

**Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi,

**BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER VE ÖZELLİKLERİ****Bağımlılık Tipleri**

Bağımlılık yapan maddelerin farmakolojik profili, bağımlılığa eşlik eden psikolojik ve fiziksel bağımlılığın nitelikleri ve çeşitli yönleri, kötüye kullanım ve bağımlılığın yol açtığı kişisel, toplumsal ve halk sağlığı ile ilgili zararların boyutu, bağımlılık yapan madde grupları arasında değişiklik gösterir. Bu farklılıklara dayanarak Dünya Sağlık Örgütü'nün İlaç Bağımlılığı Uzman Kurulu Tablo 1'de verilen bağımlılık tiplerini tanımlamıştır.<sup>1</sup>

Tablo 1- Dünya Sağlık Örgütü'nün Tanımladığı Bağımlılık Tipleri

- 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

16

Madde bağımlılarının kullandıkları bazı "sokak ilaçları" birden fazla ve farklı farmakolojik gruptan ilaç içerirler; örneğin heroin yerine kullanılan ve daha ucuza satılan kodein ile glutetimid ve pentazosin ile tripelenamin kombinasyonları veya heroin ile kokain kombinasyonu gibi. Ayrıca bazı bağımlılar duruma göre başka gruptan bir ilacı da kötüye kullanırlar (amfetamin bağımlılarının arada, fakat oldukça düzenli bir şekilde barbitürat kullanmaları gibi). Bu nedenlerle bazı kimselerde sadece bir gruptaki ilaca değil, fakat aynı zamanda diğer gruptaki ilaca da bağımlılık bulunabilir. Buna multipl veya çok yönlü bağımlılık da denebilir.<sup>1</sup>

Dünya Sağlık Örgütü'nün listesi bağımlılık yapan maddeleri özellikle yoksunluk sendromunda ortaya çıkan belirtilerin farklılığı, bağımlılığın oluşma hızı ve şiddeti gibi parametrelerdeki farklılıklar yönünden sınıflamaktadır. Dikkate alınması gereken en önemli noktalardan biri bu listenin tüm bağımlılık yapıcı maddeleri içermemesidir. Bağımlılık özellikleri ve yoksunluk belirtilerindeki benzerlikler yönünden listede yer almayan benzodiazepinler belki alkol tipi bağımlılık altında değerlendirilebilir. Ancak psikostimülan özellikleri ön planda olan amfetamin, kokain ve nikotinin (tütün) farklı alt başlıklar altında sıralanması sınıflandırma ve değerlendirmede bilimsel yetersizliğe neden olmaktadır. Öte yandan kafein gibi bağımlılık yapan başka maddelerin de listede yer almaması kapsamını daraltmaktadır. Son zamanlarda, bilim çevrelerinde giderek kafeinin bağımlılık yapıcı bir madde olduğu ve kafein tipi bağımlılığın da bulunduğu şeklinde ortak bir görüş oluşmuştur.

Bağımlılık yapan maddeleri belli alt başlıklar halinde kategorize etmek bilimsel araştırmalar çerçevesinde doğru bir yaklaşım olabilir. Çeşitli bağımlılık yapan maddelerin oluşturduğu bağımlılık özelliklerinin moleküler veya davranışsal düzeyde incelenmesi madde bağımlılığın altında yatan etki düzeneklerinin anlaşılmasına veya yeni tedavi geliştirme stratejilerine kuşkusuz önemli ölçüde yardımcı olur. Ancak, kısıtlı bilimsel verilere dayanarak bağımlılık yapan maddeleri şiddetlerine göre sınıflandırmak ve bunu yaparken bazı bağımlılık tiplerini diğerlerinden daha tehlikesiz göstermek sadece yeni bağımlılar oluşumunu teşvik edebilecek hatalı bir yaklaşımdır. Sonuç olarak, madde bağımlılığı ciddi bir beyin hastalığıdır.

Bir kişide herhangi bir maddeye bağımlılık geliştiğinde bunu oluşturan maddenin türü ile tedavinin kolaylığı arasında her zaman doğrudan bir ilişki söz konusu değildir. Burada dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, bağımlılığın oluşma sürecinin nörobiyolojik, genetik, çevresel ve sosyokültürel birçok etkenle ilişkili karmaşık bir durum olmasıdır. Kişilerde bağımlılığa yatkınlığı belirleyen moleküler etki düzenekleri de henüz çok net olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu durumda, bağımlılık yaptığı bilimsel olarak kanıtlanmış herhangi bir maddeyi deneyen bir kişi aynı zamanda önemli bir riski de göze almaktadır.<sup>2</sup> Bu noktada çeşitli bağımlılık yapan madde tiplerini ele alarak madde bağımlılığının değişik tiplerini değerlendirmek yerine, madde bağımlılığını bir bütün olarak ele alıp değerlendirmek daha doğru ve bilimsel bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım hem madde bağımlılığını daha kolay anlamamıza hem de madde bağımlılığı ile mücadelede daha fazla katkı sağlayacaktır.

### Bağımlılık Yapan Maddelerin Sınıflandırılması

Bağımlılık yapan maddeleri yaptıkları bağımlılık tiplerine göre sınıflandırmak doğru olmadığı gibi farmakolojik etki özelliklerinden yola çıkarak belli alt sınıflarda değerlendirmek de güçtür. Amerika Birleşik Devletleri'nde hükümetin listelediği kontrollü ilaçlar "opoidler", "stimülanlar", "sedatif hipnotikler" ve "diğer ilaçlar" alt başlıkları altında değerlendirilmektedir.<sup>3</sup> Bu liste kuşkusuz ilaçları içermektedir. İlaçlar üzerinden bir değerlendirmeye gidildiğinde nikotin ve etanol gibi başka bağımlılık yapan maddeler liste dışı kalabilmektedir. Ya da kullanılış yollarına göre bir değerlendirmeye gidildiğinde inhalasyon yolu ile kötüye kullanılan uçucu solventler alt başlığına yaygın olarak inhalasyon yolu ile kullanılan kokainin eklenip eklenmesi önemli bir tartışma konusudur. Bu nedenle bağımlılık yapan maddeleri ilaçlarda olduğu gibi, kimyasal yapılarına, etki mekanizmalarına, kullanılış yollarına veya farmakolojik başka özelliklerine göre belli alt gruplarda değerlendirmek yerine sınıflandırmanın kapsamını geniş tutarak, farmakolojik etkilerine göre aynı başlık altında değerlendirilebilenlerin yanı sıra bu alt başlıklara çeşitli farklı özellikleri nedeniyle giremeyen tüm bilinen bağımlılık yapan

maddeleri ayrı ayrı listelemek daha doğru bir sınıflandırmaya yardımcı olur (Tablo 2). Böyle bir sınıflandırma belki farmakolog veya kimyager gözlüğü ile konuya yaklaşanlar bakımından çok gerçekçi veya bilimsel görünmüyor olabilir; ancak tüm bağımlılık yapan maddeleri ve grupları bir araya toplama, konu hakkında bilgi sahibi olmak isteyen ve bağımlılık alanında profesyonel araştırmacı olmayanların konuya daha kolay adapte olabilmeleri ve kafalarının karışmaması bakımından daha yararlı olacaktır. Bu sınıflandırmanın bir eksiği belki "diğer" başlığı altında değerlendirilen maddelerin bazılarının farmakolojik veya kimyasal özellikler bakımından listedeki başka gruplarla benzerlikler göstermesi olabilir. Ancak, bunun fazla bir önemi yoktur. Önemli olan ilk bakışta bağımlılık yapan maddelerin tümünün bir listede görülebilmesi ve değerlendirilebilmesidir. "Diğer" başlığı altında yer alanlar genellikle bağımlılık yapma potansiyeli üzerinde halen bilimsel tartışmaların sürdüğü veya alanda diğerlerine göre daha az kullanılan veya tercih edilen maddelerdir.

Tablo 2- Bağımlılık Yapan Maddeler

<p><b>Alkol (Etil Alkol)</b>  <b>Barbitüratlar</b>  <b>Benzodiazepinler</b>  <b>Nikotin içeren tütün ürünleri</b>  <b>Kafein ve metilksantinler</b>  <b>Psikomotor stimülanlar</b>            Kokain, amfetaminler*, kationin (Khat)**  <b>Opioidler</b>            Opium, heroin, morfin, kodein, meperidin, fentanil, levorfanol, pentazosin, tramaol, metadon, l-alfaasetilmethadol (LAAM)  <b>Kannabis ve türevleri</b>  <b>Esrar</b>  <b>Halüsinojenler</b>            Liserjik asit dietil esteri (LSD), psilosibin, liserjik asid amid, dimetiltriptamin, harmin ve harmalin, ibogain, meskalin  <b>Uçucu solventler (inhalanlar)</b>            Toluen, ksilen, benzen, trikloretilen  <b>Diğer</b>            Fensiklidin, ketamin, antikolinerjikler (biperiden), dronabinol</p>
--

\* Amfetaminler alt başlığına ekstazi dahildir.

\*\* Yemen'de yetişen ve yaprakları çiğnenmek suretiyle kötüye kullanılan bir bitki

## Bazı Bağımlılık Yapan Maddelerin Farmakolojik Özellikleri

Aşağıda Tablo 2’de yer alan bazı bağımlılık yapan maddelerden kısaca söz edilmiştir.<sup>1-4-5</sup>

### Opoidler

Morfin, heroin (diasetilmorfin) ve diğer opiooid ilaçların kötüye kullanımı çabuk gelişen bir bağımlılığa neden olur. Morfin bağımlılığının özellikleri şunlardır: Genellikle aşerme derecesinde ilaç özlemi ve dolayısıyla güçlü psişik bağımlılık vardır. Maddeyi bıraktıktan sonra yeniden başlama oranı (relaps=nüks) yüksektir. Fiziksel bağımlılık çabuk başlar, bununla birlikte tolerans gelişir. Kullanma süresi arttıkça gerek fiziksel bağımlılığın derecesi ve gerekse toleransın derecesi paralel olarak artar. 7–10 gün devamlı opiooid uygulanması, ilaç kesildiğinde, hafif fakat farkedilebilir yoksunluk belirtilerine neden olur. İnsanda tek bir terapötik dozda verilen morfinden 6–8 saat sonra verilen morfin antagonisti nalokson’un hafif de olsa yoksunluk belirtilerini tetiklemesine dayanarak morfinin ilk dozundan itibaren fiziksel bağımlılığın başladığı ileri sürülmüştür. Madde temini sorunu olmaksızın uzun süre, düzenli kullanan bağımlılarda günlük doz, normal günlük dozun yaklaşık 125 katına kadar çıkabilir. Opiooidlerin öfori yapıcı (keyif verici) etkisine, sedatif etkisine ve Santral Sinir Sistemi üzerindeki diğer etkilerinin çoğuna karşı tolerans geliştiği halde, az sayıda bazı etkilerine (miyozis ve konstipasyon gibi) tolerans gelişmez.

