

# Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

## RESMİ WEB SİTEMİZ

<https://rantey.org>

### Yedek ve Duyuru Kanallarımız

Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>



# MADDE BAĞIMLILIĞI

**Tüm Boyutlarıyla Bağımlılık ve  
Bağımlılık Yapan Maddeler**

**Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay**



istanbul  
tıp kitabevi

Uzbay

# MADDE BAĞIMLILIK

Tüm Boyutlarıyla Bağımlılık ve  
Bağımlılık Yapan Maddeler



Ücretsiz PDF





# Madde Bağımlılığı

**Tüm Boyutlarıyla Bağımlılık ve Bağımlılık  
Yapan Maddeler**

**Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay**

*Üsküdar Üniversitesi  
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma  
Merkezi (NPFUAM) Müdürü ve  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanı,  
İstanbul*

İSTANBUL TIP KİTABEVİ

©İstanbul Medikal Yayıncılık BİLİMSEL ESERLER dizisi

**Madde Bağimmllığı**

**Yazar: Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay**

**1. Baskı 2015**

ISBN - 978-605-4949-33-5

Yasalar uyarınca, bu yapıtın yayın hakları  
istanbul medikal sağlık ve yayıncılık hiz. tic. ltd. şti.'ye aittir.  
Yazarın ve yayın evinin yazılı izni alınmadan ve kaynak olarak  
gösterilmeden, elektronik, mekanik ve diğler yöntemlerle  
kısmen veya tamamen kopya edilemez;  
fotokopi, teksir, baskı ve diğler yollarla çoğaltılamaz.

**www.istanbultip.com.tr**

**2015 İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. şti.**  
**34104, Çapa-İstanbul-Türkiye**  
**www.istanbultip.com.tr**  
**e-mail: info@istanbultip.com.tr**

**Adres: Şehremin Mah. Börekçi Veli Sok. No: 4/A Çapa-İST.**  
**Tel: 0212.584 20 58 (pbx) 0212.587 94 43 Faks: 0212.587 94 45**

**UYARI**

Medikal bilgiler sürekli değışmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenliğ uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değışikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan her ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama ekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değışildir.



|                              |                                                                  |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Yayına hazırlayan</b>     | <b>İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. şti.</b> |
| <b>Yayıncı sertifika no</b>  | <b>12643</b>                                                     |
| <b>İmy adına grafikerler</b> | <b>Mesut Arslan</b>                                              |
| <b>Sayfa düzeni</b>          | <b>İnci Gamze Karaevli</b>                                       |
| <b>Yazar</b>                 | <b>Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay</b>                                 |
| <b>Kapak</b>                 | <b>İmy Tasarım</b>                                               |
| <b>Baskı ve cilt</b>         | <b>Gezegen Basım San. ve Tic. Ltd.</b>                           |
|                              | <b>100. Yıl Mah. Matbaacılar Sitesi</b>                          |
|                              | <b>2. Cad. No: 202/A, Bağcılar/İST</b>                           |
|                              | <b>Tel : 0212. 325 71 25</b>                                     |

# Önsöz

Madde Bağımlılığı belki de insanlık tarihi kadar eskidir ve insanoğlunun en eski sorunlarından biridir. Doğrudan beyin ile ilişkilidir. Bir anlamda beyin hastalığıdır ve bu yönü ile nöroloji, psikiyatri ve klinik psikoloji gibi beynin işlevselliğini inceleyen tıbbi disiplinler ile yakından ilişkilidir. Bununla beraber madde bağımlılığı sadece sağlıkla ilişkili bir sorun değildir. Sosyolojik, kültürel, felsefi ve hukuki yönü de vardır. Bu nedenle madde bağımlılığını anlamak multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Bağımlılık yapan maddelerin kötüye kullanılması da insanlık tarihi kadar eskidir. Temeli insanoğlunun beynini etkileyerek kendini daha iyi hissetmek, daha iyi performans göstermek veya daha çok haz almak için çeşitli maddeleri kullanmasına dayanır. Beyni etkileyerek özellikle haz almayı artıran veya kolaylaştıran doğal ve sentetik maddelerin tamamı aynı zamanda bağımlılık yapma özelliğine de sahiptir. Bağımlılık yapma özelliği olan bazı maddeler yüzyıllar boyunca belli alt kültürlerde bireyler arasındaki sosyal bağları güçlendirmek için de yaygın şekilde kullanılmışlardır. Tarih boyunca Güney Amerika'dan Asya'ya kadar oldukça geniş bir coğrafyada bazı topluluklarda, dini ayinlerde ritüel olarak madde kullanıldığını görüyoruz. İster ayinlerde isterse eğlence amaçlı olsun bağımlılık yapıcı herhangi bir maddeyi hiç kullanmayan ve bununla ilişkili bir alt kültür oluşturmayan hiçbir beşeri toplum yoktur. Yahudilik ve Hristiyanlık dinlerinde alkollü bir içki olan şarap kutsaldır ve sembolik değeri vardır. Şarap Hristiyanlıkta dinsel ayinlerin önemli bir parçasını temsil eder. Alkol başta olmak üzere birçok bağımlılık yapıcı madde sosyallik ve rahatlama hislerini de teşvik eder. Birçok toplulukta çeşitli kaktüslerden, koka yapraklarından, mantarlardan veya başka bitkilerden elde edilen ürünler zorluklara karşı direnci ve performansı artırmak, kendini daha iyi hissetmek, halüsinasyonlar görmek ve doğaüstü güçlerle iletişim kurmak için kullanılmıştır. Bağımlılık yapan maddeler zaman zaman bazı toplumlarda salgın halinde kitlesel kullanımlarla kendini göstermiş, müzik, felsefe ve protest hareketlerle birleşerek güçlü ve toplumsal yaşamı etkileyen alt kültürler de oluşturmuştur.

Madde bağımlılığı ile ilişkili bilimsel yaklaşım ve görüşler son 30 yılda köklü bir değişikliğe uğramıştır. Bunda beyine ait çalışmalardan elde edilen yeni bilgilerin katkısı oldukça fazladır. Eskiden madde bağımlılığına daha çok bir ahlak sorunu ve buna bağlı davranış bozukluğu veya irade zayıflığı olarak bakılırken, günümüzde madde bağımlılığının şizofreni ve

Alzheimer hastalığı gibi önemli bir beyin hastalığı olduğu geniş bir çevrede kabul görmektedir.

Her ne kadar bir beyin hastalığı kabul etsek de madde bağımlılığı oldukça karmaşık bir fenomendir ve sadece nörobiyolojik değil, çevresel ve küresel birçok faktörden etkilenir. Sadece nörobiyolojik düzeyde ele alınsa bile madde bağımlılığının oluşumu ve gelişimini indirgemeci yaklaşımlarla tam anlamıyla açıklamak mümkün değildir. Bunun en önemli nedeni beyinde bildiğimiz bütün nörotransmitterlerin bağımlılık süreçleri ile bir şekilde ilişkisinin olmasıdır. Öte yandan, madde bağımlılığı sosyal, ekonomik ve yasal birçok farklı boyuta sahiptir. Bağımlılık yapan maddelerin küresel ticaretinde yüklü bir para trafiği söz konusudur ve buradaki kazanç büyük ölçüde illegal yapılanmaları ve terör örgütlerini finanse eder. Başka hiçbir hastalık bu ölçüde kara para, illegal yapılanmalar ve terör örgütleri ile ilişkili değildir. Madde bağımlıları arasında suç işleme oranı da oldukça yüksektir. Bu bağlamda madde bağımlılığı ve bağımlılık yapan maddeler aynı zamanda küresel bir güvenlik sorunudur. Oluşum mekanizmasının karmaşıklığı ölçüsünde madde bağımlılığın tedavisi de oldukça güçtür. Hekim, eczacı, hasta, eğitim kurumları, adliye ve güvenlik güçleri arasında pahalı ve multidisipliner bir organizasyonu gerektirir.

