

Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY

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

BEYİN NASIL BAĞIMLI OLUYOR?**Bağımlılık Süreçleri ve Madde Bağımlılığının Oluşumu**

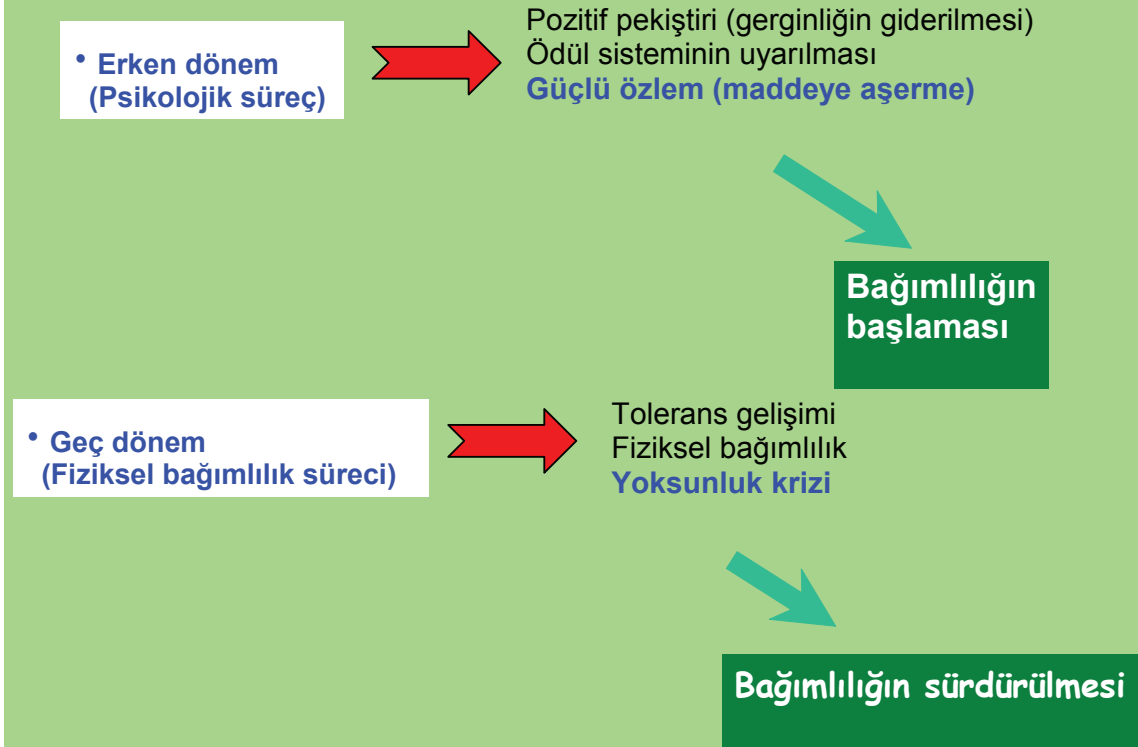
Bağımlılık yapan maddeler belli bir süre kullanıldığında insanlarda ve deney hayvanlarında bağımlılık oluştururlar. Oluşan bağımlılık “psişik (psikolojik)” veya “fiziksel” (fizyolojik) nitelikli olabilir. Burada bağımlılığı farklı alt gruplar şeklinde sınıflandırarak bir türün diğerine göre daha kolay tedavi edilebilir olduğunu vurgulamak bilimsel olarak hatalı bir yaklaşımdır. Bazı maddeleri kullananlarda bu bağımlılık özelliklerinin herhangi biri bulunabilirken, bazı maddelerle her iki tip bağımlılığı aynı anda, aynı veya farklı şiddette gözlemek mümkün olabilmektedir. Bu iki terim aynı zamanda bağımlılığın oluşum ve yerleşme süreçlerini de tanımlamaktadır^{1,2} (Şekil 1).

Kişiler çok defa bağımlılık yapıcı maddeleri kaygıyı giderici ve rahatlatıcı etkileri nedeniyle kötüye kullanırlar. İlk temas veya deneme genellikle kaygılı ve gergin bir dönemde kendini daha iyi hissetme çabası ile gerçekleşir. Gerçekten de bu maddelerin ilk alındıklarında kendini iyi ve güçlü hissettirici (öforizan) ve kaygıyı giderici (anksiyolitik) etkileri vardır. Bunun nedeni alınan maddenin beynimizin ödül sistemini uyarıcı etkisidir. Ancak bu maddeler kendi özelliklerine ve kişinin yatkınlığına göre değişebilen kısa bir süreçte kişide maddeye karşı şiddetli bir istek oluşturmaya başlarlar. Psikolojik bağımlılık olarak da tanımlayabileceğimiz bu süreçte maddeyi alma isteği giderek maddeye

karşı aşırma düzeyinde bir özleme (crawing) dönüşür. Özlem o kadar şiddetlidir ki maddeyi alma bir zorunluluk haline gelmiştir. Bu süreçte kişi madde alımını sürdürürken maddenin başlangıçtaki keyif verici etkilerine tolerans gelişmeye başlar. Yani kullanıcı aynı keyifli duyguları hissedebilmek için daha fazla madde almak zorunda kalır. Geç süreç olarak da ifade edebileceğimiz bu dönemde maddeye fiziksel (fizyolojik) bağımlılık gelişir. Fiziksel bağımlılık basitçe maddenin kronik kullanımı sırasında beyinde ters adaptasyon gelişimi olarak da ifade edilebilir. Fiziksel bağımlılık gelişiminin en iyi göstergesi maddenin belli bir süre kullanımının ardından ani olarak kesilmesini izleyen dönemde ortaya çıkan “yoksunluk krizi” belirtileridir. Kişi bundan sonra “keyif almak için değil”, “kriz geçirmemek için” madde alımını sürdürür. Yani geri dönüşü oldukça güç bir kısır döngüye girer.^{1,2} Bağımlılık oluşum süreci Şekil 1’de ifade edilmiştir.

Bağımlılık yapan bir madde başka bir maddeye bağımlı olan kişideki yoksunluk krizi belirtilerini giderebilir. Böyle bir durumda iki madde arasında “çapraz bağımlılıktan” söz edilir. Örneğin: alkol, benzodiazepinler (diazem ve benzerleri) ve barbitüratlar ile kokain, amfetamin (ekstasi ve benzerleri) ve tütün arasında çapraz bağımlılık söz konusudur. Benzer şekilde aralarında çapraz bağımlılık olan maddelerde “çapraz tolerans” gelişimi de söz konusudur. Örneğin, aralarındaki çapraz bağımlılık nedeniyle sürekli alkol kullananlar

Bağımlılık oluşumunun iki dönemi



Şekil 1- Bağımlılık oluşum süreci

diazepam başta olmak üzere benzodiazepin grubu ilaçların etkilerine dirençlidir. Bunun tersi de geçerlidir. Yani benzodiazepin bağımlıları alkol etkilerine dirençlidir. Hayatlarında hiç alkol kullanmamış olsalar dahi alkol etkilerini ancak yüksek dozlarda hissedebilirler.³

Bağımlılık yapıcı maddelerin etkilediği hedef organ beyindir; ancak bu maddelerin beyinin hangi bölgelerini ve merkezlerini ne şekilde etkileyerek bağımlılık oluşturdukları henüz net olarak ortaya konamamıştır. Sonuç olarak, bağımlılığın oluşum ve ortaya çıkış mekanizması ile ilgili bilimsel veriler oldukça kısıtlıdır ve karşımızda asıl ana resmin ne olduğu net olarak belli olmayan büyük bir yap-boz (puzzle) vardır.

Madde bağımlılığı çok yönlü ve birçok faktör tarafından etkilenen karmaşık bir beyin hastalığıdır. Madde bağımlılığını etkileyen faktörler Şekil 2’de görülmektedir. Şekilde de

görüldüğü gibi madde bağımlılığı birçok faktörün katılımı ile oluşan veya birçok faktör tarafından etkilenen karmaşık bir olaydır. Bu durum sorunun çözümünü, yani ilaçla veya başka bir yöntemle etkili bir biçimde tedavi edilmesini de oldukça güçleştirmektedir.