Morfin ve heroin gibi güçlü opiooidleri kullananlarda daha belirgin olmak üzere, ilacın kesilmesi son dozdan 8–10 saat sonra başlayan akut yoksunluk sendromuna neden olur. Akut dönemden sonra, hipotansiyon, bradikardi, hipotermi, midriyazis ve solunum merkezinin karbon dioksit karşı duyarlılığının azalması gibi nisbeten hafif belirtilerin eşlik ettiği kronik yoksunluk dönemi gelir ve bu dönem 26–30 hafta kadar sürer. Bağımlı olduğu maddeyi veya onun yerini tutabilen bir diğerini temin

edebildiği sürece, kişinin günlük yaşantısını, çalışmasını ve çevre ile olan ilişkilerini normal düzeyde sürdürebilmesi mümkündür. Ancak maddenin düzenli temini çoğu zaman mümkün olmadığından, bağımlılar önemli kişisel ve sosyal sorunlar yaratırlar. Ayrıca heroin gibi sıklıkla intravenöz uygulanan opiooid ilaçları kullananlarda aşırı dozun verilmesi ve aseptik olmayan injeksiyon yapılması, akut zehirlenme ve sistemik infeksiyon sonucu ölüme neden olabilir.

Çeşitli opiooid ilaçların bağımlılık yapma potansiyelleri farklı dereceldedir. Güçlü öfori yapıcı etkisi olan heroin en yüksek bağımlılık yapma potansiyeli gösteren maddedir ve ilaç olarak kullanılması pek çok ülkede yasaklanmıştır. Buna karşılık, bazı opiooidler, örneğin öksürük ilacı olarak kullanılan kodein (metilmorfin) ile benzomorfan türevi sentetik opiooidler bağımlılık potansiyeli nisbeten düşük olan ilaçlardır. Bağımlılar heroini suda çözüp intravenöz injeksiyon ile veya sigara içine katıp ya da tütünün heroin solüsyonu ile ıslatıp kuruttuktan sonra inhalasyon suretiyle ya da toz heroini buruna enfiye şeklinde çekerek kullanırlar. Morfin ve heroin, karaciğerde ilk-geçiş eliminasyonları fazla olduğu için bağımlılar tarafından ağızdan genellikle kullanılmaz; ancak bağımlılar afyonu ağızdan kullanabilirler. İlacın intravenöz verilmesi beyindeki konsantrasyonu, hızlı olarak yüksek bir düzeye çıkardığından, diğer yollardan verilise göre aşırı bir öfori (“rush”, zevkten çatlama) yapar.

### Alkol

Alkoller kimyasal olarak alifatik hidroksil grupları içeren bileşiklerdir. İçki yapımında kullanılan etil alkol kafein ve tütünden sonra dünyada en yaygın kötüye kullanılan psikostimülandır. Etil Alkol (etanol)’ün, cilt antiseptiği şeklinde kullanılması dışında, ilaç olarak fazla bir önemi yoktur. Ancak alkollü içkiler şeklinde alınması nedeniyle, bazı kişilerin ilaçtan da sık kullandıkları bir maddeyi oluşturur. Ayrıca, alkolizm diye de adlandırılan alkol bağımlılığı,

kişi üzerindeki ve çevresindeki komplikasyonları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tıbbi önemi olan diğer alifatik alkoller metanol ve etilenglikol'dür. Ancak bunların keyif verici etkisi yanında, belirgin akut toksik etkileri de vardır ve toksikoloji yönünden önemlidirler.<sup>6</sup>

Alkol vücutta bütün sıvı kompartmanlarına kolayca geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Vücut boşluklarındaki sıvılarda (Beyin omurilik sıvısı ve aköz hüner gibi) alkol konsantrasyonu kandakine yaklaşık olarak eşittir. Plasentadan fetal dolaşıma kolayca geçer. Fötüs kanındaki konsantrasyonu gebe kanındakine eşittir. Alkol yağ dokusunda toplanmaz; yağ/su partiyon oranı 1/30 kadardır. Kadınlarda, vücut yağ oranı daha fazla olduğu için, etil alkolün sanal dağılım hacmi erkeklerdekiden biraz daha azdır. Bu ve diğer bir nedenle aynı miktar alkol alan aynı vücut ağırlığındaki bireylerde kan alkol düzeyi; kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek olur. Ayrıca kadınların vücut ağırlığı genelde erkeklerinkinden daha az olduğundan bu da aynı miktar alkol alan kadın ve erkek arasındaki konsantrasyon farkında rol oynar.

Etil alkol alındığı miktara ve kandaki konsantrasyonuna bağlı olarak santral sinir sisteminde öforiden koma ve ölüme kadar değişen etkilere neden olur (Tablo 3).

Alkol bağımlılığı, diğer bazı ilaç bağımlılığı durumlarında olduğu gibi kendini psikotik belirtilerle gösterir. Alkole fiziksel bağımlılık

gelişmesi genellikle geç olarak ve belirgin derecede tolerans geliştikten sonra olur. Diğer bağımlılık tiplerinden farklı olarak alkol bağımlılığında karaciğer, beyin, myokard ve çizgili kaslarda bozukluklar da gelişir. Bu nedenle alkol bağımlılığı aynı zamanda kronik alkol zehirlenmesidir; alkol bağımlılığı alkolizm diye de adlandırılır. Alkolizm, çeşitli ülkelerde ilaç bağımlılığı ile ilgili en önemli sosyal sorunu oluşturan bağımlılık türüdür.

Alkol bağımlılığı gelişmesinde emosyonel instabilite, kişilik bozuklukları ve sosyokültürel faktörler rol oynar. Alkol bağımlılığına predispozisyonda herediter faktör de önemlidir. Seksen yılı aşkın bir süredir yapılan yüzden fazla inceleme alkoliklerin ana-babalarında, kardeşlerinde veya çocuklarında alkolizmin, genel nüfus içindekinden 3-5 kez daha sık olduğunu göstermiştir. Alkolizme predispozisyon non-Mendeliyen kalıtım kalıbı gösterir. Evlat edinilmiş kişilerde gelişen alkol bağımlılığının onların yanlarında yetişkinleri (adoptif) ana-babanın durumu ile mi yoksa gerçek (biyolojik) ana-babanın durumu ile mi korrelasyon gösterdiği Danimarka, İsveç ve Iowa'da incelenmiş ve çocuklarda ileride gelişen alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığının biyolojik ana-babalarının alkolik olması ile yakın ilişki gösterdiği saptanmıştır. Buna dayanarak alkol bağımlılığının oluşmasında genetik yapının, sosyokültürel faktörlerden daha önemli olabileceği ileri sürülmüştür.

Tablo 3- Kandaki alkol konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan santral etkiler

Kandaki konsantrasyon (mg/100 ml)	Etkiler
50 - 80*	Öfori, hafif motor bozukluklar, zihinsel etkinlikte azalma
80 - 100	Nistagmus, beceri isteyen işlerin yapılmasında aksama, araba sürme yeteneğinin bozulması, EEG'de alfa dalgalarının aktivasyonu.
100 - 200	Emosyonel düzensizlik, motor koordinasyonun ileri derecede bozulması (ataksi, yalpalama), EEG'de alfa dalgaların frekansının azalması, daha sonra yavaş dalga periyodlarının belirlenmesi.
200 - 300	Konfüzyon, geveleyerek konuşma, amnezi.
300 - 400	Stupor ve koma
500 - <	Kesinlikle Ölüm

\*80 mg/100 ml, yaklaşık olarak, 60 ml rakı veya viski veya iki şişe (1000 ml) bira içtikten sonra oluşan konsantrasyonu temsil eder.

Alkoliklerde; alkolle ilgili semptomlar, kalıtım kalıbı ve kişilik yapısı bakımından iki alt-grup ayırt edilmiştir.<sup>7</sup> Bunlar tip 1 ve tip 2 alkolizm diye adlandırılmıştır; ancak bütün alkoliklerin bu iki gruptan birine girdiği anlaşılmamıştır. Bu iki tip uç (ekstrem) alt-grupları temsil ederler ve alkoliklerin geri kalan büyük kısmı bu iki uç arasında yer alırlar. Tip 1 bağımlılık, genellikle 25 yaştan sonra başlar. Kişide devamlı alkol arama (alkolden uzak-duramama) davranışı vardır; alkolik olmaktan suçluluk ve korku duymalarına rağmen içerler; antisosyal değildirler, olaya ve şiddete genellikle neden olmazlar. Kişilik yapıları, “pasif bağımlı” kişilik yapısına uyar (başkalarına duygusal olarak bağımlı, yardım-edici, sempatik, kötümser, düzenli, ayrıntılara dikkat eden, sebatlı ve maceradan hoşlanmayan kimselerdir). Tip 2 alkol bağımlılığı daha çok gençlerde görülür ve genellikle 25 yaştan önce başlar; bu tür bağımlılar alkolden uzun süre uzak durabilirler fakat bir kez başladılar mı aşırı miktarda alırlar, alkol almayı kesemezler ve kadahi kaldıramaz duruma gelene kadar içerler (kontrolü-yitirme davranışı). Alkole olan psikik bağımlılıkları, ilk tipin aksine belirgin değildir. İçme krizi esnasında olaya ve şiddete sıklıkla neden olurlar. Alkol kullandıkları için suçluluk veya korku duymazlar. Antisosyal kişilik yapısına sahiptirler; bu yapıdaki kimseler, tip 1’deki “pasif-bağımlı” kişilik yapısı için sayılan niteliklerin tersine sahiptirler; atak (impulsif), düzensiz, çevreye önem vermeyen, soğuk, pervasız, sebatsız ve macera-sever kişilerdir. Tip 2 alkolizmde, genetik predispozisyon, tip 1’dekenden daha belirgindir ve tip 2 hemen hemen yalnız erkeklerde görülür.

