgül bir sendromun gelişmesi.

B. Bu maddeye özgü sendrom klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu semptomlar, genel tıbbi bir duruma bağlı değildir ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

## 12- Arındırma (detoksifikasyon) tedavisi:

Bir hekim kontrolünde yatarak veya ayakta sistemik bir biçimde maddeden arındırma tedavisidir. Kesilen maddenin akut fizyolojik etkilerini tedavi etmek amacıyla oluşturulduğu için tedavinin başlangıcı olarak kabul edilir.

**13- Agonist sürdürüm tedavisi:** Opiyat bağımlılarında genellikle ayakta sürdürülen bu programda methadon, LAAM ve buprenorfin gibi ilaçlar kişinin opiyat yoksunluğunu önleyecek dozda ve sürede ağızdan uygulanmaktadır.

**14- Antagonist tedavi:** Hastanın tıbbi arındırması (detoksifikasyonu) yatarak yapıldıktan sonra başlanılan bu tedavi genellikle ayakta uygulanmaktadır. Uzun etkili sentetik opiyat antagonisti olan naltrekson alınmadan önce hasta detoksifiye edilmeli ve bir kaç gün maddeden arınmış olmalıdır.

**15- Kısa dönem ikamet (residential) tedavi:** 12 adım yaklaşımı temelli yoğun ama kısa bir tedavi modelidir. Bu model 3-6 hafta süren hastane temelli yatan hasta tedavi fazını takiben uzamış ayakta terapi ve kendi kendine yardım gruplarına katılmayı içermektedir.

**16- Uzun dönem ikamet (residential) tedavi:** Genellikle hastane dışında 24 saat bakım uygulanan bir yöntemdir. 6-12 ay süren tedavi toplulukları (TT) bireyi tekrar sosyalleşmesine odaklanmaktadır. Diğer hastalar, tedavi ekibi ve sosyal içerik tedavinin aktif bileşenleridir. Bağımlılık bireyin sosyal ve psikolojik bir eksikliği kapsamında ele alınır ve tedavi kişide bireysel değerlilik ve sorumluluk oluşturmayı ve sosyal olarak üretken bir tedavi sürdürmesine odaklanmaktadır.

**17- Duyarlılaşma (sensitization):** Bağımlılık yapıcı maddelerin tekrarlayan alımlarının mezolimbik dopamin sistemi aracılığı ile duyarlılaşmaya neden olmasıdır.

**18- Ters uyum (adaptasyon):** Maddelerin tekrarlayıcı kullanımları sonucu ödül döngüsünde maddenin etkisini nötralize eden ve tersi etki oluşturan kontradaptasyonlar ortaya çıkarmasıdır.

## Bağımlılıkta nörobiyolojik görüşler

### Madde bağımlılığında rol oynayan beyin bölgeleri:

DeneySEL çalışmalar madde bağımlılığına neden olan nöronal halkanın ventral tegmental alandan, nükleus akkumbens üzerinden prefrontal kortekse uzanan dopaminerjik yollarla oluştuğunu göstermiştir. Benzer çalışmalar kokain gibi uyarıcıların (stimülanların) dopaminerjik aktiviteyi prefrontal kortekste, opioidlerin ise nükleus akkumbensin ventral tegmental bölgesinde arttırdıklarını ortaya koymuşlardır. Uyarıcılar (kokain, amfetamin), nikotin dopaminerjik aktiviteyi prefrontal kortekste artırır. Opioidler, uyarıcılar, alkol, nikotin dopaminerjik aktiviteyi nükleus akkumbensinde artırır. Opioidler, alkol, dopaminerjik aktiviteyi ventral tegmental bölgede artırır. Bağımlılığın açıklanmasında geçerli olan hipotezlerden dopamin hipotezinin kanıtlanması, dopaminden zengin alanlara bu maddelerin doğrudan verilmesiyle ya da bu maddeleri kendiliğinden alan hayvanlarda aynı davranışların ortaya çıkması ile olmuştur. Bu maddelerin yoksunluğunda ise bu bölgelerdeki dopaminerjik aktivitede azalma izlenmiştir. Diğer beyin bölgelerinden globus pallidus ve amigdala nükleus akkumbensden lif alır. Ek olarak noradrenerjik hücre gövdelerinin bulunduğu lokus seruleus ve serotonerjik hücre gövdelerinin bulunduğu rafe çekirdeği de dopaminerjik sistem ile olan bağlantılarından ötürü önemli rol oynar. Dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerin madde kötü kullanımında farklı işlevleri vardır. Net olmamakla birlikte PET ve SPECT ile yapılan çalışmalar bu bölgelerin bağımlılıkta önemli olduğunu vurgulamaktadır.