Son 30 yılda madde bağımlılığının etki düzeneği ile ilişkili bilimsel yaklaşımlarda önemli değişiklikler olmuştur. Daha önceki yıllarda bağımlılık yapıcı maddeye yeterli süre maruz kalındığında oluşan santral adaptasyonun asıl neden olduğu ve madde kullanımının ani olarak kesilmesi halinde ortaya çıkan yoksunluk sendromu belirtilerinden korunmak için madde alımına devam edildiği fikri, bağımlılık ile ilişkili santral düzenekler için temel oluşturmaktaydı. Bugün yoksunluk sendromundan sakınmanın bağımlılığın sürdürülmesindeki katkısı açık olmakla beraber, dikkatler daha çok “ilaç arayışı davranışı (drug seeking behavior)” üzerinde

yoğunlaşmıştır. Bu noktada bağımlılığın mutlaka “ilaç arayışı davranışı” ile ilişkilendirilmesi söz konusudur. Yoksunluk sendromu da dahil olmak üzere bir çok psişik, fizik ve sosyal olgu aslında ilaç arayışı davranışına katkıda bulunmaktadır.⁵⁻⁸ Şekil 2 aynı zamanda madde bağımlılığına yönelik güncel bir modeli de tanımlamaktadır.

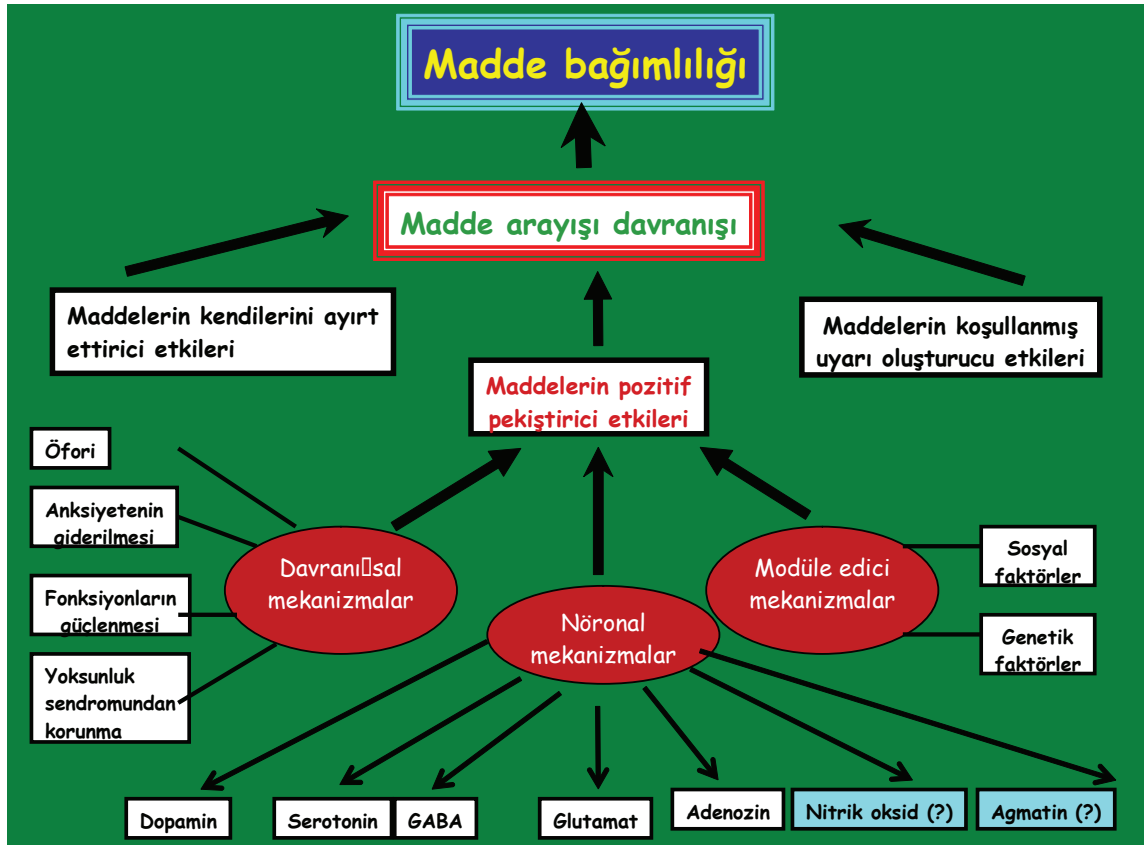
Bu şekil üzerinde de görüldüğü gibi ilaç arayışı davranışına ilaçların pozitif pekiştirici, kendini tercih ettirici (diskriminatif) ve koşullanmış stimulus oluşturuca etkileri katkı sağlamaktadır.

Bir maddenin ilaç arayışı davranışı oluşturup oluşturmadığının saptanmasına yönelik sık kullanılan bir deneysel yöntem “koşullandırılmış yer tercihi” çalışmalarıdır. Burada deney hayvanına verilen bir madde ile bu maddenin verildiği çevre özdeşleştirilir. İlacın verildiği çevre görsel (aydınlık, loş veya karanlık olma ve renk gibi) veya duyuşsal (sert veya yumuşak zemin, çevreyi ayırt ettirecek ölçüde keskin bir

koku gibi) özellikleri ile ilacın olmadığı ikinci bir çevreden kolaylıkla ayırt edilebilecek niteliktedir. İlaç arayışı davranışı daha önce ilaçla özdeşleştirilen çevrede deney hayvanının harcadığı zamandaki artış olarak veya bu çevrede harcanan zamanın test süresine oranı olarak ifade edilebilir. Bu süre veya orandaki artış test edilen maddenin bağımlılık yapıcı nitelikte olduğuna işaret eder.

Pozitif pekiştiricilik ilaç arayışı davranışına katkıda bulunan en önemli ve komplike özelliktir. Bir ilacın pozitif pekiştirici özelliği olduğunun söylenebilmesi için en önemli koşul “ilaç arayışı davranışı” oluşturmasıdır. Pozitif pekiştiri ilaç arayışı davranışının ortaya çıkmasında önemli bir katkıya sahiptir. Keyif alma gibi pozitif ödüllendiriciler pekiştiri gelişmesine ve ilaç arayışı davranışına önemli katkı sağlarlar.^{5,6}

Pozitif pekiştirimizin en önemli yönü direkt bir etkinlik olmayıp davranışsal, nöronal mekanizmalar ve modüle edici sosyal ve genetik



Şekil 2- Madde bağımlılığını etkileyen faktörler.⁴

faktörlerin katkıları ile gerçekleşen bir özellik olmasıdır (Şekil 1). Öfori yapıcı etki, anksiyeteyi giderme, zihinsel ve fiziksel fonksiyonları arttırıcı etki gibi davranışsal katkılar maddenin daha çok keyif verici özellikleri ile ilişkilidir ve pozitif pekiştiriye katkıda bulunur. Daha önceleri bağımlılık oluşmasına en önemli katkı sağladığına inanılan ve negatif pekiştiri oluşturduğu ileri sürülen yoksunluk sendromunun, yeni modelde pozitif pekiştiriye katkı sağlayan birçok davranışsal mekanizmadan sadece biri olarak ifade edilmesi dikkat çekicidir.

Genetik ve sosyal faktörler daha çok maddelerin pozitif pekiştiri özelliklerinin sergilediği bireysel farklılıklar ve aynı doza ait pozitif pekiştiri etkinliğinin sergilediği çevresel ve sosyal farklılıkların açıklanmasına yardımcı olmaktadır. Genetik bilimindeki gelişmeye paralel olarak bazı bağımlılık yapıcı maddeleri tercih eden özel deney hayvanları yetiştirilebilmektedir. Alkol tercih eden (etanol preferring) sıçanlar buna iyi bir örnektir. Bu tip sıçanlarla kısa sürede alkole bağımlı hayvan modelleri oluşturularak deneysel çalışmalar yapılabilmektedir. Başka bağımlılık tiplerine yönelik deney hayvanları yetiştirilmesine yönelik çalışmalar da sürdürülmektedir. Genetik bilimcilerin aydınlatılması için uğraş verdikleri bir başka nokta da bağımlılığın babadan oğula geçen bir niteliğinin olup olmadığıdır. Bu konuda retrospektif çalışmaların sonuçları son derece çelişkili olmakla beraber, yakın akrabalarında bağımlı olan kişilerde bağımlılığa karşı bir predispozisyon olabileceği görüşü bilim çevrelerinde genel olarak kabul görmektedir.^{9,10}

Bir ilacın deney hayvanlarında pozitif pekiştiri yaptığının gösterilmesi onun bağımlılık yapma potansiyeli hakkında fikir verebilmektedir. Bu özellik deney hayvanlarında en yaygın olarak kendine-verme (self-administration) deneyleri ile test edilebilir. Kendine-verme çalışmalarının sonuçları amfetamin ve kokain gibi psikomotor stimülanların, morfin ve heroin gibi opioidlerin, fensiklidin ve barbitüratlar ile benzodiazepinler, alkol, nikotin ve bazı uçucu

solventlerin güçlü pozitif pekiştiri yaptığına işaret etmektedir. Bu çalışmalarda esrar ve benzeri bileşiklerle çelişkili sonuçlar alınırken, LSD gibi halüsinojenlerin pozitif pekiştiri özellikleri gösterilememiştir. LSD ve esrar ile pozitif pekiştiri görülmemesi istisna olarak değerlendirilmeli ve deneysel yöntemin bu maddelerin pozitif pekiştiri etkilerini gösterme konusunda yetersiz olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Bağımlılık yapıcı maddelerin direkt pozitif pekiştiri olmaktan çok pozitif pekiştiriye katkı sağladıkları belirtilmektedir. Bazı koşullarda pozitif pekiştiri olarak etki gösteren bir ilaç, başka koşullarda etkisiz olabilir hatta negatif pekiştiri veya cezalandırıcı etki sergileyebilir. Pozitif pekiştiriye etkileyen bir başka faktör de ilacın dozudur.