Kronik alkol kullananlarla (akşamcılarla), alkolikleri ayırt ettiren başlıca kriterler şunlardır:

- a) Alkolik alkolü kontrolsüz bir şekilde mutad yer, zaman ve vesileler dışında da kullanır.
- b) Kronik alkol kullanan aldığı alkolün günlük uğraşlarını etkilemesinden çekinecek kadar bilinçlidir; alkolik ise günlük uğraşlarının alkol alımını etkilemesinden çekinecek kadar bilinçsizdir.

c) Alkolikte alkollü içki sağlama bir takıntı halindedir ve alkolsüz kalma dayanılmaz bir korku derecesindedir.

d) Alkolik, alkolün sağlığını, çevresi ile ilişkilerini, çalışma yaşamını, ailesine karşı görevlerini ve ekonomik durumunu bozduğuna umursamayacak kadar tutkunluk içindedir; bunları bilmesine karşın içer.

Alkolik aşağıdaki dört nedenden dolayı tıbbi sorun oluşturur:

- a) Kronik toksik belirtiler.
- b) Akut alkol intoksikasyonu.
- c) Alkol yoksunluğu sendromu, (sadece içki bulamama sonucu değil, fakat hastaneye yatma ve benzeri elverişsiz durumlarda alkol alamama sonucu da olur).
- d) Alkol etkisi altında kaza yapma (trafik kazaları gibi) ve kazaya maruz kalma riskinin artması.

### Barbitüratlar ve Benzodiazepinler:

Barbitüratlar ve diğer hipnosedatif ilaçların (örneğin benzodiazepinler, meprobamat ve kloral gibi) kullanılması sonucu meydana gelir. Barbitüratlardan bağımlılık yapma potansiyeli yüksek olanlar kısa ve orta etki süreli olanlardır (pentobarbital ve sekobarbital gibi); uzun etki süreli olanların (fenobarbital gibi) bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Benzodiazepinlerin de kısa etkili olanları, uzun etkili olanlarına göre genellikle daha yüksek bağımlılık yapma potansiyeline sahiptirler. Bütün bu ilaçların öfori yapıcı ve sedatif etkilerine karşı tolerans oluştuğu halde, diğer santral etkilerine karşı oluşmaz; bu nedenle, alkol bağımlılığında olduğu gibi, kişide bilinç bulanıklığı, motor inkoordinasyon, usa vurma bozukluğu ve diğer mental bozukluklar mevcuttur. Bu durum, kişinin görevini yapmasını, çevreye uyumunu ve yükümlülüklerini yerine getirmesini engeller. Solunum merkezini deprese edici etkiye karşı da tolerans gelişmez; bu ilaçlar aşırı dozda kullanıldıklarında veya fazla miktarda

alkolle birlikte alındıklarında solunumu durdurarak öldürürler. Barbitürat toleransı alkole olan toleranstan daha fazla, fakat morfine olan toleranstan daha az derecededir. Bağımlı, barbitüratın mutad dozunun en fazla 10–15 katına dayanabilir. Tolerans tam değildir. Diğer hipnosedatif ilaçlara alkole, ve genel anezteziklere karşı çapraz tolerans vardır.

Benzodiazepinler, barbitüratlara ve diğer hipnosedatif ilaçlara göre, günümüzde daha sık kullanılan ilaçlardır. Bunların çeşitli üyelerinin (diazepam, klordiazepoksid, klonazepam, nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, oksazepam, bromazepam vd.) bağımlılık oluşturduğu saptanmıştır. Bunlardan bağımlılık oluşturma yönünden en fazla incelenen, aynı zamanda en fazla kullanılan benzodiazepin olan diazepamdır. Deney hayvanlarında ve insanlarda yapılan incelemeler, diazepamın pozitif pekiştiri yapma gücünün pentobarbital, sekobarbital, amobarbital, alkol ve kokaininkinden daha düşük olduğunu göstermiştir. Bazı incelemelerde diazepamın anksiyeteli deneklere plasebodan daha fazla zevk vermediği ve ona tercih edilmediği bulunmuştur. Öte yandan, flunitrazepam keyif artırıcı etkinliği yüksek olan ve kötüye kullanılma potansiyeli fazla olan bir benzodiazepindir. Uzun süre günde 60–120 mg gibi yüksek dozlarda diazepam kullananlarda belirgin bir fiziksel bağımlılık meydana geldiği görülmüştür.

### Tütün ve nikotin:

Sigara tarzında veya başka şekillerde tütün dumanının inhalasyonu zamanla bağımlılık oluşturur. Tütün bağımlılığında en önemli etken nikotindir. Nikotin Santral Sinir Sistemi'nde nöronların nikotinik nitelikteki kolinerjik reseptörlerini uyarmak suretiyle etkilerini oluşturur. Bu tip reseptörlerin sıçan beyinde yaygın olarak bulunduğu radyoimmünoassey yöntemi ile gösterilmiştir. Tütün dumanı içinde alınan nikotinin en belirgin etkisi psikostimülasyondur. EEG'de uyancı artırır, omurilikte Rensaw inhibisyonunu artırarak çizgili kasları gevşetir. Nikotin etkisi altında salıverilen  $\beta$ -endorfinin

tütün tipi bağımlılığa katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Tütün içenlerde nikotinin bazı etkilerine (bulantı, kusma ve başdönmesi gibi) tolerans gelişir. Bağımlılık oluşumu nisbeten geç olur ve günlük sigara tüketimi ile paralellik gösterir. Her sigara içen tütün bağımlısı değildir. Sık bir şekilde, elverişli olmayan durumlarda bile içmek, sağlığını bozduğunu gördüğü ve bildiği halde içmekte devam etmek ve sabahleyin yataktan kalktığında ilk iş olarak sigaraya sarılmak gibi belirtiler bağımlılığı yansıtır.

### Kokain:

Kokain bir alkaloiddir ve Güney Amerika'da And dağlarında yetişen Erytroxylon Coca bitkisinin yapraklarından elde edilir. Kokain psikostimülan özellikte bir maddedir. Öfori yapar, efora, yorgunluğa, soğuğa, açlığa ve uykusuzluğa karşı dayanıklılığı artırır. Kokainin bu etkilerinin şiddeti ve bağımlılık oluşturma potansiyeli verilmiş yoluna göre değişkenlik sergiler. Tuz şeklindeki kokain enfiye şeklinde intranasal yoldan alındığında veya Koka yaprakları çiğnendiğinde etkiler daha hafif ve bağımlılık oluşturma potansiyeli daha düşüktür. Tuz şeklindeki kokain solüsyonunun intravenöz yoldan injekte edilmesi "zevkten çatlama" (rush) düzeyinde öfori oluşturur. Bu şekilde kokain kullananlarda keyiflenmenin seksüel orgazm düzeyinde gerçekleştiği gözlenmiştir. Sigara içinde veya toz maddeyi ısıtarak buharının inhale edilmesi şeklinde alınan kokain de intravenöz yoldan alınan kadar kısa sürede ortaya çıkan şiddetli öforiye neden olur.

Kokain bu etkilerini santral sinir sisteminde dopaminerjik etkinliği artırarak oluşturur. Glutamaterjik sistemin ve özellikle NMDA reseptörlerinin de kokainin lokomotor stimülan etkilerinin oluşmasında katkısı olduğuna işaret eden deneysel veriler mevcuttur. İntravenöz yoldan veya inhalasyon yoluyla alınan kokainin bağımlılık yapma potansiyeli diğer yollara göre daha yüksektir. İntranasal olarak alınan kokain geç ortaya çıkan ve yaklaşık 1 saat civarında en yüksek düzeye ulaşan şiddetli bir keyif artışına (high) neden olur. Baz kokain kullananlarda

bağımlılık çok daha çabuk ve güçlü bir şekilde gelişir. Tuz kokain ısıtıldığında parçalandığı için inhalasyon yolu ile kullanımı uygun değildir.

Kokain karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğrar. Bu nedenle oral yoldan alındığında biyoyararlanımı son derece düşüktür ve etkisizdir.

### Amfetamin ve Türevleri:

Amfetaminler (D-amfetamin, metilamfetamin, metilfenidat, fenmetrazin, fendimetrazin, amfepramon, fenetilin vb.) santral sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri indirekt biçimde etkileyerek öfori yapan, uykusuzluğa, yorgunluk ve açlığa karşı dayanıklılığı artıran ve iştahı azaltan psikostimülan ilaçlardır. Bağımlılar ilacı ağızdan ve bazen i.v. injeksiyon suretiyle kullanılırlar. Amfetaminler ve kokain, psikostimülan etkilerini, beyinde dopaminerjik mezolimbik ve mezokortikal yolların hedef nöronlar üzerindeki etkinliğini artırarak yapmaları, davranışsal etkilerinin kalitatif yönden hemen hemen aynı olması ve yaptıkları bağımlılığın ortak özellikler göstermesi bakımından birbirine benzerler. Nasıl bazı kaynaklarda alkol ve babetürat tipi bağımlılık tek bir tip olarak kabul ediliyorsa, kokain ve amfetamin tipi bağımlılık da psikostimülan madde bağımlılığı adı altında aynı şekilde birleştirilebilir. İleride değinilen Khat bağımlılığı da bu başlık altına sokulabilir. Kokain ile amfetaminler arasındaki önemli bir fark, vücutta yıkım hızları ve stimülan etkilerinin devam süresi bakımındandır; yapıcı birbirine benzemezler. Amfetamin'in yarılanma ömrü ve yaptığı öforinin devam süresi 4–8 kez daha uzundur. Dopaminerjik sinaplarda dopaminerjik aşırımı güçlendirmelerinin mekanizması da farklıdır. Şöyle ki, kokain esas olarak, presinaptik dopaminerjik uçta dopamin geri-alımı (re-uptake) yapan membran transporter'ini (taşıyıcı) selektif olarak inhibe eder. Amfetaminler ise esas olarak, sinir ucundan dopamin saliverilmesini artırır ve ayrıca, saliverilen dopamin ile transporter'e karşı yarışmaya girerek onun geri alımını farklı bir şekilde ve daha az inhibe ederler.