### Madde bağımlılığında rol oynayan nörokimyasal maddeler:

Araştırmacılar çeşitli maddelerin oluşturduğu bağımlılık sendromlarında görülen benzer davranışsal kriterlere ve hayvanlarda yapılan bağımlılık deneylerindeki kanıtlara dayanarak, bağımlılık sendromunun ortak hücrenel ve moleküler mekanizmaları olduğunu düşünmüşlerdir. Sonuçta psikomotor stimulan ilaçların bağımlılık yapıcı etkilerini "psikostimülan bağımlılık teorisi" ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoride, bütün bağımlılık yapıcı ilaçların psikomotor stimulan etkiye sahip olduğu, farklı ilaçların stimulan etkilerinde paylaşılmış bir biyolojik mekanizmanın bulunduğu ve bu stimulan etki mekanizmalarının pozitif pekiştiride görülen biyolojik mekanizmayla benzer olduğunu ileri sürmüşlerdir. Madde bağımlılığında rolü olan santral nörokimyasal maddeler şunlardır: Dopamin ve dopaminerjik sistem, glutamat ve glutamaterjik sistem,

endojen opioidler ve opiyaterjik sistem, serotonin ve serotonerjik sistem, GABA ve GABAerjik sistem, noradrenalin ve noradrenerjik sistem, nitrik oksit ve santral nitreerjik sistem ve kanabinoid sistemdir.

I. Dopamin ve dopaminerjik sistem: Dopamin, SSS'de yaygın olarak bulunan bir katekolamindir. Kokain, alkol, opioidler ve amfetamin gibi maddelerin pozitif pekiştirici etki meydana getirmesinde nükleus akkumbens ve mezolimbik sistemde dopaminerjik uyarıyı artırmaları rol oynar. Nükleus akkumbensin tahrib edilmesi veya D1 ve D2 reseptör antagonistlerinin verilmesi kokain, amfetamin ve alkolün pozitif pekiştirici etkilerini ortadan kaldırır. Mezokortikolimbik dopaminerjik yolak ve onun innerve ettiği nükleus akkumbens gibi limbik yapıların alkol, amfetamin, opioidler, hipnotikler, sedatifler ve nikotin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin keyif verici etkisini artıran ortak nöronal devre olduğuna inanılmaktadır. Ventral tegmental alan (VTA) ve substantia nigrada bulunan dopaminerjik hücrelerdeki aktivasyon artmış lokomotor aktiviteye neden olur. Kokain, dopamin taşıyıcısına bağlanır ve sinir ucuna dopamin alımını etkili bir biçimde bloke ederek sinaptik aralıkta dopaminerjik etkinliği artırır. Kokain bağımlılığında, D1 ve D2 dopamin reseptörlerinin mezolimbik dopaminerjik sistemdeki aktivasyonunun relapsı tetiklediği gösterilmiştir. Nöroanatomi yönünden bakıldığında nükleus akkumbensdeki dopamin nöronlarının pozitif pekiştirici aracılığıyla, amigdalanın ise ilaç bağımlılığında ve ödüllendirme de önemli bir rol oynadığını söylenebilir.