Pozitif pekiştiride rolü olan nöronal mekanizmalar “madde bağımlılığın nöroanatomi ve nörokimyasal yönü” başlığı altında yazınının sonraki bölümünde incelenmiştir.

Bağımlılık yapıcı maddelerin diskriminatif (kendini tercih ettirici, ayırt ettirici) özellikleri, pozitif pekiştiri etki ile karşılıklı potansiyelize edici yönde bir etkileşimin sonucu olarak ortaya çıkar. Bağımlılık yapıcı maddelerle önce pozitif pekiştiri oluşur. Pekiştiri ilaç alınmadığı zamanlarda ilacın kendini tercih ettirici veya onu başka ilaçlardan ayırt eden özelliğine bağlı olarak tekrar hatırlanır ve ilaç alımı sürdürülür. Böylece diskriminatif özellik pozitif pekiştiri ile birlikte doğrudan “ilaç arayışı davranışının” gelişmesine katkıda bulunur. Bir ilacın diskriminatif özelliği ne kadar güçlü ise kullanma alışkanlığını bırakmak da o ölçüde güçtür. Bu maddelere bağımlı olan kişiler arasında tedavi yardımı ile madde alımını azaltan veya bırakanların büyük çoğunluğu belli bir süre sonra tekrar kullanıma başlamaktadırlar. Bu tip kişilerde ilaç arayışı davranışı bir önceki duruma göre daha güçlü bir şekilde ve çok daha kısa sürede yeniden oluşmaktadır. Buna nüks

(relapse) adı verilir. Bu maddelerden birine karşı pozitif pekiştirici oluşmuş kişilerde belli bir maddenin kullanımı bir süre bırakıldıktan sonra başka bir maddeyi deneme de yine öncekine benzer, ancak daha şiddetli ve kısa sürede oluşan bir pozitif pekiştiriciye neden olur. Bağımlılık oluştuğundan sonra madde temin edilemediği zaman ortaya çıkan anksiyete de bağımlılık yapıcı maddelerin diskriminatif özellikleri ile ilişkili kabul edilmektedir.

İlaçların etkilerine bağlı koşullandırıcı stimulus asıl pekiştiriciyi potansiyelize eden ikincil bir pekiştirici etken olarak ifade edilebilir. Örneğin tütün tipi bağımlılıkta sigara paketinin ve sigaranın görünüşü, dumanın kokusu gibi etkenler ikincil pekiştirici sağlar. Alkol bağımlıları için de örneğin rakıdaki anason kokusu böyle bir stimulusa örnek teşkil edebilir. Bunun nedeni büyük bir olasılıkla asıl pekiştirici olan nikotin ile kullanma süresi içinde bu tip etkilerin birçok kez eşleştirilmiş olmasıdır. Bağımlılık yapıcı maddelerden sigaranın ve bazı alkollü içkilerin reklamı yapılabilmektedir. Reklamlarda bu maddelerin tüketimini teşvik edici öğeler yer almaktadır. Bu tip reklamlar da ikincil pekiştiriciye katkı sağlayabilir. Bu nedenle bu tip reklamların yasaklanması gerekmektedir.

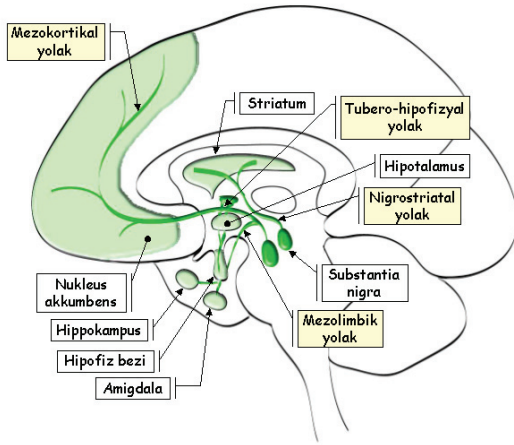
Maddelerin koşullandırıcı stimulan özelliği olup olmadığı pozitif pekiştirici ve diskriminatif stimulus testlerindeki benzer bir düzenek ile saptanabilir. Şöyle ki, deney hayvanı yine pedala bastığı zaman bağımlılık yapıcı maddeyi alabileceği bir ortama yerleştirilir. Hayvan pedala basıp maddeyi alırken aynı anda kırmızı ışık yanması gibi bir stimulus verilir. Belli bir süre sonra hayvan kırmızı ışık yandıkça pedala basar. Bunun ardından düzenekten bağımlılık yapıcı madde çıkarılıp yerine serum fizyolojik gibi etkisiz bir madde konulur. Bu durumda hayvan kırmızı ışık her yandığında pedala basmayı, madde alamamasına rağmen, sürdürüyorsa test edilen maddenin koşullandırıcı özelliği

olduğu ileri sürülebilir. Yapılan deneylerde bu tip özelliği en güçlü olan maddelerin opioidler, kokain ve nikotin olduğu saptanmıştır. Aversif (itici/tiksindirici) etkiler bağımlılık yapıcı ilaca kullanıcının ilgisini negatif yönde etkiler ve kullanıcının madde kullanımını azaltıcı yönde etki yapar. Bağımlılık yapıcı maddelerin çoğu etki profilleri içinde az veya çok ölçüde aversif (itici, tiksindirici) komponentleri de içerirler. Aversif yönü belirgin olan ilaçlar deney hayvanlarında kendine-verme eğilimini azaltıcı veya ortadan kaldıracı şekilde etki ederler. Bazı kaynaklarda bağımlılık oluşan maddenin kesilmesi veya bulunamamasına bağlı olarak duyulan keyif alamama endişesi ve madde alınmadığı zaman yoksunluk sendromu geçirme korkusu gibi stimuluslar negatif pekiştirici ve bundan sakınmak için madde alımına devam etmek negatif pekiştirici olarak adlandırılmaktadır.

Madde bağımlılığının nöroanatomik, nörokimyasal ve nörobiyolojik yönü

Ventral ön beyin ile ventral orta beyini birbirine bağlayan bir halkanın ilaçların ödüllendirici etkileri ile yakın bir ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. Mediyal önbeyin demeti olarak da adlandırılan bu yol ventral tegmental alan (VTA) ve hipotalamus ile olfaktör tüberkül, septum ve nükleus akkumbens birbirine bağlar ve büyük ölçüde miyelinli liflerden oluşmuştur. Yine VTA'daki A10 grubu hücrelerden orijin alarak, nükleus akkumbens, olfaktör tüberkül, kaudat putamenin ventral striatal bölgeleri ve frontal kortekse projeksiyon yapan liflerden oluşan mezokortikal ve mezolimbik dopamin-erjik yolların psikostimulan ödüllendirme ve pekiştirici önemli bir role sahip olduğu artık iyice netleşmiştir. Bu iki yolak birlikte mezokortikolimbik yolak olarak da anılır (Şekil 3).

Nükleus akkumbens limbik bilgiyi alan ve bunu ekstrapiramidal motor sistem



Şekil 3- Beyin dopaminerjik sistemi ve madde bağımlılığı ile ilişkili yollar.¹¹

bağlantıları yoluyla motivasyona dönüştüren bir anatomik yapıdır. Amigdala, frontal korteks ve hipokampus gibi limbik yapılar da nükleus akkumbens aktivitesinin modülasyonu aracılığı ile ödüllendirmede rol oynayabilirler. Adı geçen tüm bu anatomik yapıların ve yolların alkol, opioidler, semptomimetik stimülanlar ve sigara başta olmak üzere tüm bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici (keyif verici) etkinliklerinde ve pozitif pekiştiri tesisinde önemli bir role sahip olduğu konusunda bilim insanları büyük ölçüde fikir birliği içindedir.^{5,6}

Bağımlılık yapıcı maddeler için ileri sürülen “psikomotor stimülasyon teorisine” göre¹² bağımlılık yapma özelliği olan tüm maddeler doza bağımlı olarak psikostimülan özelliktedir. Bu stimülan özellikler ödüllendirici ve öfori yapıcı niteliktedir ve yukarıda anılan nöroanatomik yapıları etkileyerek pozitif pekiştiriye yol açar. Buna göre ilaç arayışı davranışında fiziksel bağımlılığın rolü ilaçtan ilaca değişkenlik gösterir ve ikincil bir öneme sahiptir. Bu bir maddenin fiziksel bağımlılık oluşturma gücünün az olmasına bağlı olarak onun daha az zararlı bir madde olarak algılanmasının son derece yanlış bir yaklaşım olduğuna işaret etmektedir. Gerçekten de kokain gibi fiziksel bağımlılık oluşturma gücü örneğin morfine göre çok daha düşük olan bir madde en az morfin kadar şiddetli, hatta ondan daha fazla bir ilaç arayışı davranışına neden olabilmektedir.