Amfetaminlerin ağızdan veya injeksiyonla normal dozda alınması, başlangıçtaki haftalar veya aylar zarfında çeşitli etkenlerin verdiği zevki artırır ve huzur duygusu verir. Anksiyeteyi ve sosyal inhibisyonları azaltır, enerjyi, dikkati, kendine güveni, seksüaliteyi ve kişiler arası etkileşimin yarattığı heyecanları artırır. Seksüel orgazmı geciktirir ve şiddetlendirebilir; ancak kronik amfetamin kullanılması zamanla libidoyu ve seksüel performansını tam olarak inhibe eder. Uykusuzluk yapar ve iştahı azaltır. Kişiye büyüklük duygusu verir; onu agresif yapabilir. Amfetaminler başlangıçta genellikle ağızdan kötüye kullanılırlar. Daha sonra bazı kimseler intravenöz yoldan kötüye kullanmaya başlayabilirler. İntravenöz verilmesi şiddetli öfori yapar; bu şekilde verilen amfetaminlerin pekiştirici etkisi ve toksisitesi oral vermeye göre daha fazladır. Sürekli ve sık kullanılırsa aylar süren başlangıç dönemini psikoz belirtilerinin ağır bastığı ikinci dönem izler.

### Metilfenidat bağımlılık yapar mı?

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DHEB) geçtiğimiz yüzyılın son döneminde nöropsikiyatrik hastalıklar arasında giderek önemi artan, sıklıkla okul çağı çocuklarında görülen ve özellikle akademik başarısızlıkla karakterize bir hastalıktır. Hastalığın tedavisi amacıyla en sık kullanılan ve tedavide en anlamlı başarı elde edildiği düşünülen ilaç ise bir amfetamin türevi olan metilfenidattir. 1990-1993 yılları arasında DHEB tanısı alan çocuk sayısı 1.6 milyondan 4.2 milyona çıkarken bunlardan %90'ının tedavisinde metilfenidat tercih edilmiştir.<sup>8</sup> 1996 yılında metilfenidat 10 milyondan fazla reçetelenmiştir. Bu durumun DHEB'deki artışın yanı sıra DHEB tedavisinde metilfenidatın başarısı ile ilişkili olup olmadığı ise tartışmalıdır.<sup>9</sup> Bazı bilim insanlarına göre DEHB mutlaka ilaçla tedavi edilmesi gereken tedavi edilmediği takdirde akademik başarısızlığın kaçınılmaz olduğu, tedavi edilmeyen çocuklarda ileride madde bağımlılığı başta olmak üzere çeşitli kişilik bozukluklarına ve suç işleme potansiyellerinde artışa neden olabilecek ciddi

bir hastalıktır. Buna karşın aksi durumu savunanlar da az değildir. Karşı görüş DEHB'nun fazla abartılan suni bir hastalık olduğunu, teşhis amaçlı kullanılan testlerin ve yöntemlerin yetersiz olduğunu, bir çok kişinin gereksiz yere bu teşhisi aldığı ve gereksiz yere ilaç kullandığını, böyle bir hastalık olsa bile bunun ilaçsız yöntemlerle de tedavi edilebileceğini ve asıl metilfenidatın kullanılmasının bağımlılık riskini artırdığını savunmaktadır.<sup>10</sup> Nitekim, metilfenidat kokain gibi dopamin taşıyıcı sistemi bloke ederek dopaminerjik etkinliği artırır ve deney hayvanlarında kendine-verme (self-administration) özelliği vardır.<sup>11,12</sup> Diğer psikostimülanlar gibi heroinle birlikte kötüye kullanımı da vardır.<sup>13</sup>

Farmakolojik açıdan bakıldığında ve düz mantıkla değerlendirildiğinde metilfenidat amfetamin türevi bir psikostimülandır ve kullanılanlarda bağımlılık yapma riski vardır. Gerçi metilfenidatın normal insanların aksine DEHB olanlarda bağımlılık yapmadığı gibi yaygın ve kabul gören bir düşünce olmakla beraber bunun bilimsel bir temele oturtulması şimdilik güçtür. Kesin konuşabilmek için yayınlanmış ve yeterli sayıda denek içeren kontrollü çalışmaların sonuçlarına gereksinim duyulmaktadır. Toplumda DEHB bozukluğunun neden bu kadar artan bir trend izlediği, eskiden de bu kadar yaygın olup olmadığı, yaygınlaşmasının nedeni bugüne özgü ise hangi koşulların buna zemin hazırladığı, teşhis amaçlı testlerin ne kadar sağlıklı olduğu ve mevcut eğitim sisteminin hastalığa katkısı gibi durumların sadece psikiyatrik değil, psikolojik, sosyolojik, sosyo-ekonomik ve felsefi yönlerden de ciddi bir şekilde sorgulanmasına gereksinim vardır.<sup>14</sup>

### Halüsinojenler:

LSD ve benzerleri psikoza taklit eden bazı etkiler oluşturduğundan bu grup maddelere psikomimetik maddeler adı da verilir. LSD ergot alkaloidlerinden elde edilen liserjik asidin di-etilamid türevi olan yarı-sentetik bir maddedir.

100 µg ve üzeri dozlarda oral yoldan alındığında halüsinasyonlar, zaman algılama yeteneğinde bozulma, görme bozukluğu, düşünme güçlüğü ve yüksek dozlarda akut panik reaksiyonu gibi psikik ve sempatik hiperaktivite belirtileri ile karakterize bir psikotik sendrom oluşturur.

Meskalin, fensiklidin ve skopolamin, benzotropin, triheksifenidril ve biperiden gibi antikolinergik etkili ilaçlar da halüsinojen benzeri özellikleri sergileyen doza ve kullanım süresine bağımlı olarak değişik şiddette bağımlılık oluşturabilirler. Bunlardan en fazla kötüye kullanılan madde fensiklidindir. Fensiklidin belli bir süre kullanıldığında LSD'den daha şiddetli bir düşünce bozukluğuna ve şizofreni benzeri psikotik bir tabloya neden olur.

Doğu ve batı bloku arasında soğuk savaşın giderek şiddetlendiği 1950-1970 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde ve bazı Avrupa ülkelerinde LSD başta olmak üzere bir çok hallüsinojen madde karşı grubun sınırlarını açığa çıkarmak için "beyin yıkama" amacıyla da kullanılmıştır. Günümüzde de karşılıklı casusluk olaylarında bu tür maddelerden yararlanıldığına dair gözlemler bulunmaktadır. Bununla beraber LSD ve benzerlerinin düşünce ve duygu bozukluğuna yol açması nedeniyle onun aracılığı ile elde edilen bilgilerin doğruluğu tartışmalı olduğu gibi, bu maddelerin bu amaçla kullanılması hekimlik etiği ve bilimsel etik bakımından tartışılabilir bir konudur.

### Esrar:

Esrar Cannabis sativa var. indica (hint keneviri) bitkisinin çiçeklerinden ve yapraklarından elde edilir. Etkili maddesi Δ-9-tetrahidrokanabinol (THC)'dür. Esrar ve THC belirli psikotrop etkilere sahip olmakla beraber halen mevcut psikotrop ilaç gruplarından biri içinde değerlendirmek güçtür. En önemli etkileri uyuşukluk, sedasyon ve ruhsal gevşeme, öfori ve bazen önüne geçilemeyen bir gülme krizine neden olması,



alkol gibi ruhsal inhibisyonu kaldırması, zaman ve mekan algısını ve kısa süreli belleği bozması, dikkat gerektiren işlerin (otomobil kullanmak gibi) yapılmasını bozması, zihinsel konsantrasyonu zorlaştırması, rüya hali oluşturması ve analjezi yapmasıdır. Kalp hızını belirgin ölçüde artırır. Taşikardi nedeniyle miyokardın oksijen tüketimini de artırır. Ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı olarak baş dönmesi yapar. Konjonktiva damarlarını genişleterek yaptığı göz kızarması esrar kullananlarda sık görülür. THC'nin bu etkileri beyinde kendine özgü kanabinoid reseptörlerine bağlanarak oluşturduğu yolunda güçlü deneysel kanıtlar elde edilmiştir.

Yüksek dozda alınan THC halüsinasyonlar, delüzyonlar, paranoid düşünce ve panik reaksiyonlarla karakterize bir psikotik tabloya neden olabilir. Bununla beraber THC'nin terapötik penceresi oldukça geniştir ve aşırı doza bağlı ölüm çok nadir görülen bir durumdur.

THC lipofilik bir maddedir ve karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilir. Bu nedenle ağız yolundan alınan THC'nin biyoyararlanımı %4-12 arasında değişmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü 30 saat kadardır ve yağ dokusunda birikme özelliğine sahiptir. Karaciğerde aktif metaboliti olan 11-hidroksi-THC'ye ve bazı inaktif metabolitlere dönüşür. Metabolitleri idrarla ve kısmen safra ile atılır.

Esrar ağız yolundan veya sigara içinde inhalasyon yoluyla alınır. Ağız yolundan alındığında etkisi 3-4 saatte belirgin hale gelirken, inhalasyon yoluyla etkisi hemen başlar.

#### Uçucu solventler:

Eter ve kloroform gibi genel anestezikler, benzol, benzin, yapıştırıcıların içinde bulunan toluen ve boyacılıkta kullanılan tiner (% 90 oranında toluen içerir) uçucu solventler olarak kötüye kullanılan belli başlı maddelerdir. Bunların bilinç kaybına yol açmayacak ölçüde inhale edilmesi alkol etkilerine benzeyen bir

öfori ve gevşemeye neden olur. Bu maddelerin tümü toksik bileşiklerdir. Bu tip bağımlılarda ölüm vakalarına çok sık rastlanır. Ölüm nedeni çoğunlukla solunum depresyonu ve ventriküler aritmilerdir.

#### Khat:

Khat, Yemen ve Doğu Afrika'nın yüksek bölgelerinde yetiştirilen Catha odulis bitkisine verilen yöresel addır. Bu bitkinin uç kısmındaki körpe yapraklar çiğnenmek suretiyle kötüye kullanılır. Taze yaprak halindeki khatın etkili maddesi "katinon" adlı bileşiktir. Katinon amfetamin benzeri etkiler oluşturur.