II. Glutamat ve glutamaterjik sistem: Glutamat eksitator bir nöromediatördür. Glutamaterjik sistemin en önemli reseptörleri NMDA (N-metil-D-Aspartat) reseptörleridir. Serebral korteks, hippokampus ve bazı limbik yapılarda eksitasyon ve inhibisyon, inhibitör GABAerjik ve eksitator glutamaterjik sistemler arasındaki dengeye bağlıdır. Glutamaterjik antagonistler GABAerjik agonistler gibi terapötik etkinlik gösterirler. Morfin ve benzeri opioidler glutamaterjik sisteme ait NMDA reseptörlerini indirek olarak aktive ederler. Dopaminerjik sinir gövdelerine ve sinir uçlarına giden glutamaterjik nöronlar hipokampus, amgdala ve korteksten yola çıkar. Glutamaterjik agonistlerin dopaminerjik sinir gövdelerine veya sinir uçlarına uygulanmasının dopamin salınımında artışa yol açtığı gösterilmiş, stimulan uygulamasından sonra görülen striatumdaki nöronların eksitasyonundaki artış inen kortikostriatal glutamaterjik yolaktaki aktivasyona bağlanmıştır. Glutamat antagonistlerin akut olarak uygulanan psikomotor stimulanların davranışsal etkilerini değiştirdikleri ve stimulan nitelikli ilaçların ekstrasellüler eksitator aminoasid düzeylerinde artışa yol açabildikleri bildirilmiştir.

III. Endojen opioidler ve opiyaterjik sistem: SSS'deki opiyaterjik reseptörler aracılığı ile etki oluşturan peptitlere endojen opioid peptitler veya endorfinler adı verilir. Beyindeki opiyaterjik nöronların uyarılması pozitif pekiştiriyi artırır. Morfin ve diğer opioid bağımlılığında opioid maddelerle uyarılmış olan endojen opioid sistemin yetersizliği söz konusudur. Opiyatların bağımlılık yapıcı etkileri hem VTA hem de nükleus akkumbens üzerindeki etkileri ile doğrudan ilişkilidir. Lokus seruleus opiatların akut etkilerine oldukça duyarlıdır. Opiyatlar lokus seruleus aktivasyonunun baskılanmasına yol açar. Aynı şekilde, opiyat yoksunluk sendromu esnasında lokus seruleus aktivasyonunda yüksek bir artış gözlenmiştir. Bir -2 presinaptik reseptör agonisti olan klonidin lokus seruleus aktivasyonunu baskılar ve opioid yoksunluk sendromu belirtilerini tedavi etmek için kullanılır. Opiyatların pozitif pekiştirici etkileri dopaminerjik nöronların aktivasyonu ile gerçekleşir. Stimulanlarda olduğu gibi, parenteral opiyat uygulaması da nükleus akkumbensde ekstrasellüler dopamin artışına yol açar. VTA ve nükleus akkumbensdeki  $\mu$ -reseptörlerinin aktivasyonu opiyatların dopaminerjik nöronlarını uyarır. Opioid peptitler ile birlikte serotonin, dopamin ve GABA'nın alkol bağımlılığında rol aldığı gösteren birçok kanıt bulunmaktadır. Alkolün self stimülasyonu morfin uygulanması ile artar. Narkotik antagonistler alkol tüketim davranışı üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir. Yapılan deneysel çalışmalarda, narkotik antagonist bir ilaç olan naltrekson, alkol bağımlılığı olanlarda denenmiş ve bu ilacın alkol relapsını önleyici etkisi olduğu bulunmuştur.