Dopamin ve Dopaminerjik Sistem

Bağımlılık oluşturan maddelerin ilişkili olduğu nörokimyasal sistemler arasında mezokortikolimbik yolak ile ilişkisi de göz önüne alındığında dopamin ve dopaminerjik sistem şüphesiz özel bir öneme sahiptir. Yapılan birçok deneysel çalışmada dopaminin ödüllendirme ve pozitif pekiştiri olaylarına aracılık ettiğini düşündüren veriler elde edilmiştir. Alkol bağımlılarında bromokriptin gibi dopaminerjik agonistlerin bazı yoksunluk sendromu belirtilerini iyileştirmesi¹³ bu görüşü doğrular niteliktedir. Benzer sonuçların bir presinaptik α_2 reseptör agonisti olan klonidin ile de gözlenmesi¹⁴ dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin alkol gibi bağımlılık yapıcı maddelerin yerine geçerek madde alımını inhibe ettiği görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur. Opioidlerin ödüllendirici etkilerinin teşvik edici (incentive) ve tamamlayıcı (consummatory) olmak üzere iki fazı tanımlanmıştır. Opioid ödüllendirmesinin teşvik edici fazında dopaminin rolü net bir şekilde ortaya konmuştur.⁷ Alkol, kokain ve diğer psikostimülan özellikli bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici ve pozitif pekiştiri etkilerinde de mezokortiko-limbik yolak ve dopaminin önemli bir rolü olduğunu gösteren bulgular vardır.^{6,15}

Dopaminerjik sistemin ödüllendirme ile ilişkisinde dopamin reseptörlerinin ve özellikle de dopaminerjik D_2 reseptörlerin önemli bir role ve katkıya sahip olduğu yukarıda belirtilmişti. Dopamin D_2 reseptörlerinin özellikle madde bağımlılığını ilgilendiren ödüllendirmenin genetik zemininde de önemli bir katkıya sahip olduğu yolunda araştırma sonuçları yayınlanmıştır. Bu araştırmaların çoğunda yapılan ortak vurgu, dopamin D_2 reseptör eksikliği ile ödüllendirmeye duyarlılıkta bir azalma olduğu şeklindedir. Son zamanlarda madde bağımlılığının bir “ödül eksikliği sendromu” olabileceği şeklinde görüş bildiren verilerde artışlar gözlenmektedir.¹⁶⁻¹⁸

Ödül eksikliği sendromu sadece alkol ve madde bağımlılığını değil, başta abartılı düzeyde kumar oynama ve hiperseksüalite gibi

başka bağımlılıkların yanı sıra dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Tourette sendromu, şizofreni ve antisosyal davranışlar gibi abartılı dürtüsel kompulsif davranışlarla karakterize hastalıkların da bir parçası olabilir.¹⁶⁻¹⁸

Ödül eksikliği sendromunu üzerine çalışmaların büyük çoğunluğu alkol bağımlıları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda ödül eksikliğinin özellikle dopamin D₂ reseptörlerinde fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olduğu ve bunun da genetik bir temelinin bulunabileceği ileri sürülmüştür.¹⁹

Dopamin D₂ geni (DRD₂) izole edilmiş beş dopamin reseptör geninden biridir. Yapılan birçok geniş ölçekli çalışmada bu genin Taq I A1 aleline sahip kişilerde azalmış D₂ reseptör bağlanma afinitesi gözlenmiştir. Taq I A1 aleline sahip kişilerde alkolik olma oranı bu alele sahip olmayan aynı etnik orijine sahip olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.^{20,21} DRD₂ Taq I A1 aleline sahip kişilerde dopamin D₂ reseptörlerine bağlanma afinitesinde azalma olduğu²¹ ve bu kişilerin bromokriptin gibi dopaminerjik agonist tedavisine alkol özleminin giderilmesi ve anksiyetenin azaltılması anlamında daha iyi yanıt verdiği²² ileri sürülmüştür. Bununla beraber, alkolizm ile A1 aleli bulunması arasında herhangi bir ilişki olmadığını ileri süren araştırmalar da yayınlanmıştır.²³⁻²⁵ Negatif sonuca ulaşan çalışmaların daha kısıtlı sayıda denek içerdiği dikkat çekici bir noktadır.

Yukarıdaki verilerin ışığında, alkol ve madde bağımlılığında, D₂ reseptörlerin dopamin bağlama afinitesinde düşüşle karakterize bir hipodopaminerjik aktivite oluştuğunu ve bunun giderilmesi için kişilerin alkol gibi dopaminerjik sistemi uyaran agonistlere yönelerek ödül eksikliğini telafi etmeye çalıştığını düşünebiliriz. Ödül eksikliği hipotezinin sadece alkol için değil; kokain, opioidler, esrar ve nikotin gibi başka bağımlılık yapıcı maddeler için de geçerli olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁶ Bağımlılık yapıcı maddelerin tekrarlayan kullanımlarının zaman içinde glutamat, serotonin ve GABA başta olmak üzere beyinde başka nörotrans-

mitter sistemlerini de etkileyerek bu maddelerin sürekli kullanımına zemin hazırlayan bir ters adaptasyona neden olabileceğini düşünebiliriz. Bu hipotez, bağımlılık oluşumunda, mevcut literatür ışığında akla yakın görünmekle beraber, madde bağımlılığı sadece bir nörotransmittere ve sadece genetik faktörlere yüklenemeyecek kadar karmaşık bir fenomendir. Eğer madde bağımlılığı tek başına ödül eksikliği sendromu olsaydı çeşitli dopaminerjik agonistlerin verilmesi ile kolaylıkla tedavi edilebilir bir hastalık olması gerekirdi. Madde bağımlılığında ödül eksikliği fenomeni ve dopaminin rolü göz ardı edilemeyecek kadar önemlidir ve mevcut veriler çerçevesinde daha çok bağımlılığın başlangıç dönemi ile ilişkili gibi görünmektedir.

Ödül eksikliği sendromunun bazal gangliyonlar, başta nükleus akkumbens olmak üzere mezolimbik beyin bölgeleri, prefrontal korteks, hipotalamus ve amigadala gibi limbik sistemin önemli parçalarını da kapsayan geniş bir beyin alanındaki çeşitli anormalitelerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.¹⁸ Bu beyin bölgelerinde dopamin dışında başka önemli nörotransmitterler ve bunlara ait reseptörler de yer almaktadır. Alkole bağımlı ödüllendirmede dopaminin yanı sıra GABA, glutamat ve serotoninin de katıldığı "ödül kaskadı"ndan da söz edilmekle beraber,¹⁶⁻¹⁸ gerek ödül eksikliği sendromunun da bu kaskadın işleyişi, gerekse madde bağımlılığın ödül eksikliği dışında kalan etki mekanizmalarının anlaşılması ile ilişkili daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim sürmektedir.

GABA ve GABAerjik Sistem

GABA ve GABAerjik sistemde oluşan adaptasyonun özellikle alkol ve sedatif-hipnotik ilaçlara karşı gelişen fiziksel bağımlılıkta rolü olduğuna işaret eden çalışmalar yapılmıştır. GABA bilindiği gibi santral sinir sisteminde en yaygın inhibitör nörotransmitterdir. GABA-A reseptörü, benzodiazepin reseptörü ve klorür iyonoforu ile birlikte alkol ve benzodiazepinler gibi sedatif-hipnotiklerin etki mekanizmasında önemli bir role sahiptir. Bilindiği gibi GABA nöronal düzeyde hücre içine Cl⁻ girişini artırır ve elektrofizyolojik düzeyde bir postsinaptik

inhibisyon yapar. GABA'nın bu etkileri benzo-diazepinler, barbitüratlar ve alkol tarafından potansiyelize edilmektedir. GABA'nın etkilerini bu şekilde potansiyelize eden maddelerin anksiyolitik etkilere sahip olduğu da bilinmektedir. Deney hayvanlarında GABA-A reseptör antagonistleri ve benzodiazepin ters (invers) agonistlerinin sedatif-hipnotiklerin antikonflikt etkilerini bloke ederken, GABA-A reseptör agonistlerinin bu etkileri güçlendirmesi bunun en güçlü kanıtlarından biridir.