#### Kafein ve metilksantinler:

Her ne kadar Dünya Sağlık Örgütü'nün listelediği bağımlılık tipleri arasında yer almasa da, kafein tütün ve alkolün yanı sıra en fazla kullanılan yasal bir bağımlılık yapıcı maddedir. İlk kez 1820 yılında Alman kimyager Ferdinand Runge tarafından kahveden izole edilmiştir. Teobromin ve teofilin gibi diğer metilksantinlerin sentezi daha sonraki yıllarda gerçekleşmiştir. Kafein ve diğer metilksantinler kahve, çay, çikolata ve kola gibi içeceklerde bulunur ve bunların aşırı tüketimleri ile karakterize bağımlılık olguları bildirilmiştir. Kafein bağımlılığı özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olmakla beraber sigara ve alkol bağımlılığına göre görülme sıklığı daha düşüktür. Kafein de diğer bağımlılık yapıcı maddelerde olduğu gibi keyif verici, konsantrasyonu artırıcı ve öforizan etkileri nedeni ile kullanılır. Akut etkileri kokain ve amfetamin türevi stimülanlara göre görece daha düşük olmakla beraber doza bağımlılık gösterir. Kafein yüksek dozlarında emniyet aralığı geniş bir madde değildir ve doz aşımına bağlı kafeinden ölüm vakaları bildirilmiştir.<sup>15</sup> İnsanlardaki öldürücü dozu 3-8 g arasında değişir. Bu 30-60 fincan kahveye karşılık gelen bir dozdur.<sup>16</sup>

#### Bağımlılık yapan maddelerin ortak özellikleri

Bağımlılık yapan maddelerin kimyasal yapısının, görünümünün, yetiştirildiği bölgelerin,

üretim, kullanılış ve yakalanış biçimlerinin, yakalanan miktarlarının ve halk arasındaki argo isimlerinin doğrudan bağımlılığa neden olmaları ile ilişkisi yoktur. Dolayısı ile bunların iyi bilinmesinin veya eğitim amaçlı toplantılarda konu edilmesinin madde bağımlılığı ile mücadelede doğru bir bilinç yaratma konusundaki katkıları sınırlıdır. Bazen bu bilgilerin verilmesi gençler arasında kullanıma yönelik merakı artırıcı veya bunları pazarlayarak para kazanmayı düşünen kişilere de yol gösterici olabilir.

Aşağıdaki ortak özellikler maddelerin doğrudan bağımlılık yapması ile ilişkilidir ve herkes tarafından iyi bilinmelidir:<sup>2-4</sup>

### 1. Keyif vericilik:

Yeme içme davranışı gibi yaşamsal ihtiyaçların giderilmesine yönelik davranışlar ve türlerin devamını sağlayan seksüel faaliyetlerde olduğu gibi, bağımlılık yapan maddeler de keyif verici özelliğe sahiptir. Keyif vericilik, maddenin kendini tercih ettirici, koşullandırıcı ve pozitif pekiştiri yapıcı etkilerine en önemli katkı sağlar. Maddelerin keyif verici özellikleri "ödüllendirme" (rewarding) kavramı ile de ifade edilebilir.

Buradaki keyif vericilik yararlı ve keyif veren hobilerle elde edilen keyiften farklı merkezler tarafından idare edilen ve çok daha farklı bir keyif değildir. Taraftarı olduğunuz bir futbol takımının farklı bir galibiyeti, yeteneklerinizin ödüllendirilmesi ve çok sevdiğiniz bir dostunuzla veya arkadaş grubunuzla hoşlandığınız bir faaliyeti birlikte yapmak gibi sıradan günlük olaylarda da beynin aynı merkezi uyarılır. Morfin ve kokain gibi ilk denemede abartılı keyif veren maddelerin bu keyif verici etkilerine de hızla tolerans gelişirken, sanat ve spor gibi yararlı hobilerle elde edilen keyife tolerans gelişmesi söz konusu değildir. Çok basit bir yaklaşım ile Şekil 1'de görülen iki farklı aktiviteyi izleyen iki takımın taraftarlarında belki de bağımlılık yapıcı maddelerden daha şiddetli bir keyif hissi duyumsanmış olmalıdır. Bu özel sayının bir sonraki makalesinde üzerinde durulacağı gibi beyinde bir tane keyif ve

motivasyon merkezi vardır ve keyif alınan tüm durumlarda başka bir merkezin uyarılması söz konusu olamaz. Rus bilimciler keyif merkezini tahrip ederek bağımlılığı tedaviye etmeye çalıştıklarında kişilerin bağımlı oldukları maddeleri kötüye kullanmayı bırakmalarının yanı sıra yaşamın keyif veren hiçbir aktivitesini de hissetmediklerini, sonuçta ağır ve ölümcül bir depresyona girdiklerini gözlediler.

Sonuç olarak bilinmesi gerekli en önemli nokta şudur: Bağımlılık yapan maddeler keyif vericidir. Ancak keyif verici etkilerine hızla tolerans gelişir. Aynı keyfi duymak için dozu artırma zorunluluğu vardır. Doz artışı da hızla fiziksel bağımlılık gelişimine ve yoksunluk krizine giden kısır döngüyü başlatır. Daha önemlisi, bunlarla alınan keyif başka yararlı faaliyetlerle de sağlanabilir.



Şekil 1- Üstteki aktiviteyi izleyen Fenerbahçe taraftarlarında da alttaki aktiviteyi izleyen Galatasaray taraftarlarında da bağımlılık yapan maddelerin aktive ettiği aynı sistem uyarılmıştır.

## 2. Madde arayışı davranışı oluşturma:

Bağımlılık yapıcı maddelerin tümünde belli bir süre kullanımdan sonra madde arayışı davranışı gelişir. Bu durum kullanılan maddeyi aşırma düzeyinde şiddetle arzulama (crawing) ve onu elde etmediği sürece kendini kötü hissetme ile karakterizedir. İlaç arayışı davranışına temel teşkil eden özlemin şiddeti ve oluşma süresi maddenin tipine, kullanılış süresine ve kullanılış yoluna bağlı olarak değişir. Böyle bir özlem etkisi altındaki kişi maddeyi elde etmek için geçerli tüm yasaları ve ahlak kurallarını çığneyebilir ve her yola başvurabilir.

## 3. Tolerans gelişimi:

Bağımlılık yapıcı maddelerin çoğuna kullanım süresi içinde derecesi kullanılan maddeye göre değişen ölçüde tolerans gelişir (Tablo 4). Tolerans gelişimini derecesi morfin gibi bazı ilaçlarda normal dozun 125 misline kadar çıkabilir. Heroinin letal dozu tolerans gelişmemiş erişkinlerde 200-500 mg arasında iken bağımlılar 1800 mg heroini herhangi bir problem oluşmaksızın tolere edebilirler.

Aynı farmakolojik gruptaki maddelerden birine karşı tolerans gelişmişse bu grubun diğer üyelerine karşı da tolerans gelişimi söz konusudur. Buna "çapraz tolerans" denir. Çapraz tolerans ilaç grupları arasında da olabilir; örneğin

alkol, barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi diğer sedatif ve hipnotiklerden birine karşı tolerans gelişmişse diğerlerine karşı da tolerans gelişimi söz konudur.

Tolerans gelişiminin nöronal sistemlerde veya sistemler arasında ve kullanılan maddeye özgü reseptörlerle ilişkili olarak santral sinir sisteminde gelişen adaptif bir cevap olması olasılığı kuvvetli olmakla beraber, halen tolerans gelişiminin etki düzeneği ayrıntılı bir şekilde açıklanamamıştır. Bağımlılık yapan maddelere karşı gelişen tolerans metabolik (dispozisyonel) veya fizyolojik tolerans olmak üzere iki farklı etki düzeneği ile oluşabilir.

Metabolik tolerans vücudun maddeyi metabolize etme yeteneği ile doğrudan ilişkilidir. Bu tip tolerans gelişiminde çok defa maddeyi metabolize eden enzim sisteminin aşırı faaliyeti sonucu alınan maddenin vücuttan atılımı hızlanmıştır. Dozun artırılması ile enzim sistemindeki aktivasyon da paralel şekilde artabilir.

Fizyolojik tolerans "hüresel tolerans" veya "farmakodinamik tolerans" olarak da isimlendirilir. Bu tip tolerans genellikle sürekli alınan bir maddenin bir veya daha fazla farmakolojik etkisini kompanse etmek için vücudun kendini ayarlaması olarak ifade edilebilir. Bu bir çeşit homeostazdır. Bir madde ilk olarak alındığında

Tablo 4- Bağımlılık tipleri ve özellikleri.<sup>2,4</sup>

Bağımlılık Tipi	Fiziksel Bağımlılık	Psişik Bağımlılık	Tolerans
Morfin	++++	+++	++++
Alkol	+++	+++++*	++
Barbitürat	++++	+++++*	+++
Tütün	+++	+++	++
Amfetamin	+	+++++++*	++++
Kokain #	+	+++	0
Esrar	+	+++++	+
Halüsinojen(LSD)	0	++	+++
Uçucu Solvent	+++++*	+++++*	+++
Khat	0	++	0

0: Etki yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli, ++++: Çok şiddetli, \*: Bireysel farklılık sergiler

# Klasik kitaplarda kokainin fiziksel bağımlılık yapmadığı ileri sürülmekle beraber, son zamanlarda belli bir kullanım süresi sonunda ani olarak kesilmesi halinde yoksunluk sendromuna benzer bir tablo ortaya çıkardığı yolunda bazı bulgular vardır.

organizmanın bu madde tarafından etkilenen sistemlerinde bir değişiklik olur. Vücut bir yandan yeni duruma adapte olurken öte yandan homeostaz ile eski dengeyi yeniden kurmaya çalışır. Madde sürekli alındığında ise homeostatik kontrol sistemi giderek dengeyi daha çabuk ve tutarlı sağlamak için daha fazla çalışmaya başlar. Bu durum aynı dozda alınan maddenin etkilerinin giderek azalması anlamına gelir. Fizyolojik tolerans gelişiminde rol oynayan kompensasyon süreçleri bazı maddelerin bazı etkilerine karşı çok hızlı ve etkin bir şekilde harekete geçerken, başka bazı maddelerin bazı etkilerinde bu süreçlerin faaliyete geçmesi zaman alabilir. Bu, neden bazı maddelerin bazı etkilerine diğerlerine göre daha hızlı ve belirgin bir tolerans geliştiğini açıklar.<sup>1</sup>

Tolerans gelişimi nonspesifik veya spesifik nitelikli olabilir. Nonspesifik toleransa genel tolerans adı da verilir. Bu durumda bir maddenin birden fazla etkisine tolerans gelişimi söz konusudur. Sürekli alınan maddenin etkisini kompanse etmek için vücut çeşitli fizyolojik etki düzeneklerini kullanır. Böyle bir tolerans bir fizyolojik sistemde gelişebileceği gibi tek hücre düzeyinde de gelişebilir. Örneğin, alınan madde bir postsinaptik reseptörü bloke ediyor ve bu reseptörü uyaran nörotransmitterin etkisini azaltıyorsa bu noktada organizma hücre seviyesinde iki kompensasyon sistemi kullanarak nörotransmitteri tekrar etkin hale getirmeye çalışır: Bu sistemlerden biri postsinaptik membranda reseptör sayısının artırılması (reseptör up-regülasyonu), diğeri ise presinaptik nörondan daha fazla nörotransmitter salınımı olabilir. Madde etki yerinde oluşan bu değişiklikler metabolik toleranstakine benzer ve bu kompensasyon düzenekleri aktive olduğunda maddenin diğer başka etkileri de aynı ölçüde azalır veya ortadan kalkar.<sup>1</sup>

Spesifik tolerans bir maddenin sadece bir etkisine karşı gelişen toleransdır. Örneğin madde hipotermi yapıyorsa organizma yukarıdaki örnekte olduğu gibi bir veya daha fazla kompanse edici etki düzeneğini harekete geçirebilir.