Sonuç olarak, bu kitapta karmaşık ve multidisipliner fenomen olarak daha uzun yıllar toplumsal bir sorun olmaya devam edecek gibi görünen madde bağımlılığı tüm yönleri ile kolay anlaşılır bir şekilde ele alınmaya çalışılmıştır. Temel amaç okuyucuya madde bağımlılığının nörobiyolojik temelleri ve etki mekanizması, bağımlılık yapan maddeler ile madde bağımlılığının tedavisi ve madde bağımlılığı ile mücadele için yapılması gerekenler konusunda güncel literatür ışığında geçerli ve anlaşılır bilgi sunulmasıdır.

Bu kitabı Türkiye Cumhuriyeti'nin temellerine saldıran karanlık güçlerin iftiraları ve onlara inanan hukukçuların kararı ile 8 ay 20 gün süre ile tutuklu kaldığım İzmir'deki Şirinyer Askeri Ceza ve Tutuk Evi'nde 2012 yılının Temmuz ayında yazmaya başladım. Kitabı yazmaya karar verdiğim süreçte benimle aynı kaderi paylaşan ve büyük bir kısmı benden çok daha uzun süre tutuklu kalan koğuştan arkadaşlarımla olumlu yaklaşımlarını ve desteğini burada anmadan geçmek haksızlık olur. İsmi buraya sığdıramayacağım aynı cezaevinde kader birliği yaptığımız Türk Silahlı Kuvvetleri'nin diğer mağdurları zor şartlarda çalışabilmem için hem beni motive ettiler, hem de çalışma ortamımı elverişli hale getirmek için ellerinden geleni yaptılar. Bu arkadaşlardan gördüğüm bilimsel saygı ve destek yaşadığım zorlu süreçte hem bana güç verdi hem de kitabın ilerlemesini sağladı. Bu kişilerin bilime ve bilimsel çalışmaya gösterdiği saygı süreç içinde arkamda duramayan, yaşamımın 29 yılını bilimsel çalışmalar yaparak ve birçok öğrenci yetiştirerek geçirdiğim emekli olduğum kurumumdan daha gerçekçiydi.

Doğal olarak kitap yazmaya karar vermem ve başlamamda en önemli etkenlerden birisi de cezaevinde elde ettiğim hatırı sayılır boş vakit idi. Bu boş vakti attıkları iftira ile beni oraya gönderenler, orada bulunduğum süreçte atılan iftirayı yalanlarıyla destekleyerek elini ovuştururlar ve süreci destekleyen sözde bilim insanları ile bu iftiralara kanarak beni hapseden hukuk adamlarına borçluyum. Onlara da sanırım böyle bir eserin ortaya çıkmasına verdikleri katkıdan dolayı ironik bir teşekkür gerekiyor. Bunun ötesinde kitabın büyük kısmı tahliye sonrası süreçte tamamlandı. Süreç boyunca hep yanımda olan eşime ve oğluma, süreçte beni yalnız bırakmayan, inanan ve destekleyen herkese, kitabın basımını titizlikle gerçekleştiren başta İsmail Şahin olmak üzere İstanbul Tıp Kitabevi'nin değerli çalışanlarına ayrı ayrı teşekkür ediyorum.

*Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay  
İstanbul, Mayıs 2015*

# İçindekiler

|            |     |
|------------|-----|
| Önsöz..... | iii |
| Giriş..... | ix  |

## Bölüm I

### **MADDE BAĞIMLILIĞI İLE İLİŞKİLİ GENEL BİLGİ VE KAVRAMLAR ..... 1**

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| MADDE BAĞIMLILIĞI NEDİR?.....                                                                                            | 3  |
| MADDE BAĞIMLISI OLMA RİSKİNİ ARTIRAN ETKENLER .....                                                                      | 3  |
| MADDE BAĞIMLILARINDA İKİNCİL HASTALIKLARIN<br>ORTAYA ÇIKMASI SORUNU .....                                                | 11 |
| MADDE BAĞIMLILIĞININ EVRELERİ: NASIL BAĞIMLI<br>OLUYORUZ?.....                                                           | 12 |
| MADDE BAĞIMLILIĞININ NÖROANATOMİK, NÖROKİMYASAL<br>VE NÖROBİYOLOJİK YÖNÜ.....                                            | 18 |
| Bağımlılık ile İlişkili Beyin Bölgeleri ve Elemanları .....                                                              | 18 |
| Madde Bağımlılığı ile İlişkili Nörokimyasallar ve Madde<br>Bağımlılığının Kısa Psikofarmakolojisi .....                  | 20 |
| Beyin Ödül Sistemi, Motivasyon ve Pozitif Pekiştiri ile İlişkili Beyin<br>Devreleri ve Madde Bağımlılığındaki Rolü ..... | 32 |
| MADDE BAĞIMLILIĞINDA TOLERANS KAVRAMI.....                                                                               | 44 |
| Tolerans Mekanizmaları ve Çeşitleri .....                                                                                | 45 |
| YOKSUNLUK SENDROMU VE FİZİKSEL BAĞIMLILIK.....                                                                           | 47 |
| Davranışsal Tolerans, Yoksunluk ve Koşullandırma İlişkisi .....                                                          | 53 |
| MADDE BAĞIMLILIĞINDA DUYARLILAŞMA<br>GELİŞMESİ KAVRAMI .....                                                             | 58 |
| BİR HASTALIK MODELİ OLARAK BAĞIMLILIK .....                                                                              | 60 |



|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| Hastalık Modelinin Zayıf Noktaları.....                      | 63 |
| Fiziksel Bağımlılık Modeli.....                              | 63 |
| Psikolojik Bağımlılık Modeli .....                           | 65 |
| Pozitif Pekıştiri Modeli .....                               | 66 |
| Madde Bağımlılığında Nöroplastisite Hipotezi ve Modeli ..... | 70 |

## İNSANLARDA VE DENEY HAYVANLARINDA KENDİNE

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>MADDE VERME.....</b>                                  | <b>74</b> |
| Teşvik Edicilik (Özendiricilik / Incentive) .....        | 75        |
| Kendine Verme ve Bağımlılıkta Duyarlılaşmanın Rolü ..... | 83        |
| Madde Kullanımının Tercih Edilmesi .....                 | 85        |
| <b>DAVRANIŞSAL EKONOMİ: ARZ VE TALEP.....</b>            | <b>89</b> |
| Yerine Geçme (substitution).....                         | 89        |

## Bölüm II

### **BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER VE ÖZELLİKLERİ ..... 91**

|                                                            |            |
|------------------------------------------------------------|------------|
| <b>ALKOL VE ALKOL BAĞIMLILIĞI.....</b>                     | <b>109</b> |
| <b>OPIYATLAR VE OPIYAT BAĞIMLILIĞI.....</b>                | <b>125</b> |
| <b>TÜTÜN VE TÜTÜN BAĞIMLILIĞI.....</b>                     | <b>149</b> |
| <b>SEDATİF-HİPNOTİKLER VE BAĞIMLILIĞI.....</b>             | <b>177</b> |
| <b>ESRAR VE BAĞIMLILIĞI .....</b>                          | <b>203</b> |
| Sentetik Kannabinoid: Bonzai.....                          | 226        |
| <b>PSİKOMOTOR STİMÜLANLAR VE BAĞIMLILIĞI.....</b>          | <b>230</b> |
| <b>HALÜSİNOJENLER VE BAĞIMLILIĞI.....</b>                  | <b>257</b> |
| <b>KAFEİN, METİLSANTİNLER VE BAĞIMLILIĞI.....</b>          | <b>285</b> |
| Enerji İçecekleri Sorunu .....                             | 300        |
| <b>UÇUCU SOLVENTLER VE UÇUCU SOLVENT BAĞIMLILIĞI .....</b> | <b>307</b> |