IV. Serotonin ve serotonerjik sistem: Serotonin beyinde nörotransmitter ve nöromodülatör görevi yapan bir monoamindir. Beyinde raphe sistemi içinde yer alır. Serotonerjik sistemin normal davranış kalıbının sürdürülmesinde önemli rolü vardır. 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri, dopaminerjik etkinliğin modülasyonunda rol oynarlar. Serotonerjik sistem, mezo-kortiko-limbik dopaminerjik sistem ve nigro-striatal dopaminerjik sistem ile önemli etkileşimler gösterir. BOS'daki düşük 5-HIAA alkolizm için yüksek riskleri bulunan impulsif bir grup kişide de gösterilmiştir. Özellikle striatumda gerek kronik alkol alımı esnasında gerekse alkol yoksunluğunun ilk 6 saatlik erken döneminde serotonin düzeylerinde anlamlı ölçüde azalmalar gözlenmiştir. Striatum özellikle alkolün dopaminerjik sistemle etkileşmesi bakımından önemli bir anatomik bölgedir.

V. GABA ve GABAerjik sistem: GABA beyin ana inhibitör nöromodiyatördür. GABA etkinliğini artıran ilaçlar sedatif, anksiyolitik ve antikonvülsan olarak kullanılırlar. GABA-B antagonistleri yoksunluk sendromuna bağlı konvülsiyonları azaltır.

Çünkü GABA-B reseptörleri GABAerjik otoreseptörler olduklarından GABA'nın sinir ucundan salınımını inhibe ederler. Çoğunluğu ara nöron olan GABAerjik nöronlar diğer sistemlerdeki nöronları kontrol etmek suretiyle inhibisyon yaparlar. Örneğin, nigro-striatal yolda dopaminerjik nöronlarla sinaps yaparak dopaminerjik sistemi inhibe ederler. Yapılan in vitro çalışmalarda, alkolün, iyon kanalları boyunca klor akışını artırdığı görülmüştür.

VI. Noradrenalin ve noradrenerjik sistem: Noradrenalin içeren nöronların büyük bir çoğunluğu SSS'de lokus seruleusda lokalize olmuştur. Noradrenalinin alkol ve morfin başta olmak üzere birçok maddeye bağlı yoksunluk sendromu sırasında ortaya çıkan sempatik hiperaktiviteden sorumludur. Bağımlılık yapıcı maddelerin belli bir süre kullanımı sonucu lokus seruleus gibi önemli noradrenerjik yapılarda adaptasyon oluşur. Bağımlılık yapan maddenin ani olarak kesilmesi ile hiperaktivite ve ajitasyon gibi kesilme semptomlarının ortaya çıkmasında bu adaptasyonun rolünün olması kuvvetle muhtemeldir. Santral presinaptik -2 adrenerjik reseptörler presinaptik nöronlardaki noradrenerjik salınımı inhibe eden otoreseptörlerdir. Bu reseptörlerde gelişen bir duyarılılaşmanın alkol yoksunluk sendromunun ajitasyon, hiperaktivite ve hipereksitabilite gibi semptomlarından sorumlu olabileceğini düşündüren birçok bulgu vardır.

VII. Nitrik oksit ve santral nitrenerjik sistem: Son zamanlarda santral nitrenerjik sistemin morfin ve alkol bağımlılığında rolü olabileceğine ilişkin bazı veriler elde edilmiştir. Nitrik oksit (NO) sentezini katalizleyen NO sentaz (NOS) enzimini inhibe eden ilaçları deney hayvanlarında oluşturulan morfin ve alkol yoksunluk sendromunda ortaya çıkan semptomların şiddetini azaltmışlardır. Amfetamin gibi psikostimulanlarla indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi bloke etmişlerdir. Etanol ile opioidlere fiziksel bağımlılık gelişiminde NO'nun glutamaterjik sistem ile etkileşmesinin söz konusu olduğu ve bu etkileşmeye ikinci ulak cGMP'nin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle alkol ve opioid bağımlılığı üzerine gerçekleştirilen bazı çalışmanın sonuçları santral eksitatör aminoasiderjik sistemin stimülasyonunun yoksunluk sendromunun belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Glutamat ve NO, bağımlılığın oluşumundan çok yoksunluk sendromu belirtileri ile ilişkili gibi görünmektedir. Yoksunluk sendromu esnasında karşılaşılan istenmeyen belirtilerin çoğu bu sistemlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Gerek glutamat antagonistleri gerekse NOS inhibitörleri deney hayvanlarında alkol ve morfin yoksunluk sendromu esnasında gözlenen, yoksunluk sendromu belirtilerini tedavi edici etkilere sahiptir.