Söz konusu etki hipotermi ise vücut daha fazla ısı kaybını önlemek için cilt damarlarında kan dolaşımının hızını veya metabolizma hızını uygun şekilde regüle edebilir.

Alkol benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi sedatif-hipnotiklere karşı gelişen toleransın “akut” ve “kronik” tolerans olarak tanımlanan ve zamana bağımlı olarak gelişen iki tipi bulunmaktadır. Akut tolerans ilaç veya madde alındıktan hemen sonra, kronik tolerans ise ilacın veya maddenin sürekli alımı esnasında zaman içinde gelişir. Bu grup maddelerin motor koordinasyonu bozucu etkileri gibi bazı etkilerine akut tolerans gelişirken, aynı sürede antikonvulsan etkileri gibi bazı etkilerine tolerans gelişmeyebilir.

Tolerans gelişiminin derecesi fiziksel veya psikik bağımlılık gelişimi ile bir paralellik göstermeyebilir. Buna en iyi örnek amfetamin ve halüsinojenlerden LSD’dir (Tablo 4). Bağımlılık yapıcı maddelerin bazı etkilerine karşı tolerans gelişirken diğer bazı etkilerine karşı tolerans gelişmeyebilir. Morfinin analjezik etkisine süratle tolerans gelişirken, miyotik etkisine tolerans gelişmemesi, amfetaminlerin yüksek dozlarında görülen paranoid delüzyonlar ve halüsinasyonlara tolerans gelişmemesi, alkolün deney hayvanlarında rotarod performans üzerine etkilerine tolerans gelişirken, akselerod performans üzerine etkilerine tolerans gelişmemesi<sup>17</sup> bu konuda verilebilecek bazı örneklerdir. Morfinin miyozis yapıcı etkisine tolerans gelişmemesi morfin kötüye kullananların saptanmasına yönelik fiziki bir bulgu olarak değerlendirilir.

Bağımlılık yapıcı maddelerden bazılarında karşı gelişen tolerans çevreye ve/veya çevre koşullarına bağlı olabilir. Bu durum deneysel çalışmalarda özellikle morfinin analjezik etkisi üzerinde gösterilmiştir.<sup>18</sup>

#### 4. Duyarlılaşma Gelişimi:

Çoğunlukla farmakolojik etkiye sahip bir maddenin tekrarlayan kullanımı esnasında maddenin bazı etkilerine tolerans gelişir.

Bununla beraber, bazı durumlarda, bir maddenin bir etkisi tekrarlayan kullanımı esnasında artabilir. Bu durum “duyarılılaşma (sensitizasyon)” veya “ters (reverse) tolerans” olarak adlandırılır. Duyarılılaşma toleransın aynadaki görüntüsü gibidir.<sup>19-20</sup>

Duyarılılaşma kavramı toleransa göre oldukça yenidir ve duyarılılaşma ile ilişkili bilinenler tolerans kavramına göre daha sınırlıdır. Duyarılılaşma ile ilişkili bilgilerin çoğu kokain, amfetamin, nikotin, alkol, fensiklidin ve morfin gibi maddelerden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu maddeler düşük dozlarda deney hayvanlarına verildiklerinde lokomotor aktivitede artışa neden olurlar. Deney hayvanına aynı dozun tekrarlayarak verilmesi durumunda lokomotor aktivitede her seferinde giderek artan bir stimülasyon görülür ve bu durum ilacın motor aktiviteyi artırıcı etkisine gelişen duyarılılaşma olarak ifade edilir. İlaçların lokomotor duyarılılaşma oluşturuca etkileri ile bağımlılık oluşturma potansiyelleri arasında bir ilişki bulunduğu kabul edilir.

Tolerans gelişiminde olduğu gibi, bazı maddeler arasında “çapraz duyarılılaşma” söz konusudur. Bu durum özellikle bazı bağımlılık yapıcı maddelerden birine gelişen duyarılılaşmanın diğerine de gelişmiş olması ile karakterizedir. Morfin, kokain ve amfetamin ile amfetamin, kafein ve nikotin arasında çapraz duyarılılaşma olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>21</sup>

Tolerans gelişiminde olduğu gibi duyarılılaşma da koşullanmış türde ve özellikle çevreye bağımlı bir koşullanma ile oluşabilir. Çevreye bağımlı koşullanmış duyarılılaşmanın iki yönü vardır: Birincisi, eğer duyarılılaşma özel bir mekanda ilaç ve/veya maddenin sürekli alınması ile oluşmuşsa, ilaç (madde) bu özel mekan dışında alındığında duyarılılaşma etkileri kısmen veya tamamen ortadan kalkabilir. İkinci olarak, özel bir mekanda maddenin sürekli olarak alımıyla gelişen duyarılılaşmada mekanın kendisi aynen duyarılılık gelişen madde gibi koşullanmış bir uyarı sağlayarak duyarılılaşmaya yardımcı olabilir. Örneğin, bir denek özel bir mekana koşullanarak bir maddeye duyarılılık

gelişmiş ise, aynı mekanda deneye madde dışında etkisiz bir ajan (örneğin, salin) verilse bile maddeye benzer duyarılılaşma belirtileri gözlenebilir.

Duyarılılaşmanın en önemli özelliklerinden biri toleransa göre daha kalıcı olmasıdır. Deney hayvanlarında bazı stimulan maddelere gelen duyarılılaşmanın bir yıl gibi uzun bir süre sonunda bile devam ettiği gözlenmiştir.<sup>16</sup>

Duyarılılaşmanın etki düzeneği ile ilişkili bilinenler sınırlı olmakla beraber limbik sistem ve beyin motivasyon sistemi (özellikle mezolimbik dopaminerjik sistem) bu fenomen ile doğrudan ilişkili görünmektedir. Dopaminerjik sistemin yanısıra santral adenozerjik, nitrezerjik ve glutamaterjik sistemlerin de duyarılılaşma gelişiminde önemli ölçüde katkı sağladığına işaret eden bazı deneysel veriler vardır. İnsanlarda henüz duyarılılaşma çalışması yapılmamıştır. Bununla beraber, kokain ve amfetamin gibi psikostimulanların sürekli kullanımlarında ortaya çıkan psikozlarda bu maddelere gelişen psikomotor duyarılılaşmanın katkısı olduğu düşünülmektedir.

Duyarılılaşma ile ilişkili öngörüler doğru ise buradan çıkarılması gereken en önemli sonuç sigara gibi bazı bağımlılık yapıcı maddeleri bırakanların nasıl olsa bir kere bıraktım tekrar bırakabilirim düşüncesi ile yeniden başlamamalarıdır. Yeniden başlamanın eskisinden daha sık ve etkili bir kullanıma neden olma riski yüksektir. Bir diğer önemli çıkarım ise, aralarındaki çapraz duyarılılaşma olasılığı göz önüne alındığında, sigara ve kafein bağımlılarında ekstazi veya kokain gibi illegal maddelere daha kolay, çabuk ve şiddetli bir bağımlılık gelişebileceğidir.<sup>5</sup>

### 5. Yoksunluk krizi gelişimi:

Fiziksel bağımlılık oluşturma dereceleri ve kullanım süresi ile artan şiddette ve kullanılan maddelerin ani olarak kesilmesine bağlı olarak yoksunluk krizi ortaya çıkar.<sup>24</sup> Yoksunluk krizinin şiddeti kullanım süresi ve gelişen fiziksel bağımlılığın derecesine göre öldürücü olabilir. Yoksunluk krizi belirtileri Tablo 5'te görülmektedir:

Tablo 5- Yoksunluk krizi belirtileri\*

Şiddetli bir madde arayışı (elde etmek için suç işlemeyi göze alacak seviyede)
Artmış kaygı, gerginlik, ajitasyon ve çıldırma hali
Kalp çarpıntısı, kalpte ritim bozuklukları ve hipertansiyon
Bulantı ve kusma
Uyku bozukluğu
Terleme
Esneme nöbetleri
Ciltte tavuk derisi görüntüsü
Göz bebeklerinde genişleme
Şiddetli karın krampları
Sesli veya ışıklı uyarılara aşırı duyarlı olma
Epilepsi nöbetleri
Vücut ısısında aşırı yükselme (hiperpireksi)

\*Bu tabloda bağımlılarda kriz esnasında gözlenen belirtilerden en sık rastlananlar bir araya getirilmiştir. Yoksunluk krizinin belirtileri kullanılan maddeleri tipine göre bazı farklılıklar gösterebilir.

Yoksunluk krizi esnasında bu belirtilerin hepsi görülmeyebilir. Kullanılan maddenin niteliğine ve bağımlılığın derecesine göre bunların biri veya birkaçı değişik şiddetlerde ortaya çıkabilir. Bazen de sadece bir belirti öldürücü şiddette ortaya çıkabilir. Bu belirtiler oldukça acı vericidir ve başlangıçta keyif almak için maddeyi deneyen kişi yoksunluk krizi ortaya çıktıktan sonra bu krizi yaşamamak için madde kullanımına devam etmek zorunda kalır. Yoksunluk krizi madde bağımlılığının sürdürülmesinde tolerans gelişimi ile birlikte en etkili olan faktördür.