## Bölüm III

### **MADDE BAĞIMLILIĞI İLE İLİŞKİLİ BİLİMSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ..... 323**

|                                                                       |            |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>DENEYSEL BAĞIMLILIK ÇALIŞMALARININ ÖZELLİKLERİ .....</b>           | <b>324</b> |
| Etik koşullar.....                                                    | 324        |
| Laboratuvar Koşulları .....                                           | 325        |
| Deneysel Çalışmalarla İlişkili Genel Kurallar .....                   | 325        |
| <b>MADDE BAĞIMLILIĞI ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN<br/>YÖNTEMLER.....</b> | <b>326</b> |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| Maddelerin Kendilerini Ayırt Ettirici (Diskriminatif)              |     |
| Etkilerinin Değerlendirilmesi .....                                | 327 |
| Pozitif Pekiştiri Ölçümü.....                                      | 328 |
| Bağımlılık Yapan Maddelerin Motor Aktivite Üzerine                 |     |
| Etkilerinin Değerlendirilmesi .....                                | 329 |
| Psikostimulanların Motor Aktivite Üzerine Etkilerine Duyarlılaşıma |     |
| Gelişmesinin Değerlendirilmesi .....                               | 332 |
| Yoksunluk Sendromunun Değerlendirilmesine Yönelik Modeller .....   | 334 |

## Bölüm IV

### ÜLKEMİZDEKİ TEMEL SORUNLAR VE MADDE BAĞIMLILIĞI İLE MÜCADELE ..... 345

#### BİR TOPLUMSAL HALK SAĞLIĞI SORUNU OLARAK MADDE BAĞIMLILIĞI ..... 345

#### MADDE BAĞIMLILIĞI İLE İLİŞKİLİ ÜLKEMİZDEKİ TEMEL SORUNLAR ..... 347

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Konunun Bilimsel Yaklaşımlarla Sürekli ve Doğru Bir Biçimde                 |     |
| Ele Alınmaması .....                                                        | 348 |
| Medyada Bilimsel Bilgiye Dayalı Haber Verme Tekniği Olmaması.....           | 348 |
| Medyada İzlenmeyi Artırmaya Yönelik, Bilimsel Gerçeklerden Uzak,            |     |
| Yanlış ve Yeni Bağımlılar Oluşmasını Teşvik Edici Yayınlar Yapılması...     | 350 |
| Firmaların Yaptığı Bazı İlaç Tanıtımlarının Bağımlılığı Teşvik Etmesi ..... | 354 |
| Kritik Kurumlar Arasında Koordinasyon Zayıflığı.....                        | 358 |
| Eğitimin Hangi Düzeyde ve Nasıl Verileceği Konusunda                        |     |
| Karışıklıkların Olması .....                                                | 358 |
| Bağımlılık Yapan Maddelerin Yaratıcılığı Artırdığı ve Önemli Buluş          |     |
| ve Eserleri Oluşturmada Maddenin Katkı Sağlayabileceği Algısı .....         | 359 |
| Ezberci Eğitim ve Analitik Düşünme Eksikliği.....                           | 366 |
| Madde Bağımlılığının Sosyal, Psikolojik ve Biyolojik Boyutlarını            |     |
| Ortaya Koymaya Yönelik Bilimsel Araştırmaların Kısıtlılığı.....             | 366 |

#### MADDE BAĞIMLILIĞI İLE MÜCADELE NASIL OLMALIDIR?..... 368

## Bölüm V

### DİĞER BAĞIMLILIK TİPLERİ ..... 373

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| YEME BAĞIMLILIĞI.....                          | 375 |
| ALİŞVERİŞ BAĞIMLILIĞI .....                    | 378 |
| KUMAR BAĞIMLILIĞI .....                        | 379 |
| SEKS BAĞIMLILIĞI.....                          | 381 |
| DİĞER BAĞIMLILIK TİPLERİNE YÖNELİK TEDAVİ..... | 384 |





# Giriş

Bağımlılık anlamı bakımından oldukça geniş bir kavramdır. Genel anlamı ile bağımlılık bir nesneye, kişiye, ya da bir varlığa duyulan önlenemez istek; veya bir başka iradenin tahakkümü altına girme durumu olarak tanımlanabilir ve insan mental aktivitesi ile ilişkili patolojik bir davranışı yansıtır. Ruhsal ve bedensel sağlıklarına yada sosyal yaşamlarına zarar vermesine karşın, insanların belirli bir takıntılı durumu yinelemeye yönelik engellenemeyen bir istek duymaları ve bunu sürdürmeleri halidir. Bağımlılık dediğimiz zaman çok zaman aklımıza ilk önce ilaç tanımına da uyan bazı kimyasal veya bitkisel maddelere duyulan bağımlılık gelir. Bununla beraber, günümüzde “alveriş bağımlılığı”, “internet bağımlılığı”, “kumar bağımlılığı”, seks bağımlılığı” ve “yeme-içme bağımlılığı” gibi tıbbi yardım gerektiren başka bağımlılık türleri de vardır. Ancak bu kitabın konusu madde bağımlılığıdır ve bu konuya odaklanmıştır.

Muhtemelen herhangi bir nesneye bağımlı ilk canlının dünya sahnesinde yerini alması ödül sistemine sahip ilk canlının gelişmesi ile birlikte gerçekleşmiştir. Buna karşın ödül sistemi ile ilişkili ilk veriler literatüre 1931 yılında Amerikalı bilim insanı Burrhus Frederic Skinner’in kendi adı ile anılan Skinner düzeneğini icat etmesi ve “edimsel koşullama” ile “pozitif pekiştiri” kavramlarını ortaya koyması ile sunulmaya başlamıştır. Ödül sistemini uyaran her şey haz vericidir ve insanların da dâhil olduğu sıcakkanlı memeliler haz verici şeyleri yapmaktan hoşlanırlar. Ödül sistemi türün devamı ve hayatta kalabilmek için açlığın ve susuzluğun giderilmesi gibi alanları da kapsar. Evrimsel süreç daha güçlü olana, ortama ve koşullara daha iyi adapte olana ve daha iyi üreyene türünü devam ettirme şansını tanımıştır. Üreme ve beslenme gibi yaşamsal önemi olan faaliyetler aynı zamanda haz vericidir ve bunlar da beyin ödül sistemi ile ilişkilidir.

Yale Üniversitesi’nden ünlü psikolog ve kognitif bilimci Paul Bloom bazı hazların sadece insana özgü iken bazı hazların sadece insanlara özgü olmadığını, ancak insanların bunlardan aldığı hazzın diğer canlılardan büyük ölçüde daha farklı olduğunu; ayrıca bir şeyden aldığımız hazzın onu ne olarak düşündüğümüz ile yakından ilişkili olduğunu” ifade etmektedir. Bloom’a göre tarih boyunca bilimsel geliş-

me paralel olarak insanlar sürekli olarak yeni hazlarla tanışmıştır. Bundan sonra da insana haz verecek yeni ürünler olacaktır. Önemli insani hazların birçoğu evrensel-dir ve insanlar uyarılmaktan keyif alır. Bu nedenledir ki patolojik bir durum olarak bağımlılık sadece kötüye kullanılan maddeler ile ilişkili değildir. Yeme-içme, seks yapma ve şans oyunları gibi haz temelinde biyolojik olarak ödül sistemi ile ilişkili olan başka eylemlerin de bağımlılığı söz konusudur (Bloom, 2010).