Flumazenil gibi bazı benzodiazepin reseptör antagonistlerinin de doza bağımlı bir şekilde alkol yoksunluk sendromunun bazı semptomlarını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.²⁶ Bu noktadan hareket ile alkol ve sedatif-hipnotiklerin anksiyolitik ve sedatif etkilerinin bu maddelere gelişen bağımlılıkta ödüllendirici ve pozitif pekiştirici rolü olduğu ileri sürülmüştür. Amigdala, ventral ön beyin, olfaktor tüberkül ve globus pallidum gibi anatomik bölgelerde GABAerjik aktivitenin yukarıda bahsedilen etki düzeneği ile sedatif-hipnotiklerin ve alkolün yaptığı ödüllendirmeye ve pozitif pekiştirici önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir.¹⁵

Glutamat ve Glutamaterjik Sistem

Glutamaterjik sistem ve glutamatın fiziksel bağımlılık gelişiminde rolü olabileceğini düşündüren bulgular vardır. Literatürde NMDA reseptörlerinde oluşan bir adaptasyonun morfin ve alkol yoksunluk sendromu ile ilişkisine işaret eden bazı makaleler yayımlanmıştır.²⁷⁻²⁹ MK-801 gibi NMDA reseptör antagonistlerinin morfin ve alkol yoksunluk sendromunun epileptik nöbetleri üzerine etkili olması, bu tip maddelerin kronik kullanımı esnasında NMDA reseptörlerinde oluşan bir adaptasyonun fiziksel bağımlılık ile ilişkisini düşündürmektedir.^{30,31} Beyinde gerçekleştirilen elektrofizyolojik ve nörokimyasal çalışmalarda akut alkolün hem NMDA hem de kainat reseptörlerinde glutamatın ekstatör etkisini inhibe ettiği ve GABA-A reseptörlerinde GABA etkisini güçlendirdiği, kronik alkolün ise NMDA reseptör sayısında bir artışa karşılık GABA-A'nın fonksiyonunda ve sayısında

belirgin bir azalma oluşturduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalarda kainat cevaplarında kronik alkol ile bir değişiklik saptanamamıştır. Bu bulgular da NMDA reseptörleri ve glutamatın fiziksel bağımlılık gelişimine ve yoksunluk sendromuna neden olan santral sinir sistemi adaptasyonuna katkısı olabileceğine işaret etmektedir.⁸ Bu bulguların ışığında alkol yoksunluk sendromu esnasında ortaya çıkan anksiyete ve epileptik nöbetlerde GABAerjik ve glutamaterjik sistemlerdeki birbirine zıt santral değişikliklerin önemli bir katkısı olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar aynı zamanda diğer güçlü fiziksel bağımlılık oluşturan maddeler için de ipucu verir niteliktedir.

Bu tip nörokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalarda akut alkolün voltaja duyarlı Ca^{2+} kanallarında bir inhibisyona neden olduğu da gösterilmiştir. Bu tip bulgular madde bağımlılığında Cl^- iyonoforu dışında voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ca^{2+} antagonistlerinin alkol yoksunluk sendromunun bazı semptomlarını düzeltici etkileri de³² bu düşünceleri doğrular niteliktedir.

Endojen Opioid Peptidler

Beta-endorfin, enkafalinler ve dinorfin gibi endojen opioid peptidlerin opioidlerin ödüllendirici ve pozitif pekiştirici özelliklerinde rolü olabileceğini gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır. Opioid peptidlerin VTA veya nükleus akkumbens içine injekte edilmesi deney hayvanlarında intrakranial self-stimülasyonu uyarır ve lokomotor aktivitede artışa neden olur. Hipokampus ve hipotalamusa bu maddelerin injeksiyonu da benzer sonuçlara neden olmuştur.³³

Opioid peptidler hem bağımsız olarak hem de nükleus akkumbensten dopamin saliverilmesini artırarak pozitif pekiştirici yapabilirler. μ ve δ tipi opioid reseptörlerinin opiyatların pozitif pekiştirici yapmasında önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen en önemli bulgu μ reseptör antagonistlerinin deney hayvanlarında doza bağımlı bir

şekilde opiyat kendine-vermeyi azaltmalarıdır. Nalokson ve naltrekson gibi opioid reseptör antagonistlerinden klinikte bağımlılarda opioid özlemini azaltmakta yararlanılmaktadır. δ reseptörlerin ise daha çok dopamin D_1 reseptörlerine bağımlı motor stimülasyonda ve ödüllendirmede önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Serotonin ve Serotonerjik Sistem

Serotonin antagonistlerinin yeme içme davranışının yanısıra alkol gibi bazı bağımlılık yapıcı maddelerin tüketimini veya tercihini azalttığı yolunda bazı yayınlar yapılmıştır. Bununla beraber serotoninin bağımlılık gelişimindeki rolü dopamin kadar açık bir şekilde ortaya konamamıştır. Ancak çalışmalar sonucu serotoninin de ilaç arayışı davranışı üzerine direk veya modüle edici bazı etkilere sahip olduğunun bulunması sürpriz sayılmamalıdır. Nitekim deney hayvanlarında yapılan bazı çalışmaların sonuçları beyin çeşitli bölgelerinde kronik etanol kullanımı ve etanol yoksunluk sendromu döneminde serotonerjik döngüde (turnover) önemli değişiklikler olduğuna işaret etmektedir.^{34,35}

Noradrenalin ve Noradrenerjik Sistem

Noradrenerjik sistemin yoksunluk sendromunun agresif komponentlerinde rolü olabileceğini düşündüren gözlemler vardır. Bağımlılık yapıcı maddelerin belli bir süre kullanımı sonucu lokus seruleus (LC) gibi önemli noradrenerjik komponentlerde bir adaptasyon oluşması ve maddenin ani olarak kesilmesi sırasında ortaya çıkan hiperaktivite ve ajitasyon gibi kesilme semptomlarında bu adaptasyonun rolü olması kuvvetle muhtemeldir. Santral presinaptik α_2 adrenerjik reseptörler presinaptik nöronlardaki noradrenerjik ateşlemeyi inhibe eden otoreseptörlerdir. Bu reseptörlerde gelişen bir duyarlılaşmanın alkol yoksunluk sendromunun ajitasyon, hiperaktivite ve hipereksitabilite gibi semptomlarından sorumlu olabileceğini düşündüren birçok bulgu vardır. Klonidin gibi santral α_2 agonistlerinin alkol yoksunluk sendromunda faydalı etkilerinin olması

ve alkol yoksunluk sendromu esnasında artmış noradrenalin turnoveri bu görüşü destekler niteliktedir.^{14,15}

Alkolün LC'da noradrenerjik aktiviteyi inhibe ettiği ve LC'daki artmış noradrenerjik aktivitenin anksiyete ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu görüşten hareketle alkolün LC üzerine inhibitör etkisinin anksiyeteyi gidererek pozitif pekiştiriye katkıda bulunduğu ileri sürülmüşse de bu görüş bilim insanları tarafından çok fazla desteklenmemiştir. Alkolün LC'da noradrenerjik aktiviteyi artırdığını ileri süren görüşler de mevcuttur. Ayrıca adrenerjik α_1 reseptörlerin dopaminerjik reseptörler ile birlikte düşük doz alkolün psikomotor uyarıcı (ödüllendirici) etkilerine katkı sağladığını gösteren bazı bulgular da mevcuttur. Çalışmalar değerlendirildiğinde alkolün muhtemelen psikostimülan özelliklerinin belirgin olduğu düşük dozlarında dopaminerjik stimülasyonun yanısıra LC inhibisyonu da yaparak pozitif pekiştiri yaptığı düşünülebilir. Ancak LC inhibisyonunun ödüllendirmeye katkısı doza bağımlılık gösterebilir ve deneysel çalışmaların sonuçları dopaminerjik sistemdeki kadar kesin değildir.

Adenozin ve Adenozinerjik Sistem

Adenozin riboza bağlı bir pürindir; beyinde kendine özgü reseptörleri vardır ve GABA gibi santral sinir sisteminin inhibitör nitelikli nörotransmitterlerinden biridir. Beyindeki birçok nöronun ateşlenmesini (firing) inhibe edici özelliğe sahiptir.

Adenozinin santral sinir sisteminde yer alan A_1 ve A_{2a} reseptör alt tiplerinin anksiyete ile ilişkili olduğuna işaret eden çalışmalar yapılmıştır. Şöyleki, adenozin reseptörlerinin nonspesifik bir antagonisti olan metilksantin türevi kafein ve teofilin santral adenozin reseptörlerini bloke ederek adenozinin nöronların ateşlenmesini engelleyen inhibitör etkilerini bloke etmekte ve anksiyete semptomlarına neden olmaktadır. Ayrıca farelerde gerçekleştirilen bazı deneysel çalışmaların sonuçları özellikle selektif adenozin A_1 reseptör agonistlerinin anksiyolitik etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir.