Yoksunluk sendromu bağımlı için acı verici ve istenmeyen bir durumdur. Yoksunluk sendromuna girmeme isteği de madde kullanımının sürdürülmesine katkı sağlar. Deney hayvanlarında bazı bağımlılık tiplerinin oluşturularak, maddenin ani olarak kesilmesini izleyerek oluşan yoksunluk sendromunun şiddeti ölçülebilir. Bu amaçla en çok kullanılan modeller morfin, alkol ve nikotin bağımlısı yapılmış rodentlerdir.<sup>22</sup>

Fiziksel bağımlılığa ve dolayısıyla yoksunluk sendromuna neden olan santral sinir sistemi değişikliklerinin neler olduğu tam olarak açıklanamamaktadır. Bu konu ile ilgili bazı teoriler ileri sürülmüş olmakla beraber, bu teoriler daha çok morfin bağımlılığını açıklamaya yöneliktir ve henüz kesin bir şekilde ispatlanamamıştır. Bir görüşe göre kronik olarak bir maddeye maruz kalındığında, santral sinir sisteminde belli bir sinir yolu inhibe olur. Bu durumda madde kullanılmadan önce faal olmayan yedek bazı yollar aktif hale gelirler. Madde kullanımı ani olarak kesildiğinde normal yol yeniden faal hale geçer, fakat yedek yollar da bu esnada aktif olduğundan yoksunluk sendromu belirtileri ortaya çıkar.<sup>1</sup>

Bir başka teoriye göre de fiziksel bağımlılık ve yoksunluk sendromu oluşumundan postsinaptik reseptörlerde zamanla ortaya çıkan süpersensitivite (duyarlılık artışı) sorumludur. Buna göre bağımlılık oluşturan madde belli bir sinir ucunda nöromediyatör salıverilmesini inhibe eder. Sinapsta nöromediyatörün azalması postsinaptik membranda reseptör sayısının artışına neden olur (up regülasyon). Bu adaptasyon geliştikten sonra maddenin ani olarak kesilmesi halinde nöromediyatör eskisi gibi salgılanmaya başlar, ancak postsinaptik düzeyde artan reseptör sayısı ile orantılı bir şekilde daha şiddetli etkiler oluşturur.<sup>1</sup>

Morfin tipi bağımlılığı açıklamak için ileri sürülen bir diğer teoriye göre de opiyaterjik bir sinir yolağının diğer bir yolu inhibe ederek fonksiyonlarını sürdürdüğü varsayılmaktadır. Morfin uzun süre kullanıldığında postsinaptik reseptörlerin aktivasyonu ile bahsedilen inhibitör yol aktif halde tutulur. Morfin ani olarak kesildiğinde ise postsinaptik bölgede ilacın inhibitör etkisi kalkar ve böylece yoksunluk sendromunun eksitatör belirtileri ortaya çıkar.<sup>1</sup>

Son zamanlarda ileri sürülen ve bazı deneysel çalışmalarla morfin bağımlılığı ile ilişkisi olduğu gösterilen bir teoriye göre de bağımlılık yapıcı maddenin uzun süre kullanılması halinde,

santral sinir sisteminde bu maddeye ait reseptörlerle kenetli olan sinyal transdükleme sisteminin etkinliğinin latent olarak arttığı ileri sürülmüştür. Buna göre morfin gibi bir maddenin kronik olarak kullanımı esnasında nöron membranında ilgili reseptörün sürekli olarak aktive edilmesi, reseptörle kenetli ve ondan gelen sinyali transdükleyen efektör makromolekülleri aktive veya inhibe eder ve reseptörde herhangi bir değişiklik oluşturmaksızın efektörün etkinliğinde kontraadaptif tipte değişikliklere neden olur. İlaç alındığı süre içinde latent kalan bu değişiklikler, ilaç kesildiği andan itibaren dominant hale geçerek yoksunluk sendromunun ortaya çıkmasına neden olurlar<sup>1</sup>.

Glutamat beyinin eksitatör nitelikli bir nörotransmitterdir ve NMDA reseptörlerini aktive eder. Morfin ve alkol başta olmak üzere bazı bağımlılık yapıcı maddelerin ani kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkan yoksunluk sendromu esnasında artmış glutamaterjik aktivite ve NMDA reseptörlerinde artmış duyarlılaşma olduğunu ileri süren bazı yayınlar yapılmıştır. Nitekim deney hayvanlarında MK-801 gibi NMDA reseptör antagonistlerinin yoksunluk belirtilerinin şiddetini hafifletmesi bu görüşü desteklemektedir.<sup>23</sup>

Glutamaterjik sistem ile ilişkili olarak ileri sürülen diğer bir görüş te santral nitrik oksid ile glutamat salınımının artırılması ile yoksunluk sendromu arasında bir ilişki olduğu şeklindedir.<sup>24,25</sup> Bu hipotez madde bağımlılığının etki düzeneği ile ilişkili bölümde ayrıntılı olarak irdelenmiştir.

Tolerans gelişimi ile yoksunluk sendromu arasında bir ilişki olduğu düşüncesi yaygın olarak kabul edilmekle birlikte bu iki olay arasında doğrudan bir ilişki kesin bir şekilde ortaya konamamıştır. Bazı maddelerin kötüye kullanılması sırasında etkilerine tolerans gelişirken bu maddenin ani olarak kesilmesi bazı kişilerde yoksunluk belirtilerine neden olmamaktadır. Buna en iyi örnek alkol kötüye kullananlardır. Alkol tekrarlayan dozlarda kullanıldığında özellikle motor fonksiyonlar üzerine etkilerine süratle tolerans gelişmekte ancak alkolün ani olarak kesilmesi herkeste mutlaka veya aynı şiddette alkol yoksunluk

belirtilerine neden olmamaktadır. Tolerans gelişiminin daha fazla madde kullanımını provoke ederek fiziksel bağımlılık gelişimine katkısı olması akla yakın bir düşüncedir. Her bireyde yoksunluk sendromunun ortaya çıkmaması ise özellikle genetik zeminli bireysel bazı farklılıklarla ilişkili olabilir.

Bağımlılık yapan bir maddenin başka bir maddeye bağımlı olan kişideki yoksunluk krizi belirtilerini gidermesi ile karakterize durum "çapraz bağımlılık" olarak adlandırılır. Alkol, benzodiazepinler (diazem ve benzerleri) ve barbitüratlar arasında çapraz bağımlılık söz konusudur. Bu maddelerden birine bağımlı olan kişide diğerine de hem tolerans hem de bağımlılık gelişmiştir.

## 6. İkincil Hastalıkların Ortaya Çıkması:

Yazının başında da belirtildiği gibi bağımlılık yapıcı maddeler ilaç tanımına uyarlar. Doza ve kullanım sıklığına göre özellikle vücudun böbrekler, karaciğer ve akciğerler gibi zehirli bileşiklerin atılım organlarında ciddi hasarlar oluştururlar. Bu maddelerin kronik olarak tüketilmesi zamanla kullanan kişiye, maddenin niteliğine, kullanılan doza ve maddenin alınış yoluna göre değişen nitelik, şiddet ve sürede ciddi fiziksel ve ruhsal hastalıkların gelişimine neden olur.<sup>2</sup> AIDS, ciddi karaciğer ve böbrek hastalıkları, kalıcı beyin hasarları, ciddi psikozlar ve kanser görülme sıklığı bağımlılar arasında anlamlı derecede daha yüksek orandadır. Bağımlılık yapan maddelerin keyif verici etkilerine tolerans gelişmesi toksik dozlara çıkılmasını destekleyen en önemli faktördür.

Madde bağımlılığı ile birlikte en sık görülen mental hastalıklar arasında depresyon ve şizofreni sayılabilir. Depresyon madde bağımlılığına yatkınlığı artırabileceği gibi sürekli madde kötüye kullanımının bir sonucu olarak da karşımıza çıkar. Çoğu madde bağımlısında depresyon da görülür.<sup>26,27</sup>

Şizofrenide alkol, sigara ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerin kullanım sıklığının arttığı epidemiolojik çalışmalarla ortaya konmuştur. Şizofreni hastalarında alkol kullanım prevalansı

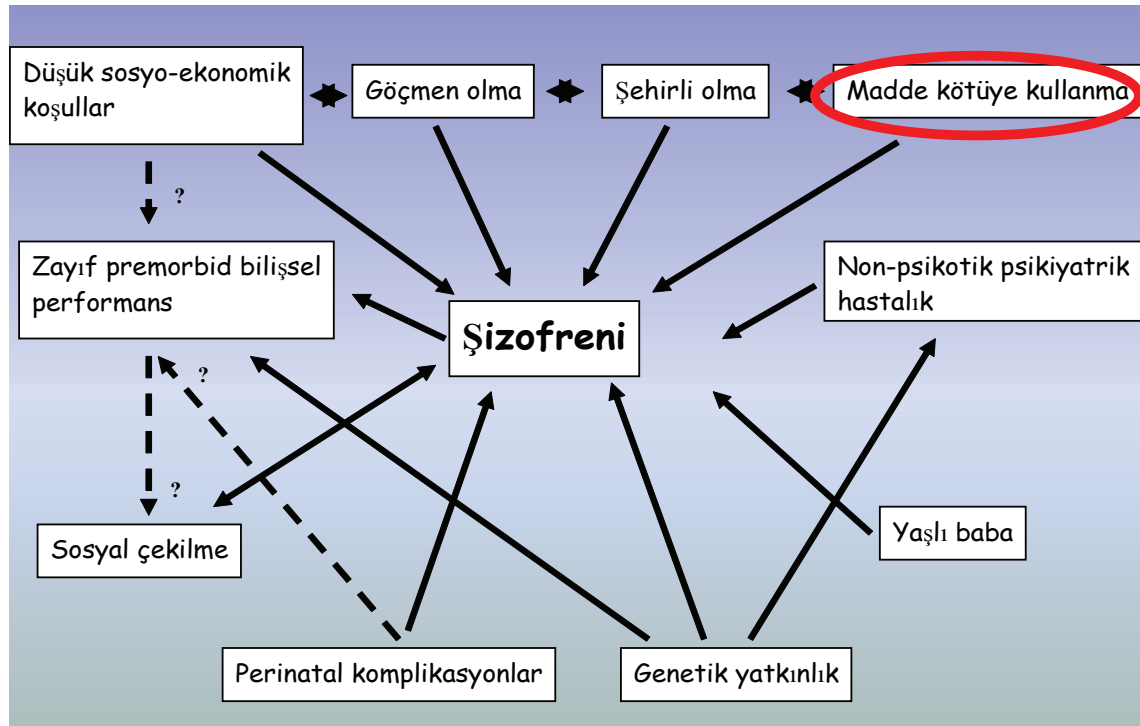
%20-%50 arasında, sigara içme prevalansı ise %78-%88 arasında bulunmuştur. İlgili çalışmalarda bu oranların hem sağlıklı hem de diğer psikiyatrik bozukluğu olan örneklem gruplarına göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>28-30</sup> Klinik gözlemlere dayalı bu ilişkinin temeline yönelik çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunların arasında öne çıkanlar şunlardır:

**Biyolojik ve genetik faktörler:** Bu teoriye göre şizofreni ve madde bağımlılığına eğilimi belirleyen biyolojik ve genetik faktörler benzerdir. Şizofrenide rastlanan pozitif semptomlara dopaminerjik hiperaktivite, negatif semptomlara ise dopaminerjik hipoaktivitenin neden olduğu düşünülmektedir.<sup>31</sup> Bu işlevsel bozukluk beyin ödüllendirme yollarını barındıran temporolimbik ve prefrontal beyin alanlarını ilgilendirmektedir. Bağımlılık yapıcı maddelerin ortak etkilerinden biri de beyin ödüllendirme sisteminde dopaminerjik sistemi aktive etmektedir. Dolayısıyla bahsedilen beyin bölgelerinde biyolojik ve/veya genetik bir bozukluğun şizofreni ve madde bağımlılığı gelişimini birlikte etkileyebileceği düşünülebilir.

**Kendini tedavi etme hipotezi:** Bu teoriye göre şizofreninin getirdiği uyum sorunu, zevk almama, ilgisizlik, eşlik eden depresyon hali gibi durumların hafifletilmesi amacıyla bağımlılık yapıcı maddeler kullanılmaktadır.<sup>32</sup> Diğer bir görüş ise şizofreni tedavisinde kullanılan nöroleptiklerin yan etkilerinin azaltılması amacıyla madde kullanıldığı yönündedir.<sup>33</sup>

**Madde kullanımının şizofreniye neden olması hipotezi:** Psikoz riskinin günlük kokain kullanımında 7 kat, günlük esrar ve alkol kullananlarda ise 2 kat artış gösterdiği bildirilmiştir.<sup>34</sup> Ancak şizofrenin erken başlangıçlı bir hastalık olması bu ilişkinin neden-sonuç yönünden irdelenmesini zorlaştırmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmaların sonucunda öne sürülen bu hipotezlerden hiçbiri henüz ispatlanamamıştır. Bununla beraber, şizofreninin madde bağımlılığında veya madde bağımlılığının şizofrenide önemli bir risk etkeni olduğu açıktır (Şekil 2). Şizofreni ile madde bağımlılığının nörobiyokimyasal zemininin netleştirilmesi aradaki ilişkilerin bilimsel çalışmalarla ortaya konması her iki hastalığın tedavisine de önemli bir katkı sağlayacaktır.



Şekil 2- Şizofreni ile ilişkili risk faktörleri.<sup>35</sup>



## 7. Yasak ve toplumsal tepki:

Alkol ve sigara dışında kalan maddelerin kullanımı ve pazarlanması kanunlarla yasaklanmıştır. Legal kabul edebileceğimiz alkol ve sigaraya karşı da önemli toplumsal tepkiler söz konusudur. Ülkemizde son yıllarda özellikle sigara kullanımının kısıtlanmasına yönelik yasal düzenlemelerin yapılması ve pasif içiciliğin engellenmesine yönelik toplumsal bilinç gelişmesi dikkat çekicidir.

Yasak konusunda ele alınması gereken önemli bir nokta alkol ve sigara gibi yasal ürünler de dahil olmak üzere bağımlılık yapıcı maddelerin sert ve şiddetli yasaklarla toplum yaşamından çıkarılmayacağı örneğidir. Tarihte birçok sert yasaklama girişimleri başarıya ulaşamadığı gibi tüketimin artışı ile sonuçlanmıştır. Günümüzde de alkolün satış ve dağıtımının yasak olduğu ülkelerde alkolizm probleminin bunların serbest olduğu ülkelere göre daha az olmadığı hatta daha yüksek olduğu gerçeği ile karşı karşıyayız. Bu maddelere karşı şiddetli yasaklar uygulamak ve toplumu abartılı cezalar ile kullanımdan vaz geçirmeye çalışmak ne yazık ki bunların pazarlanmasını engellemektedir. Bu tür önlemler başarılı olsaydı opioidler başta olmak üzere yasa dışı ürünlerin de kullanımında belirgin bir azalma olması beklenirdi. Avrupa İlaç Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin verileri maalesef bunun tersine işaret etmektedir. Dünyada özellikle gençler arasında bağımlılık yapan maddelerin kötüye kullanılmaları ve bağımlılığı giderek artmaktadır.<sup>36</sup> Hollanda örneğinde olduğu gibi bu tür maddelere fazla hoşgörülü yaklaşmak ve toplumu daha serbest bırakmanın da bağımlılığın azalmasına herhangi bir katkısı olmadığı gibi dışarıdan bu maddeleri denemek üzere gelmek isteyenler için bir cazibe merkezi yaratmaktadır. Bu türden uygulamalar sadece bazı yasa dışı maddelerin yasa dışı örgütler yerine devlet kontrolünde kullanımına yardımcı olmaktadır. Hükümetlerin yasak veya serbest bırakma dışında eğitimin doğru biçimde, doğru yerde ve zamanda devreye sokulması ve daha farklı önlemler alınması gibi konulara yoğunlaşması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Kayaalp SO, Uzbay İT. İlaç kötüye kullanımı ve ilaç bağımlılığı. In: KAYAALP Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kayaalp, S.O. (ed.), 11. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2009, s. 816-836.
2. Uzbay İT. Madde bağımlılığı. Silahlı Kuvvetler Dergisi, Sayı 399: 98-115, 2009.
3. Brust JCM. Neurological Aspects of Substance Abuse. Second Edition, Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia, PA, 2004.
4. Uzbay İT., Yüksel, N. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. Psikofarmakoloji. N. Yüksel (Ed.), Yenilenmiş 2. Baskı, s. 485-520, Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara, 2003.
5. Uzbay İT. Alkoller. In: KAYAALP Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kayaalp, S.O. (ed.), 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2009, s. 739-750.
6. Uzbay İT. Alkol, Farmakolojik özellikleri ve alkol bağımlılığının nörofarmakolojik yönü. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları (Alkol kullanım bozuklukları ve tedavisi), 1(2): 227-254, 1996.
7. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. Arch Gen Psychiatry 44: 573-588, 1987.
8. Swanson JM, Lerner M, Williams L. More frequent diagnosis of attention deficit disorder. N Engl J Med 333: 944, 1995.
9. Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38: 503-512, 1999.
10. Stein DB. Ritalin Çözüm Değil (çeviren: Ali Ercivan). Kitap Matbaacılık (Kuraldışı yayıncılık), İstanbul, 2002.
11. Volkow ND, Fowler JS, Gattley JS, Dewey SL, Wang GJ, Logan J, Ding YS, Franceschi D, Gifford A, Morgan A, Pappas N, King P. Comparable changes in synaptic dopamine induced by methylphenidate and cocaine in the baboon brain. Synapse 31: 59-66, 1999.
12. Kolins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and hu-

- man subjects. *Pharmacol Biochem Behav* 68: 611-627, 2001.
13. Luna GC. Use and abuse of amphetamine-type stimulants in the United States of America. *Pan Am J Public Health* 9: 114, 2001.
14. Uzbay İT. Nöropsikofarmakoloji: Rasyonel İlaç Kullanımı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007.
15. Syed IB. The effects of caffeine. *J Am Pharm Assoc* 10: 568-572, 1976.
16. McKim MW. *Drugs and Behavior. An Introduction to Behavioral Pharmacology.* Forth Edition, Prentice-Hall, Inc., New Jersey, 2000.
17. Uzbay İT, Kayaalp SO. Heterogeneity of tolerance developed to effects of ethanol on rotarod and accelerated performances in rats. *Alcohol*, 12: 593-595, 1995.
18. Kalant H, Le Blanc E, Gibbins RJ. Tolerance to, and dependence on, some non-opiate psychotropic drugs. *Pharmacol Rev*, 23: 135-191, 1971.
19. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: An incentive sensitization theory of drug addiction. *Brain Res Rev* 18: 274-291, 1993.
20. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95: 91-117, 1993.
21. Çelik, E., Uzbay, İ.T., Karakaş, S. Caffeine and amphetamine produce cross-sensitization to nicotine-induced locomotor activity in mice. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30: 50-55, 2006.
22. Uzbay İT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler. Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara 2004.
23. O'Brien CP. Drug addiction and abuse. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. (Ed.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, McGraw-Hill, 1996, s.557-577.
24. Uzbay İT, Erden BF, Tapanyığıt EE, Kayaalp SO. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci*, 61: 2197-2209, 1997.
25. Uzbay İT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neuroscience Biobehav Rev*, 25: 43-52, 2001.
26. Weissman MM, Myers JK. Clinical depression in alcoholism. *Am J Psychiat* 137: 372-373, 1980.
27. Miguel-Hidalgo J, Rajkowska G. Comparison of prefrontal cell pathology between depression and alcohol dependence. *J Psychiat Res* 37:411-420, 2003.
28. Helzer JD, Pryzbeck TR. The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J Stud Alcohol* 1988; 49: 219-224.
29. DeLeon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 22: 405-409, 1996.
30. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 15: 115-122, 2000.
31. Goldstein M, Deutch AY. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 6: 2413-2421, 1992.
32. Dixon L, Hass GH, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 148: 224-230, 1991.
33. Knudsen P, Vilmar T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 185: 21-26, 1997.
34. Regier DA, Farmer ME, Rae DS Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area Study. *JAMA* 264: 2511-2518, 1990.
35. Davidson M. Normal behaviour, abnormal behaviour and mental illness are biologically on a continuum. *ECNP Newsletter* 8: 2-3, 2005.
36. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The state of the drugs problem in Europe. Annual Report 2005.