Ünlü tarihçi, yazar ve hukukçu Louis Menand'a göre de yaşam her bakımdan, kelimenin tam anlamıyla biyolojik bir temele sahiptir; biyolojik olarak mümkün olmayan hiçbir şey var olamaz. Yaşamın bir parçası olan bağımlılık da biyolojik bir temele dayanır ve doğrudan beyin ödül sistemi ve beyindeki bazı özgül alan, bölge ve beyin kimyasalları ile ilişkilidir. İnsanların ve hayvanların haz verici süreçlerdeki tercihleri ve haz yaşatacak bir eylemi yapıp yapmamaları tamamen beyinde olup biten biyolojik olaylar dizgesi içinde gerçekleşir.

Ülkemizdeki kitapçıların raflarında yer alan madde bağımlılığı ile ilişkili kitaplar genellikle bağımlılığının psikiyatrik, sosyal, kültürel, felsefi ve adli yönünü ince-ler veya anlatmaya çalışırlar. Bazı kitaplar da bizzat bağımlıların veya bir sağlık profesyonelinin bağımlılar veya bağımlılıkla ilişkili deneyimlerini anlatır. Tüm bu yaklaşımlar kuşkusuz madde bağımlılığı ile ilişkili önemli noktalara dokunur. Ancak madde bağımlılığının insan beyni ile doğrudan bir ilişkisi vardır ve bu ilişkinin nörobiyolojik boyutlarını anlamadan madde bağımlılığını anlama, onun hakkında tartışma, ondan korunma ve onunla mücadele konuları bilimsel bir eksene oturma-yacağı gibi yetersiz kalacaktır. Bu nedenle kitabın ilk bölümünde madde bağımlılığı-nın biyolojik bir yaklaşımla ele alınması ve bilimsel gerçekler ışığında tam olarak ne olduğunun anlatılması amaçlamaktadır. İzleyen bölümlerde bağımlılık yapan belli başlı maddeler ve belli başlı bağımlılık tipleri tarihçesinden toplumsal etkilerine, farmakolojik özelliklerinden toksik etkilerine kadar geniş bir alanda özeline inilerek irdelenecektir. Kitapta meraklısına hitap eden bilimsel araştırmalar için deney hay-vanlarında nasıl bağımlılılık modelleri oluşturulduğu ve madde bağımlılığı alanın-daki bilimsel çalışmaların nasıl yürütüldüğü de genel hatları ile toparlanmıştır. Son bölümlerde ülkemizdeki temel sorunlar, madde bağımlılığı ile mücadele ve madde bağımlılığının sosyo kültürel boyutlarına değinilmiştir. Ayrıca yeme, alış veriş, ku-mar ve seks bağımlılığı gibi madde dışı ve hakkında kısıtlı bilgi bulunan bağımlılık-lar hakkında da güncel bilimsel veriler ışığında okuyucu genel hatları ile bilgilendi-rilmeye çalışılmıştır. Kısaca kitap madde bağımlılığı, bağımlılık yapan maddeler ve bazı özel bağımlılık tipleri hakkında bilimsel bilgiye dayanan tüm verileri çok yönlü bir yaklaşım ile okuyucuya sunacaktır.

# Madde Bağımlılığı ile İlişkili Genel Bilgi ve Kavramlar

Madde bağımlılığı konusunda öncelikle gerek halk arasında gerekse bilimciler arasında sık yapılan terminolojik bir hatayı düzeltmek gerekmektedir. Özellikle halk arasında, basın ve yayın organlarında, hatta bazı bilimsel yayın ve kitaplarında madde bağımlılığı yerine “uyuşturucu bağımlılığı” terimi kullanılmaktadır. Bu terminolojiyi günlük yaşamda ve bilimsel jargonda kullanmak iki bakımdan sakıncalıdır: Birincisi, bağımlılık yapan maddeler, özellikle ilk denendikleri dönemde, doza bağımlı olarak, uyuşturucu değil uyarıcı etkilere sahiptir. Santral sinir sistemini uyandıran etkileri yüksek dozlarda ortaya çıkar. Dolayısı ile aslında başlangıçta uyuşturucu değil de uyarıcı (öforizan) etkileri nedeni ile kötüye kullanılan ürünleri uyarıcı yerine uyuşturucu olarak tanımlamak bilimsel olarak yanlış bir yaklaşımdır. İkincisi, “uyuşturucu bağımlılığı” terimi kokain ve amfetamin gibi uyarıcı maddelerin bağımlılık yapmayacağı izlenimini vermekte ve bu durum uyarıcıları deneme kararsızlığı içindeki gençleri yanıltmak için kullanılmaktadır. Kanaatimce, bu yanlış yaklaşım Avrupa İlaç Bağımlılığı İzleme Merkezi’nin 2005 yılı raporuna da yansıyan gençler arasında ekstazi başta olmak üzere stimülan kullanımındaki artışa da önemli bir katkı sağlamış olabilir. Sonuç olarak hem bilimsel terminolojiyi doğru kullanmak hem de gençleri korumak adına “uyuşturucu bağımlılığı” terimini terk ederek “madde kötüye kullanımı” veya “madde bağımlılığı”, “uyuşturucu maddeler” yerine de “bağımlılık yapan maddeler” terimlerini kullanmak çok daha doğru bir yaklaşımdır.

Öte yandan, ilaç kötüye kullanımı belirli psikotrop (diğer adıyla psikoaktif) ilaçların insanda yaptıkları keyif artırıcı davranışsal etkileri nedeniyle tıbbi bakımdan gereksiz bir şekilde ve kişinin inisiyatifıyla kullanılmasıdır. Bu bağlamda, sadece, hekimlikte ilaç olarak kullanılmakta olan maddeler değil, fakat aynı zamanda ilaç niteliğinde olmayan psikoaktif maddeler de kötüye kullanılır. Bu nedenle ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılığı yerine de “madde kötüye kullanımı” ve “madde bağımlılığı” terimini kullanmak daha doğru bir yaklaşımdır. Bu terim ilaç olarak kullanılan bağımlılık yapıcı maddeleri de kapsamaktadır.

Bağımlılık yapan maddelerin çoğu ilaç olarak tıpta da kullanılmaktadır. Madde bağımlılığı kavramına girmeden önce yabancı dilden dilimize çevirirken hatalı yorumladığımız veya kullandığımız bazı kavramları da yerli yerine oturtmak gerekmektedir. Örneğin çok defa kötüye kulanma veya suistimal (abuse) ile alışkanlık (addiction) birbirinin yerine kullanılabilir. Ancak bu kavramlar arasında ince farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle ilk olarak bu kavramlar aşağıda tek tek açıklanmıştır (Stahl, 2008):

**Kötüye Kullanma/Suistimal (abuse):** Olumsuz sonuçlarına ve kültürel olarak kabul görmemesine rağmen herhangi bir maddeyi kullanmayı ifade eder.

**Alışkanlık/Müptela Olma (addiction):** Madde kötüye kullanımının karşı konulamaz (kompulsif) bir biçimde sürdürülmesi. Kullanılan maddenin stoklanması ve madde bırakılsa bile tekrar başlama ile karakterize davranışsal kalıpları tanımlar.