VIII. Kanabinoid sistem: Beyinde kanabinoidlerle ilgili en önemli reseptör CB1'dir. Bu reseptörler beyinde yaygın olarak yer almaktadır. Ventral tegmental alanda (VTA) ve nükleus akkumbensde önemli miktarlarda CB1 reseptörü bulunmaktadır. Ayrıca bu bölgede CB1 reseptörlerinin dopaminerjik hücrelerin terminal ya da hücre gövdelerinde bulunmadığı da bilinmektedir.  $\Delta$ 9-THC ya da diğer kanabinoid agonistleri, nükleus akkumbensde dopamin salınımını artırmaktadır. Ancak bu etki, nükleus akkumbensin yalnızca kabuk alanları ile sınırlı görünmektedir. Aynı zamanda VTA'da bulunan dopaminerjik nöronlarda GABA-A reseptör aktivasyonu ile ortaya çıkarılan inhibitör postsinaptik akımların, kanabinoid reseptör agonistleriyle azaltıldığı gösterilmiştir. Bu verileri ve CB1 reseptörlerinin bu bölgede dağılımını göz önünde bulunduran araştırmacılar, bu etkinin, endokanabinoidlerle GABA arasındaki etkileşimin bir ürünü olduğu sonucuna varmışlardır. Tıpkı opiyatlar gibi, VTA'dan giden GABA-erjik hücre terminalerinde bulunan CB1 reseptörlerinin aktivasyonu, GABA salınımını azaltıp, nükleus akkumbensde dopaminerjik nöral aktiviteyi ve dolayısıyla dopamin salınımını artırmaktadır. Kanabinoidlerin mezolimbik dopamin sisteminde opioidlere benzer bir etkiye yol açması, aynı zamanda bu iki türden maddenin ödüllendiriciliklerini ölçen çalışmalarda gözlenen sinerjik ilişkiyi de açıklamaktadır. Bulgular, kanabinoid reseptörü blokörlerinin, opiyat bağımlılığı tedavisinde yeni yaklaşımlara olanak sağlayabileceğini göstermektedir.

## Sonuç

Madde bağımlılığı ve ilişkili ruhsal hastalıkların modern dünyada giderek artan bir sorun haline geldiği söylenebilir. Bu durum bir taraftan uyuşturucu madde üreten yasadışı odakların iştahını kabartırken diğer taraftan bilim adamlarının tedavi arayışlarını kamçulamaktadır. Bilimsel gelişmelerin gayrimeşru girişimler kadar hızlı ilerlemediği göz önüne alındığında önleyici faaliyetlerin öneminin ön plana çıktığını söyleyebiliriz.

## Kaynaklar

Dr. Esra Sağlam, Dr. Tayfun İ. Uzbay, Dr. Mansur Beyazyürek. Madde Bağımlılığının Psikofarmakolojik Özellikleri. Bağımlılık Dergisi 2003; 4: 81-87

George F. Koob, Michel Le Moal. Neurobiology Of Addiction Elsevier, London, 2006.

Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı. Editörler: Prof. Dr. Zehra Arıkan, Doç. Dr. Nesrin Dilbaz. T.C. Sağlık Bakanlığı, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2010.

Tevfik Alıcı1, İ. Tayfun Uzbay. Kanabinoidler: Ödüllendirici ve Bağımlılık Yapıcı Etkilerinin Nörobijolojisi ve Nöropsikofarmakolojisi Üzerine Bir Gözden Geçirme. Bağımlılık Dergisi 2006; 7: 140-149