Gerek adenosin A_1 gerekse A_{2a} reseptörlerinin yokluğunun ise farelerde anksiyete belirtilerini şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür.³⁶⁻³⁸

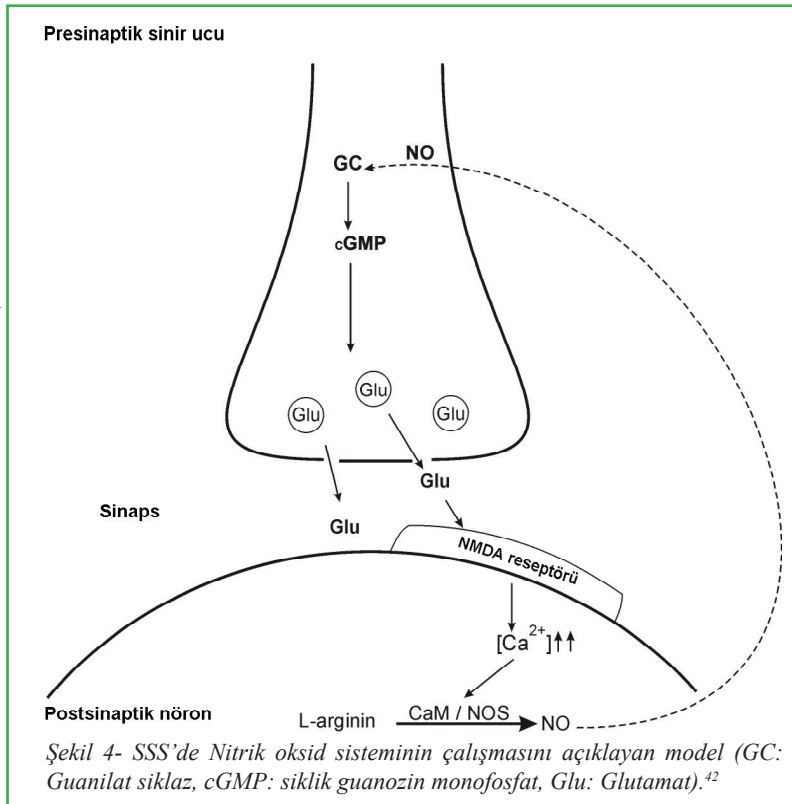
Anksiyete ve anksiyete sonucu ortaya çıkan davranışlar gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında alkol, barbitürat ve opioid tipi bağımlılıkta gözlenen yoksunluk sendromunun önemli belirtilerinden biridir. Öte yandan bir adenosin antagonisti olan kafein de amfetamin ve kokain gibi diğer stimülanlara benzer olarak motor stimülan ve öforizan etkiler oluşturur. Kafeinin uzun süre kullanımı ise kafein bağımlılığına neden olur. Bu veriler santral adenozerjik sistemin bağımlılık sırasında gözlenen yoksunluk sendromuna katkı sağlayabileceğine işaret etmektedir.

Santral Nitrik Oksid ve Nitrerjik Sistem

Son zamanlarda santral nitrerjik sistemin morfin ve alkol bağımlılığında rolü olabileceğine ilişkin bazı veriler elde edilmiştir. NG-nitro arginin metil esteri (L-NAME) ve 7-nitro indazol (7-NI) gibi bazı Nitrik oksid sentaz (NOS) inhibitörlerinin deney hayvanlarında morfin ve alkol yoksunluk sendromunda ortaya çıkan semptomların şiddetini azaltırken, amfetamin ve kafein gibi psikostimulanlarla indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi bloke etmeleri ve sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunda ortaya çıkan odiyojenik epileptik nöbetlerde nitrik oksidin endojen bir mediyatör olabileceğini düşündürülen bulgular elde edilmiş olması, santral nitrerjik sistemin madde bağımlılığının özellikle tedavisi konusunda umut verici, yeni ve incelenmeye değer bir hedef olduğu izlenimini vermektedir.³⁹⁻⁴³

Etanol ile opioidlere fiziksel bağımlılık gelişiminde nitrik oksid (NO)'nun glutamaterjik sistem ile etkileşmesinin söz konusu olduğu ve bu etkileşmeye ikinci ulak cGMP'nin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Eksitator aminoasit reseptörlerinin özellikle de NMDA reseptörlerinin glutamat aracılığı ile uyarılması postsinaptik nöron membranında hücre içine Ca^{2+} girişini artırarak NO sentezini katalizleyen enzim olan NOS'un Ca^{2+} /Calmodulin aracılı aktivasyonuna neden olur. NOS'un aktive olması da NO sentezlenmesi ve üretimindeki artışla sonuçlanır. Postsinaptik nöronda sentezlenen ve saliverilen NO retrograd olarak presinaptik uca difüze olur ve guanilat siklazı (GC) uyurarak, presinaptik uçtan cGMP aracılı glutamat salınımını provoke eder (Şekil 4).

Özellikle alkol ve opioid bağımlılığı üzerine gerçekleştirilen bazı çalışmaların sonuçları santral eksitator amino asiderjik stimülasyonun yoksunluk sendromunun belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.



Agmatin ve bağımlılık

Agmatin arginin dekarboksilaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla argininin dekarboksilasyonu sonucu oluşan katyonik bir amindir. Agmatin biyolojik olarak aktif bir maddedir ve yüksek bir afinite ile imidazolin ve α_2 -adrenerjik reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir.⁴⁴⁻⁴⁶ Agmatin sıçanlarda gerek periferde gerekse santral sinir sisteminde NO sentezinde görev yapan enzim olan NOS'u^{47,48} ve beyinde glutamaterjik NMDA reseptörlerini⁴⁹ inhibe eder. Agmatinin rodentlerde nosiseptif modülasyon yaptığı,^{50,51} morfinin analjezik etkisini potansiyelize ettiği ve bu potansiyalizasyonda α_2 -adrenerjik reseptörlerin önemli bir rolü olduğu⁵² gösterilmiştir.

Agmatinin rodentlerde morfin ve alkol yoksunluk sendromunun bir çok belirtisini hafiflettiği ve bu etkisinden NOS inhibisyonu yapıcı veya NMDA reseptörlerini inhibe edici özelliklerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.^{40,53} Agmatinin NOS inhibisyonu ve NMDA reseptör antagonisti özellikleri ile anksiyete ve epilepsi gibi başka eksitator nitelikli nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği veya nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların etkilerine katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Bununla beraber agmatinin morfinin analjezik etkilerini güçlü bir biçimde potansiyelize etmesi ve ağrıya yardımcı olması nedeni ile vücut geliştiriciler tarafından performansı artırıcı olarak kullanılması ve agmatin gibi NMDA inhibisyonu yapan bazı maddelerin kötüye kullanım potansiyeli bulunması bu nörokimyasala temkinli yaklaşmamız gerektiğini düşündürmektedir. Yakın tarihlerde yayınlanan araştırma sonuçları da agmatinin belli bir doz aralığında deney hayvanlarında şizofreni belirtilerini modellediğine işaret etmiştir.^{54,55} Aynı düzenekte amfetamin türevleri ve fensiklidin de agmatine benzer etkiler oluşturmaktadır. Bu veriler agmatin içeren ürünlerin kötüye kullanım potansiyeli olabileceğini düşündürmektedir. Deney hayvanlarında alkol ve morfin yoksunluk belirtilerini hafifletmesinin nedeni bu maddelerin etkilerini taklit etmesi, yani bu maddelerle arasında çapraz bir bağımlılık olması ile ilişkili olabilir.

Nöropeptidler, Kolesistokinin ve P Maddesi

Kolesistokinin uyanç ve duygudurum ile ilişkili bir nöropeptiddir. Kolesistokinin bir anksiyete bozukluğu tipi olan panik atakların olası bir nöromedyatörü olduğu ileri sürülmüştür. Kolesistokininin B reseptör alt tipini antagone eden ajanların rodentlerde alkol yoksunluk sendromunun özellikle geç döneminde ortaya çıkan belirtilerini hafifletmesi bu nöropeptidin alkole fiziksel bağımlılık gelişiminde rolü olabileceğine işaret etmektedir.⁵⁶

Bir nörokinin olan P maddesi (Substance P) ağrının duyumsanmasında önemli bir role sahiptir. P maddesinin ayrıca diğer nörokininler gibi anksiyetenin modülasyonunda da rolü olduğuna işaret eden deneysel çalışmalar yapılmıştır. Yakın tarihli bir çalışmada⁵⁷ P maddesinin anksiyojenik etkilerine santral nitrik oksidin önemli bir katkısı olduğuna işaret eden deneysel bulgular elde edilmiştir.