**Bağımlılık (dependence):** Bir maddenin tekrarlayan kullanımları sonucunda oluşan ve yoksunluk sendromunun ortaya çıkmaması için madde kullanımının sürdürülmesini zorunlu kılan nöroadaptasyon durumunu tanımlar.

**Pekiştirme (reinforcement):** Bir maddenin keyif verici ve motive edici etkileri nedeni ile maddeyi tekrarlayan kendine uygulama davranışına yol açma durumu.

Edimsel koşullamanın en temel öğelerinden biri pekiştirme. Bir davranışın oluşum sıklığını arttıran davranış sonrası çevresel olay ya da duruma pekiştirme denir. Pekiştirme, olumlu ve olumsuz olmak üzere ikiye ayrılır.

**Olumlu pekiştirme,** davranışı izleyen durumda, davranışın ilerde yapılma olasılığını arttırıcı uyarının varlığıdır. Bu uyarana pekiştirici uyarın ya da kısaca pekiştireç denir. Örneğin, gülümseme, onaylama, “afetin”, para, oyuncak, vb.

**Olumsuz pekiştirme ise,** davranışı izleyen durumda ortamdaki itici bir uyarının kalkmasıdır. İtici uyarının ortamdaki kalkması, izlediği davranışın ilerde yapılma olasılığını arttırır. Örneğin, pencereyi kapatınca soğukun kesilmesi, özür diyince azarlanmaktan kurtulma.

**Tolerans (tolerance):** Maddenin belirli dozlarda tekrarlayan uygulamaları sonunda ortaya çıkan, etkide giderek azalma ve aynı etkiyi elde etmek için giderek artan dozlara çıkma ile karakterize durumu tanımlar.

**Çapraz tolerans ve çapraz bağımlılık (Cross-tolerance, Cross-dependence):** Farklı maddeler arasında birbirinin yerine geçme ile karakterize bir durumdur. Bir maddeye karşı oluşan tolerans diğer maddeye karşı da oluşabilir veya bir madde başka bir maddenin yoksunluğunda ortaya çıkan yoksunluk krizi belirtilerini ortadan kaldırabilir.

**Yoksunluk (withdrawal):** Uzun süre madde kullanımına bağlı olarak beyinde gelişen ters nöroadaptasyona bağlı olarak madde kullanımının ani kesilmesi esnasında ortaya çıkan psikolojik ve fizyolojik semptomlardan oluşan hastalık tablosudur.

**Nüks (relapse):** Bağımlı bir kişide tedavi sonrası ortadan kalkan bağımlılık belirtilerinin tedavi sonrası tekrar ortaya çıkmasıdır.



**Geri tepme (rebound):** Bağımlının tedavi esnasında tedaviyi ani olarak kesmesi sonrası ortaya çıkan daha da şiddetlenmiş bağımlılık belirtileri ile karakterize tablodur.

Bunlara ek olarak bağımlılıkla ilişkili özellikle İngilizce kitap ve makalelerde karışımıza sık çıkan bazı kelimelerin tam olarak Türkçe karşılıklarını da vermek istiyorum. Bunlarda aşağıda sıralanmıştır:

|               |   |                                             |
|---------------|---|---------------------------------------------|
| Crawing       | : | Aşırma düzeyinde tutkulu özlem              |
| Pleasure      | : | Haz, keyif, zevk                            |
| Euphoria      | : | Öfori (aşırı neşeli ve özgüvenli olma hali) |
| Intensive     | : | Güdülenme, güdüleyici                       |
| Motivation    | : | Motivasyon, güdülenme                       |
| Reward        | : | Ödül                                        |
| Desire / wish | : | Arzu, istek                                 |

## MADDE BAĞIMLILIĞI NEDİR?

Madde bağımlılığı, ilaç niteliğine sahip bir maddenin beyni etkilemesinden kaynaklanan, maddenin keyif verici etkilerini duyumsamak veya yokluğundan kaynaklanan huzursuzluktan sakınmak için, devamlı veya periyodik olarak madde alma arzusu ve bazı davranış bozukluklarıyla karakterize bir beyin hastalığı olarak tanımlanabilir (Uzbay ve Yüksel, 2003). Bu tanımda altı çizilmesi gereken önemli noktalar bağımlılığa neden olan tüm maddelerin ilaç özelliğine sahip olduğu, yani farmakolojik bir etkiye sahip olduğu, bu farmakolojik etkilerini vücudumuzun duygu durumumuzu yönlendiren ve bizi biz yapan en önemli organı olan beyin üzerinde oluşturduğu, bunların kötüye kullanılmalarında ve bağımlılık yapmalarında keyif verici etkilerinin ön plana çıktığı, oluşturdukları bağımlılığın çeşitli davranış bozuklarına neden olduğu ve madde bağımlılığının ciddi bir beyin hastalığı olduğudur. Madde bağımlılığı aynı şizofreni, depresyon, epilepsi, Parkinson veya Alzheimer hastalığı gibi beynin işlevsel bozukluğu çerçevesinde ele alınması ve değerlendirilmesi gereken bir beyin hastalığıdır. Ne yazık ki ülkemizde hala madde bağımlılığının bir ruh hastalığı olduğu ve irade zayıflığı ile ilişkilendirildiğini görüyoruz. Burada en sıkıntı veren durumlardan biri ülkemizdeki bazı psikiyatri uzmanlarının da madde bağımlılığını hala bir beyin hastalığı olarak değerlendirmemeleridir. Madde kötüye kullanımı belki bir davranış bozukluğu olarak ele alınabilir ama bunun kökeninde de beyinden kaynaklanan bazı işlevsel bozukluk veya eksikliklerin bulunduğu bilimsel bir gerçektir. Ne demek istediğim kitabın bir bütün olarak okunmasından sonra daha iyi anlaşılacaktır. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının beyinden kaynaklanmayan bir problem olduğunu iddia etmek ve bunu savunmaya devam etmek ciddi bir aymazlıktır ve günümüz bilimsel gerçekleri ile de bağdaşmaz.

## MADDE BAĞIMLISI OLMA RİSKİNİ ARTIRAN ETKENLER

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi madde bağımlısı olma riskini artıranlar çeşitli etkenler söz konusudur. Nasıl aşırı kalorik beslenme, obez olma, yüksek kolesterol,



**Şekil 1.** Bağımlılık yapan maddeleri deneme gençlerde, özellikle ergenlik döneminde daha sıktır. Bu dönemde gençler risk almaya oldukça yatkındır. Bebeklerde görülen bağımlılık annelerin gebelik döneminde maddeye maruziyeti ile ilişkilidir. Çocuklarda uçucular gibi bazı bağımlılık türlerine daha sık rastlanır. Çocuklarda gözlenen madde bağımlılığı çocuk suistimali ve aile çatısı altında olmama gibi etkenlere bağlıdır. Erişkin ve yaşlılıkta ilk temas ve bağımlılık çok daha düşük sıklıktadır. Daha çok bir yakının kaybı, yaşam koşullarının aniden kötüleşmesi veya ciddi çevresel stres faktörleri (savaş, yaşamı kısıtlayıcı başka faktörler vb.) gibi durumların yol açtığı depresyon veya stresle baş edememeye bağlı olarak ortaya çıkar.

az egzersiz yapma ve yaşlılık kalp ve damar hastalıkları için bir risk faktörü ise doğuştan gelen, çevresel faktörlerden kaynaklanan veya yaşam tarzı ile ilişkili olan bazı faktörler de madde kötüye kullanımı veya bağımlılığına önemli ölçüde katkıda bulunur ve bu hastalığa yakalanma riskini artırır. Bunlar aşağıda maddeler halinde irdelenmiştir:

**Gençlik (özellikle ergenlik dönemi):** Madde bağımlılığı ergen, genç ve genç erişkinlerde sıklıkla görülen bir hastalıktır. Bağımlılık yapan maddelerle ilk temas ve ilk deneme yaşı değerlendirildiğinde ergenlik döneminin diğer yaşlara göre ezici bir üstünlüğü olduğu görülür. Gerçekten de ergenlik dönemi ilk temas ve ilk deneme sıklığının en yüksek olduğu dönemdir (Şekil 1). Bunun çeşitli nedenleri vardır.

Ergenlik dönemi gençlerin cinsiyetlerinin belirlenmesine yönelik hormonal faaliyetlerin en yoğun olduğu dönemdir. Hormonal aktivitedeki aşırı artış ve vücuttaki fiziksel değişiklikler ile buna beynin tepkisi bu dönemi adaptasyonu güç ve risk almaya yatkın bir dönem haline getirmektedir. Bu dönemde gençlerin duygu durumunda ortaya çıkan değişiklikler genellikle tepkisel olmayı ve risk almaya yatkınlığı destekler. Genç ergen bu dönemde genellikle toplumsal veya ailesel kuralları kişiliğinin gelişimi önündeki bir engel olarak algılayabilir ve tepkisel davranabilir.



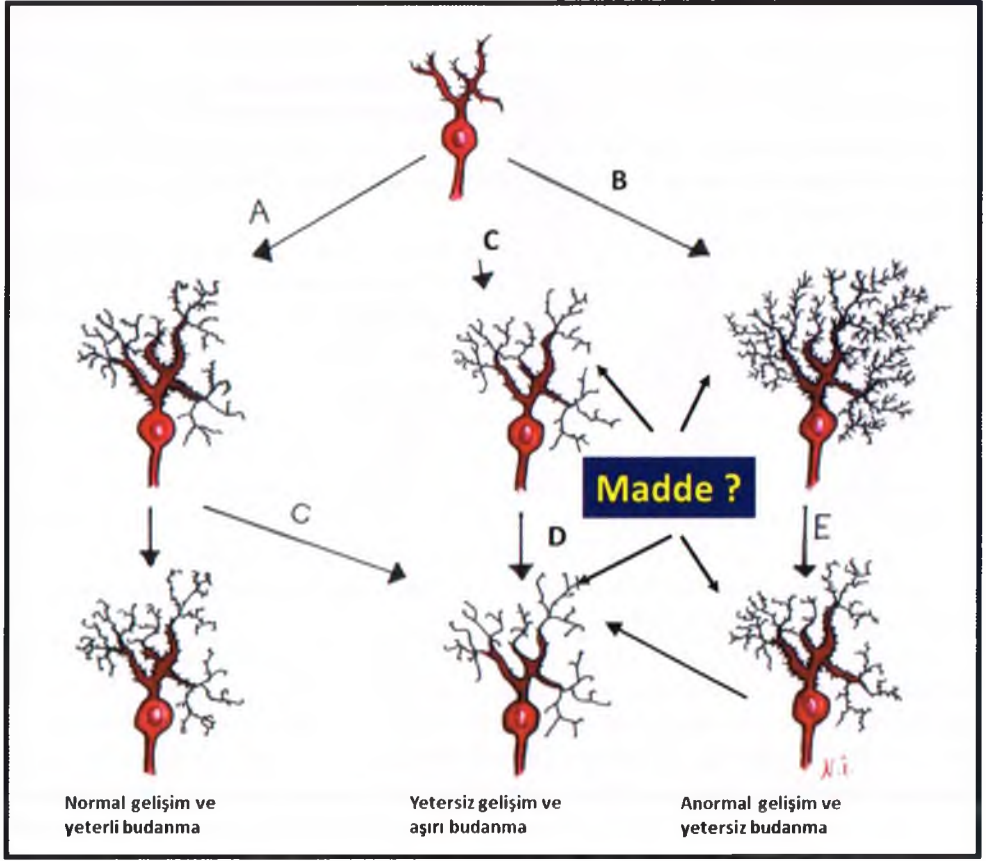
Kuralların dışına çıkma ve bunlara meydan okuma kişiliğini ortaya koymanın bir ölçütü gibidir. Çabuk öfkelenme ve öfkeyi kontrol etmede güçlük suç teşkil edebilecek davranışların kolayca ortaya çıkmasına neden olurken, kolay risk almayı büyümenin bir ölçütü olarak algılama madde kötüye kullanmayı deneme gibi kural dışı davranışları kolaylaştırır. Bu bilimsel gerçek çerçevesinde madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının aynı şizofreni gibi ergenlik dönemi başlangıçlı bir hastalık olduğunu düşünebiliriz.

Ergenlik dönemindeki gençler sadece hormonlarındaki ani değişiklikler nedeni ile otorite ile çatışıp risk almaya yatkın bireyler haline gelmezler. Ergenlik beyin gelişimi bakımından da çok önemli bir dönemi kapsar. Eskiden beyin hücrelerinin sabit miktarda olduğu ve zamanla sayısında azalma meydana gelirken yerine yenisinin üretilmediği düşünülürdü. Bugün beynin yaşam boyunca dinamik bir sürece sahip olduğunu ve yaşam boyu nöronların programlı bir şekilde ölürken (apoptosis), gerektiğinde yeni nöronların da üretilbildiğini (nörogenesis) ve buna paralel olarak bazı sinirler arası bağlantıların (sinaps) ve sinir yollarının döneme ve duruma bağlı olarak ortadan kaldırılabilirdiğini veya yeniden tesis edilebildiğini ya da güçlendirilebildiğini biliyoruz. Kısaca beyin esnekliği (nöroplastisite) olarak tanımlanan bu durum gerek beyin gelişiminde gerekse beyne bağlı davranış bozuklukları ve hastalıklarda önemli bir role sahiptir.

İnsan beyninin gelişimi doğum öncesi dönem ile doğum sonrasının erken dönemlerinde erişkin dönemlere göre daha dinamiktir. Doğumu izleyerek 2-6 yaş civarına kadar sinaps (sinirler arası bağlantı) oluşumu oldukça hızlıdır. Beynimizde çok fazla sayıda sinir hücresi (nöron) oluşur ve bunlar birbirleri oldukça fazla sayıda sinaptik bağlantılar kurarlar. Belli dönemlerde beyin fazla nöronlarını ve bağlantılarını budama yoluna gider. Bu beyin gelişiminde programlı bir süreçtir ve gelişimin normal ve gerekli bir evresidir. Yaklaşık olarak 13-14 yaşlardan başlayarak ergenlik dönemi beyinde oldukça radikal sistemli bir budanma ve sadeleştirmenin yaşandığı dönemdir. Ergen bir taraftan hormonlarının etkisi ile cinsel kimliğini kazanıp gözle görülür şekilde büyürken diğer taraftan beyninin içinde radikal bazı değişiklikler olmaktadır. Normal budanma sürecinin kendisi ergeni daha isyankar ve risk almaya yatkın bir sürece taşıyabileceği gibi çeşitli nedenlerle yetersiz veya aşırı budanma gerçekleşmesi sadece risk almayı değil doğrudan madde bağımlılığının gelişimini de kolaylaştırabilir. Şizofreni başta olmak üzere nörogelişimsel süreç ile ilişkilendirilen hastalıklarda ergenlik döneminde yaşanan sağlıklı budanmanın katkısı iyi bilinmektedir ve bu teoriyi destekleyen birçok bulgu vardır (Andreasen ve ark., 2011; Boksa, 2012; Woo, 2014).