Kanabinoid sistemi

Esrar bitkisinin içinde bulunan en etkin psikoaktif madde olan Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) ve türevleri (kanabinoidler), yalnızca madde bağımlılığı literatüründe değil, aynı zamanda potansiyel terapötik kullanımı açısından da son zamanlarda araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır. Şimdiye kadar en az iki kanabinoid reseptör geni klonlanmış olmakla birlikte, üçüncü bir reseptör için kanıtlar da bulunmaktadır.⁵⁸ Bu reseptörlerden ilki olan CB₁ reseptörü santral sinir sisteminde baskın olan kanabinoid reseptörü olması nedeniyle bazı kaynaklarda "beyin kanabinoid reseptörü" olarak da adlandırılmaktadır.⁵⁹

Ventral tegmental alanda (VTA) ve nükleus akkumbenste önemli miktarlarda CB₁ reseptörü bulunmaktadır. Bununla birlikte, nükleus akkumbensin çevre alanlarında, merkez alanlarına göre anlamlı derecede daha fazla CB₁ reseptörü bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu bölgede CB₁ reseptörlerinin dopaminerjik hücrelerin terminal ya da hücre gövdelerinde

bulunmadığı da bilinmektedir.^{60,61} Δ9- THC ya da diğer kannabinoid agonistleri, nükleus akkumbensinde dopamin salınımını artırmaktadır; ama bu etki, nükleus akkumbensin yalnızca kabuk alanları ile sınırlı görünmektedir.⁶²

Esrar yoksunluğunun görece hafif geçmesinin nedenleri arasında en önemlisi, Δ9- THC'nin alkol, kokain ve opioid gibi ilaçlara göre yarı-ömrünün çok uzun olmasıdır. Yine de, son zamanlarda yapılan çalışmalarda ve özellikle CB₁ reseptör antagonisti SR-141716A sentezlendikten sonra, esrarın yoksunluk sendromuna yol açabileceğine ve belirgin fiziksel bağımlılık oluşturduğuna ilişkin kanıtlar giderek çoğalmaktadır. Kaymakçalan⁶³ rhesus maymunlarda kronik Δ9- THC verilmesi ile hiperirritabilite, tremor ve anoreksi gibi yoksunluk belirtileri oluştuğunu kaydetmiştir.

CB₁ reseptör antagonisti SR-141716A'nın (rimonabant) morfinle eşleştirilen koşullu yer tercihini önlediği gösterilmiştir.⁶⁴ Bu çalışmada SR-141716A aynı zamanda, 5 gün boyunca morfin uygulanmış sıçanlarda nalokson ile presipite edilmiş yoksunluk belirtilerini de azaltmıştır. Başka çalışmalarda da, eroinin sıçanlarda kendine verilmesi SR-141716A tarafından,⁶⁵ Δ9- THC'nin maymunlarda kendine verilmesi ise opioid antagonisti nalokson tarafından inhibe edilmiştir.⁶⁶ Bu bulgular, kannabinoid reseptörü blokörlerinin, opiyat bağımlılığı tedavisinde yeni yaklaşımlara olanak sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla beraber, bağımlılık ile ilişkili güncel kaynaklarda opioid antagonisti olan naloksonun kronik olarak Δ9- THC verilen deney hayvanlarında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkardığı, kannabinoid CB₁ reseptör antagonisti olan rimonabantın da morfine bağımlı sıçanlarda morfin yoksunluk belirtilerini presipite ettiği belirtilmektedir.⁶⁷

Nöroblastoma hücre kültürlerinde kronik alkole maruziyet endojen kannabinoid olan anandamid düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Farelerde de kronik alkol alımı kannabinoid CB₁ reseptörlerinde down-regülasyona neden olmaktadır. Sıçanlarda etanol ve Δ9- THC arasında çapraz tolerans geliştiği saptanmıştır.^{67,68} Öte yandan etanol tercih eden rodentlerde gerçekleştirilen

bazı çalışmalarda CB₁ reseptör antagonistlerinin etanol tüketimini azalttığına işaret eden veriler elde edilmiştir.^{69,70} Lallemand ve diğ. de⁷¹ CB₁ reseptör antagonisti olan SR141716A'nın düşük dozlarında (3 mg/kg) sıçanlarda etanol tercihini etkilemezken, yüksek dozlarda (10 mg/kg) etanol tercihinin artırdığını ileri sürmüşlerdir.

Bütün bu veriler kannabinoid reseptör antagonistlerinin alkol ve madde bağımlılığın tedavisindeki yerinin henüz tartışmalı olduğuna ve konunun daha detaylı incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Madde Bağımlılığında Nöroplastisite Hipotezi

Sinir sistemi organizmanın içinde gerçekleşen değişiklikler kadar çevresel değişikliklere de adapte olabilecek bir yapıya sahiptir. Her türlü iç ve dış stres diğer organ ve sistemlerde olduğu gibi beyinde de değişikliklere yol açabilir. Değişiklik sonuçta sinaptik etkinliğin değişmesidir.⁷²

Nöroplastisite gelen uyarının niteliğine göre beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu ağların yapısal özellikleri ve mental işlevlerindeki değişikliklerdir. Stres altında bu değişiklikler sonucu depresyon ve şizofreni gibi hastalıklar oluşabildiği gibi öğrenme gibi önemli santral fonksiyonların oluşumunda ve hastalıkların iyileşmesinde de nöroplastisite rol oynar. Fiziksel bağımlılık gelişimi ve yoksunluk sendromu beyinde nöronal bağlantılarda ve nörotransmitter sistemlerinde oluşan "ters adaptasyonla" yakından ilişkilidir. Bu "ters adaptasyon" nöroplastisite ile ilişkili değişikliklerin sonucu olabilir. Madde bağımlılığı araştırmalarının nöroplastisiteye (nörogenezis, apoptozis, nörotrofik faktörler, nöronların dirençleri vb.) odaklanması ve nöroplastisite üzerine olumlu etkiye sahip ilaçların madde bağımlılığında da denenmesi madde bağımlılığının etki düzeneğinin anlaşılmasına ve tedavisine önemli katkılar sağlayabilir. Nitekim deneysel çalışmalarda beyin nöroplastisitesinde etkili olduğu ileri sürülen bir antidepresan olan tianeptinin^{73,74} alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin şiddetini hafifletici etkisi⁷⁵ de bu görüşü destekler niteliktedir.

Kaynaklar

1. Uzbay, İ.T. Madde bağımlılığı. Silahlı Kuvvetler Dergisi 399 (Ocak): 99-115, 2009.
2. Uzbay İT. Madde bağımlılığı ve Hiperikum perforatum'un madde bağımlılığı üzerine etkileri. Fito-terapi, 2009.
3. Kayaalp SO, Uzbay İT. İlaç kötüye kullanımı ve ilaç bağımlılığı. In: KAYAALP Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kayaalp, S.O. (ed.), 11. Baskı, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2005, s. 816-836.
4. Uzbay İT. Nöropsikofarmakoloji. Rasyonel İlaç Kullanımı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007.
5. Koob FG, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science 242: 715-723, 1988.
6. Koob FG. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol Sci 13: 177-184, 1992.
7. Stolerman I. Drugs of abuse: behavioral principles, methods and terms. Trends Pharmacol Sci 13: 170-176, 1992.
8. Uzbay İT., Yüksel, N.: Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. Psikofarmakoloji. N. Yüksel (Ed.), Yenilenmiş 2. Baskı, s. 485-520, Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara, 2003.
9. Crabbe JC, Belknap JK. Genetic approaches to drug dependence. Trends Pharmacol Sci, 13: 212-219, 1992.
10. Crabbe JC, Belknap JK, Buck KJ. Genetic animal models of alcohol and drug abuse. Science, 264: 1715-1723, 1994.
11. Uzbay İT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
12. Wise RA, Bozart MA. A Psychomotor stimulant theory of addiction. Psychol Rev, 94: 469-492, 1987.
13. Borg V, Weinholdt T. Bromocriptine in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Acta Psychiatr Scand, 65: 101-110, 1982.
14. Parale MP, Kulkarni SK. Studies with a-2 adrenoceptor agonists and alcohol abstinence syndrome in rats. Psychopharmacology, 88: 237-239, 1986.
15. 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.
16. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. J Psychoactive Drugs 32 (Suppl. i-iv): 1-112, 2000.
17. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. Prog Brain Res 126: 325-341, 2000.
18. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. Am J Med Genet 132B: 29-37, 2005.
19. Uzbay İT. Madde bağımlılığı ve dopaminerjik sistem. Türkiye Klinikleri, Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri (Alkol ve Madde Bağımlılığı Özel Sayısı), 1(47): 65-72, 2006.
20. Blum K, Braverman ER, Wood RC, Gill J, Li C, Chen TJ, Taub M, Montgomery AR, Sheridan PJ, Cull JG. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. Pharmacogenetics 6: 297-305, 1996.
21. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 116:103-125, 2003.
22. Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Qualichefski J, Fletcher BH, Syndulko K, Ritchie T, Noble EP. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. Nat Med 1: 337-341, 1995.
23. Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler HR, Krystal J, Merikangas K, Kennedy JL, Kidd KK. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. JAMA 266: 1801-1807, 1991.
24. Cruz C, Camarena B, Mejia JM, Paez F, Eroza V, Ramon De La Fuente J, Kershenobich D, Nicolini H. The dopamine D2 receptor gene TaqI A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican population. Arch Med Res 26: 421-426, 1995.
25. Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, Goate A, Rice J, Van Eerdewegh P, Reich T, Cloninger CR, Nurnberger JI Jr, Kowalczyk M, Wu B, Li TK, Conneally PM, Tischfield JA, Wu W, Shears S, Crowe R, Hesselbrock V, Schuckit M, Porjesz B, Begleiter H. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 22: 505-512, 1998.
26. Uzbay İT, Akarsu ES, Kayaalp SO. Effects of flumazenil (Ro 15-1788) on ethanol withdrawal syndrome in