Budanma sürecinin madde bağımlılığı üzerine etkisi ile ilişkili şizofrenideki kadar zengin bilgi ve veriye sahip değiliz. Bununla beraber, budanma sürecinin kendisinin madde bağımlılığı riskini artırabileceği gibi böyle bir süreçte doğrudan beyne etkili toksik bir maddenin alınmasının budanma sürecine çomak sokarak bağımlılığı kolaylaştırabileceği düşüncesi (Şekil 2) hiç de mantığa aykırı değildir. İlerleyen yaşlarda madde deneme riskinin azalması veya ergenlik sonrası dönemde madde denense bile olumsuz davranışı sürdürmemenin daha kolay olması bu mekanizma ile ilişkili olabilir.

Bağımlılık yapan maddeleri pazarlayan yasa dışı organize suç örgütleri de ergenlik dönemini çok iyi değerlendirmekte ve madde pazarlama stratejilerini özellikle

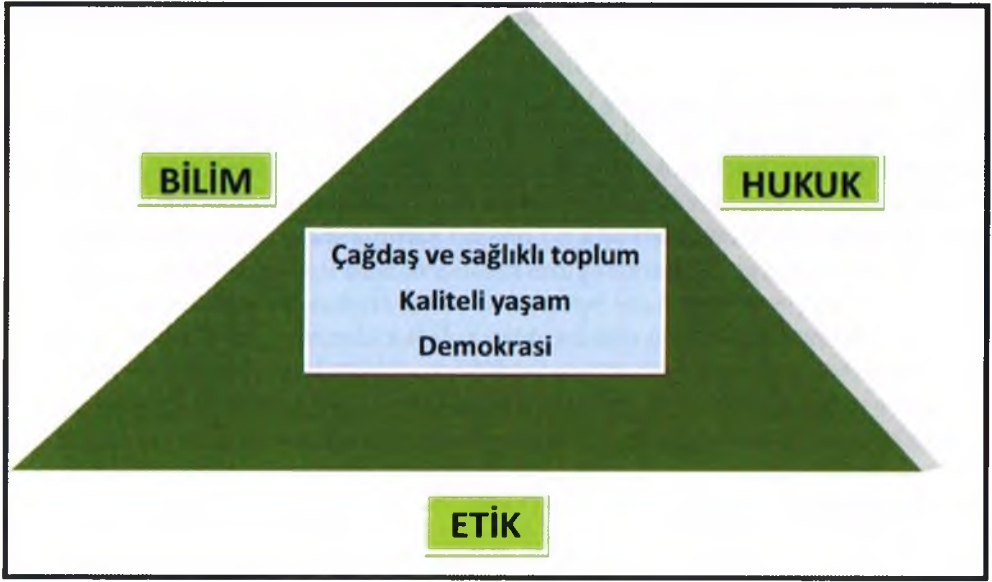


**Şekil 2.** Beyinde ergenlik döneminde gerçekleşen nöronal ve sinaptik budanma. Süreç kendisi madde kullanım riskini artırabilir veya süreç içinde alınan madde sisteme çomak sokarak yetersiz veya aşırı budanma sonucu madde bağımlılığı gelişimini kolaylaştırılabilir (Şekil Nuray Inanır tarafından çizilmiştir).

gençlere yönelik olarak kurmaktadır. Bütün bunların bir sonucu olarak madde kötüye kullanımı yaşı giderek düşmektedir.

### **Analitik Düşünceye Dayalı Akılcı Eğitimden Yoksunluk**

Analitik düşünce, olayların neden-sonuç çerçevesi içinde aklın süzgecinden geçirilerek tarafsız bir şekilde analiz edilmesi ve en doğru sonuca ulaşılabilmesidir. Analitik düşünce çerçevesinde bilimsel yaklaşımlar ile insanların yaşam kalitesi giderek artmıştır. Analitik düşüncenin önündeki en önemli engellerden biri ezberci eğitim yaklaşımıdır. Ezberci bir sistemde yetişen bireyler olayları neden-sonuç ilişkisi içinde değerlendirerek sağlıklı bir sonuca ulaşamazlar. Madde kötüye kullanma ve deneme merakının ortaya çıkması ve sonuca ulaşmasındaki en önemli faktörlerden biri de bu tuzağa düşen bireylerin eğitimsizlik veya yanlış eğitim nedeni ile analitik düşünememeleridir.



Şekil 3. Çağdaş toplum olma özelliği.

### Bilim, Etik ve Hukuk Zeminden Yoksun bir Toplum Yaşantısı

Çağdaş toplumun tanımı bilim, etik ve hukuk zemininde yönetilen ve sorunlarını bu zeminde çözen toplum şeklinde yapılabilir (Şekil 3).

Analitik düşünceye dayalı bir eğitim sistemi bireylerini eğiten ve yetiştiren çağdaş bir toplumda madde kötüye kullanma ve bağımlılığı ile mücadele daha kolaydır. Bununla beraber, endüstrileşme, ekonomik güç ve yeniliklerin daha fazla kullanılması ile çağdaş toplum olma özelliği arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Aksi takdirde ekonomisi daha güçlü olan Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere gibi ülkelerde madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının daha düşük oranlarda görülmesi beklenirdi. Burada kast edilen bilim, etik ve hukuk ölçütleri içinde analitik düşünen bireylere sahip olan ve bireylerinin madde deneme riski ile elde edecekleri yarar zarar oranını doğru değerlendiren bir toplumdur. Madde deneme riskine girmeyen ve karşısına çıkan fırsatlara yarar/zarar oranını iyi değerlendirerek “hayır” demeye becerisini sergileyebilen gençler ancak bilimsel analitik düşünce sistemi içinde etik ve hukuk değerleri ile eğitilebilir.

### Sevgi Eksikliği, Sevgiyi Tanımama ve Yaşayamama

Sevgi eksikliği ve sevgiyi yaşamama, anlamama ve ifade edememe bağımlılık yapıcı maddelere yönelimi artıran önemli bir etkidir. Aile ortamından uzak kalan veya aile içi şiddet ve geçimsizlik gibi durumlarda ve bölünmüş ailelerin üyelerinde bağımlılık yapıcı maddeleri deneme oranlarının daha yüksek olması sevgiyi tanıma ve yaşamamanın önemini ortaya koymaktadır. Sevginin yaşanabileceği en önemli ortam sağlıklı bir ailedir.



### Spor, Sanat, Yararlı Hobiler ve Sosyal Faaliyetlerin Özendirilmemesi ve/veya Kısıtlanması

Yeryüzünde yaşayan her bireyin diğerlerinden farklı kendilerine özgül bir özelliği vardır. Bu özellik aynı zamanda bir bireyin yapmayı en iyi başarabileceği ve yapmaktan keyif duyacağı bir yeteneği ile de ilişkilidir. Kimi insan belli bir sporu çok iyi yapmaya, kimi insan çok iyi yazmaya kimisi de çok iyi anlatmaya yeteneklidir. İnsanların yeteneklerinin farkında olabilmeleri ve bunları kendilerine keyif verebilecek şekilde kullanabilmeleri için iki önemli şartın bulunması gerekir. Bunlardan birincisi analitik düşündüren bir eğitim sistemi, ikincisi ise yeteneklerini sergileyebilecekleri ortamın yaratılmasıdır. Spor, sanat ve yararlı hobiler kişilerin yeteneklerini sergileyerek en fazla üretken olabilecekleri ve ürettiklerinden keyif alarak kendileri ile daha barışık ve çevrelerine daha yararlı bir hayat sürdürebilecekleri eylemlerdir. Eğitim ve yönetim sisteminin bireylere yeteneklerini sergileme ve geliştirme ortamı sunmadığı toplumlarda madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı riski artmaktadır.