- rats. *Arzneim Forsch-Drug Res* 45: 120-124, 1995.
27. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 152: 332-340, 1995.
28. Davidson M, Shanley B, Wilce P. Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study. *Brain Res* 674: 91-96, 1995.
29. Thomas MP, Monaghan DT, Morrisett RA. Evidence for a causative role of N-methyl-D-aspartate receptors in an in vitro model of alcohol withdrawal hyperexcitability. *J Pharmacol Exp Ther* 287: 87-97, 1998.
30. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 251: 85-87, 1991.
31. Rossetti Z, Carboni S. Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in rat striatum. *Eur J Pharmacol* 283: 177-183, 1995.
32. Little HJ, Dolin SJ, Halsey MJ. Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. *Life Sci* 39: 2059-2065, 1986.
33. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 2005.
34. Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyığıt EE, Aynacıoğlu Ş, Akarsu ES. Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs. *Drug Alcohol Depend* 53: 39-47, 1998.
35. Uzbay IT, Usanmaz S, Akarsu ES. Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. *Neurochem Res*, 25: 257-262, 2000.
36. Jain N, Kemp N, Adeyemo O, Buchanan P, Stone TW. Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *Br J Pharmacol* 116: 2127-2133, 1995.
37. El Yacobui M, Ledent C, Parmentier M, Costentin J, Vaugeois JM. The anxiogenic-like effect of caffeine in two experimental procedures measuring anxiety in the mouse is not shared by selective A(2A) adenosine receptor antagonists. *Psychopharmacology* 148: 153-163, 2000.
38. Johansson B, Halldner L, Dunwiddie TV, Masino SA, Poelchen W, Gimenez-Llort L, Escorihuela RM, Fernandez-Teruel A, Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XJ, Hardemark A, Betsholtz C, Herlenius E, Fredholm BB. Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc Natl Acad USA*, 98: 9407-9412, 2001.
39. Uzbay IT, Erden BF, Tapanyığıt EE, Kayaalp SO. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci* 61: 2197-2209, 1997.
40. Arıcıoğlu-Kartal F, Uzbay IT. Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sci* 61: 1775-1781, 1997.
41. Çelik T, Zagli Ü, Kayir H, Uzbay İT. Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice. *Drug Alcohol Depend* 56: 109-113, 1999.
42. Uzbay İT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 25: 43-52, 2001.
43. Kayir H, Uzbay IT. Evidence for the role of nitric oxide in caffeine-induced locomotor activity in mice. *Psychopharmacology* 172: 11-15, 2004.
44. Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science* 263: 966-969, 1994.
45. Piletz JE, Chikkala DN, Ernsberger P. Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha 2-adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 272: 581-587, 1995.
46. Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci* 21: 187-193, 2000.
47. Auguet M, Viossat I, Marin JG, Chabrier PE. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase by agmatine. *Jpn J Pharmacol* 69: 285-287, 1995.
48. Galea E, Regunathan S, Elipoulos V, Feinstein DL, Reis DJ. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochem J* 316(pt 1):247-249, 1996.
49. Yang XC, Reis DJ. Agmatine selectively blocks the N-methyl-D-aspartate subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 544-549, 1999.
50. Kolesnikov Y, Jain S, Pasternak GW. Modulation of opioid analgesia by agmatine. *Eur J Pharmacol* 296: 17-22, 1996.
51. Horvath G, Kekesi G, Dobos I, Szikszay M, Klimscha W, Benedek G. Effect of intrathecal agmatine on inflammation-induced thermal hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol* 368: 197-204, 1999.
52. Yeşilyurt Ö, Uzbay İT. Agmatine potentiates the analgesic effect of morphine by an alpha-2 adrenoceptor-mediated mechanism in mice. *Neuropsychopharmacology* 25: 98-103, 2001.

53. Uzbay IT, Yeşilyurt Ö, Çelik T, Ergün H, Işimer A. Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behav Brain Res* 107: 153-159, 2000.
54. Uzbay IT, Kayir H, Göktaalay G, Yildirim M. Agmatine induces schizophrenia like-symptom in Wistar rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 18 (Suppl. 4): S399, 2008.
55. Uzbay IT, Kayir H, Goktaalay G, Yildirim M. Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *J Psychopharmacol* (in press).
56. Wilson J, Little HJ. CCK(B) antagonists protect against some aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 967-973, 1998.
57. Baretta IP, Assrey J, De Lima TCM. Nitric oxide involvement in the anxiogenic-like effect of substance P. *Behav Brain Res* 121: 199-205, 2001.
58. Alici T, Uzbay İT. Kannabinoidler: Ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinin nörobiyolojisi üzerine bir gözden geçirme. *Bağımlılık Dergisi* 7: 140-149, 2007.
59. Breivogel CS, Childers S.R. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 5: 417-431, 1998.
60. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 11: 563-583, 1991.
61. Julian MD, Martin AB, Cuellar B. Neuroanatomical relationship between type 1 cannabinoid receptors and dopaminergic systems in the rat basal ganglia. *Neuroscience* 119: 309-318, 2003.
62. Cheer JF, Wassum KM, Heien ML, Phillips PE, Wightman RM. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 24: 4393-4400, 2004.
63. Kaymakçalan S. Physiology and psychological dependence on THC in rhesus monkeys. In: Paton WDM, Crown J (eds) *Cannabis and Its derivatives*. Oxford University Press, London, 1972, s. 142-149.
64. Mas-Nieto M, Pommier B, Tzavara, Caneparo A, Da Nascimento S, Le Fur G, Roques BP, Noble F. Reduction of opioid dependence by the CB1 antagonist SR141716A in mice: evaluation of the interest in pharmacotherapy of opioid addiction. *Br J Pharmacol* 132: 1809-1816, 2001.
65. Navarro M, Carrera MR. Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L, Chowen JA, Gomez R, del Arco I, Villanua MA, Maldonado R, Koob GF, Rodriguez de Fonseca F. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J Neurosci* 21: 5344-5350, 2001.
66. Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient in marijuana in squirrel monkeys. *Nature Neurosci* 3: 1073-1074, 2001.
67. Brust JCM. *Neurobiological Aspects of Substance Abuse*. Second Edition, Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2004.
68. Hungund BK, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol Alcohol* 35: 126-133, 2000.
69. Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiébot MH, Poncelet M, Soubrié P, Le Fur G. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 132: 104-106, 1997.
70. Colombo G, Agabio R, Fà M, Guano L, Lobina C, Loche A, Reali R, Gessa GL. Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol Alcohol* 33: 126-130, 1998.
71. Lallemand F, Soubrié P, De Witte P. Effects of CB1 cannabinoid receptor blockade on ethanol preference after chronic alcohol administration combined with repeated re-exposures and withdrawals. *Alcohol Alcohol* 39: 486-492, 2004.
72. Uzbay İT. *Nöroplastisite ve Depresyon*, Çizgi Tıp Yayinevi, Ankara, 2005.
73. McEwen BS, Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 14 (Suppl 5): S497-502, 2004.
74. Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, Wood GE, McEwen BS, Grillo CA. Tianeptine increases brain-derived neurotrophic factor expression in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol* 565: 68-75, 2007.
75. Uzbay T, Kayir H, Celik T, Yuksel N. Acute and chronic tianeptine treatments attenuate ethanol withdrawal syndrome in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 30: 478-485, 2006.