### Gelecek Endişesi

Gelecek endişesi insanların üzerinde baskı kurarak onların gerilim ve anksiyetesini artıran en önemli faktörlerden biridir. Özellikle gençler arasında ilk madde deneyimi ile gerginlik ve anksiyeteyi rahatlatma isteği arasında doğru bir orantı vardır. Gençlerde gelecek kaygısına yönelik anksiyete yükseklığı bağımlılık yapıcı maddeleri denemeye yönelik ciddi bir risk oluşturmaktadır.

### Madde Bağımlılığı Konusunda Bilimsel ve Gerçekçi Eğitim Eksikliği

Bağımlılık yapan maddeler ve madde bağımlılığı konusundaki eğitim eksikliği deneme ve bağımlı olma riskini artıran başka bir etkidir. Eğitim eksikliğinin tehlikesi kadar, yanlış veya hatalı eğitimin eğitimsizlikten daha tehlikeli sonuçlara yol açabileceği de göz ardı edilmemesi gereken bir gerçektir. Eğitim doğru kişi tarafından, doğru yerde ve zamanda doğru kitleye doğru yöntemlerle verilmelidir. Eğiticinin konu hakkında yeterli bilgisi ve fikri olmasının yanı sıra eğitimi nasıl ve hangi yöntemlerle vereceği konusunda da bilgi sahibi olması gereklidir. Yani madde bağımlılığı konusunda bilgi sahibi olmadan fikir sahibi olarak eğitim verme “kaş yapayım derken göz çıkarma” deyimini ile uyumlu zararlara neden olabilir. Üniversite öğrencisine verilecek eğitim ile ergenlik öncesi yaş grubuna verilecek eğitim farklıdır. Eğitim özellikle çocuk ve ergenlerde deneme riskini artıracak öğeler içermemelidir. Bununla beraber, özellikle çocuk ve ergenlere meraklarını artırmamak için hiç eğitim verilmemesini savunan düşünce ise çağdışıdır ve bilimsel bir geçerliliği yoktur.

### Aile, Okul ve Sosyal Çevrenin Aşırı Baskıcı Tutumu Nedeni İle Kendini İfade Etmede Güçlük Yaşama

Baskı altında olma ve kendini yeterince ifade edememe ile diğer yasadışı yollara yönelmenin yanı sıra bağımlılık yapıcı maddeleri deneme sıklığı da artmaktadır. Ailede ve okulda gençlerin ve özellikle ergenlerin kendilerini rahatça ifade edebileceği bir sistem madde bağımlılığının önlenmesi ve deneme riskinin azaltılması bakımından önemlidir. Ailede çocuklarla diyaloga açık olmak ve kendilerini rahatça

ifade edebilmelerine olanak sağlamak bağımlılık yapıcı maddeleri deneme riskini düşüren önemli bir önlemdir.

### **Kendisi ve Yaşadığı Sosyal Çevre İle Sağlıklı Bir İletişim Kuramama**

Kendisi ile barışık olmama ve yaşadığı çevre ile sağlıklı iletişim kuramama yukarıda sözü edilen bazı etkenlerden kaynaklanabileceği gibi bağımlılık yapıcı maddeleri deneme riskini artıran ergenlik dönemi anksiyetesi ve depresyonu gibi başka mental hastalıklarla da ilişkili olabilir. Alkol gibi bağımlılık yapan maddelerde depresyon gibi başka psikiyatrik hastalıkların birlikte görülme sıklığı da oldukça yüksektir (Weissman ve Myers, 1980). Benzer şekilde önemli bir mental bozukluk olan şizofreni ile madde bağımlılığı ve kötüye kullanımı arasında da önemli bir ilişki kurulmaktadır (Dixon ve ark., 1991; Davidson, 2005). Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı hastalığı tetikleyen bir risk etkeni olabileceği gibi, şizofreni hastalarında madde kötüye kullanma ve bağımlısı olma riski artmıştır. Madde kötüye kullanma ve bağımlılığına zemin hazırlayabilen veya madde bağımlılığı ile birlikte sık görülen psikiyatrik bozuklukların iyi izlenmesi ve kontrol edilmesi riski azaltmak adına önemlidir.

### **Zamanını Üretkenlikten Uzak bar, Kumarhane ve Kahvehane Gibi Yerlerde Geçirme**

Nasıl çeşitli hastalıklara yakalanma ile yakalanma riskini artıran çevresel ve sosyal faktörler arasında ilişki varsa, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile çevresel ve sosyal faktörler arasında da doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Havasız ve hijyenden uzak ortamlarda bulunma ile enfeksiyonlara yakalanma arasındaki ilişkiye benzer şekilde bağımlılık yapan maddelerin kullanıldığı alt kültürlerle yakın olma, özellikle ergenlik dönemindeki gençlerde ilk temas ve deneme riskini artırıcı bir etkidir.

### **Genetik Yatkınlık**

Madde kötüye kullanma ve bağımlılığında genetik yatkınlığın katkısı halen bilimsel olarak tartışmalı bir durumdur. Ailesinde madde kötüye kullanma ve bağımlılığı öyküsü olanlarda buna bir yatkınlık olduğunu düşündüren verilerin yanı sıra aksini düşündüren veriler de bulunmaktadır (Bowirrat ve Oscar-Berman, 2005).

Dopamin D2 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 D2 reseptör eksikliği ile ödüllendirmeye duyarlılıkta bir azalma olduğu şeklindedir. Son zamanlarda madde bağımlılığının bir "ödül eksikliği sendromu" olabileceği şeklinde görüş bildiren verilerde artışlar gözlenmektedir (Bowirrat ve Oscar-Berman, 2005; Uzbay, 2006).

Ödül eksikliği beyin ödül sisteminin özgül bir duyarsızlaşması ve/veya verimsizliği olarak tanımlanabilir. Dopamin D2 reseptör eksikliği ile ödüllendirmeye duyarlılıkta bir azalma söz konusudur. 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 (Blum ve ark., 1991; 1993; 1996; Noble, 2003). DRD2 Taq I A1 aleline sahip kişilerde dopamin D2 reseptörlerine bağlanma afinitesinde azalma olduğu (Noble, 2003) ve bu kişilerin bromokriptin gibi dopaminerjik agonist tedavisine alkol özleminin giderilmesi ve anksiyetenin azaltılması anlamında daha iyi yanıt verdiği (Lawford ve ark., 1995) ileri sürülmüştür. Bununla beraber, alkolizm ile A1 aleli bulunması arasında herhangi bir ilişki olmadığını ileri süren araştırmalar da yayımlanmıştır (Gelernter ve ark., 1991; Cruz ve ark., 1995; Edenberg ve ark., 1998). 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 (Blum ve ark., 2000). Bağımlılık yapıcı maddelerin tekrarlayan kullanımlarının zaman içinde glutamat, serotonin ve GABA başta olmak üzere beyinde başka nörotransmitter 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.

Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı riskinin değerlendirilmesinde yakın akrabalarındaki şiddetli bağımlılık öyküleri göz ardı edilmemesi gereken bir ayrıntıdır. Genetik yatkınlığın bağımlı olma riskini artırdığı doğrudur. Ancak bağımlılık yukarıda da belirtildiği gibi sadece genetik zemine bağlanamayacak kadar karmaşık bir durumdur. Tek başına genetik yatkınlık da çok defa bir anlam ifade etmeyebilir. Anne babasından biri veya her ikisi ve bazı yakın akrabaları madde bağımlısı olmasına rağmen yaşamı boyunca hiçbir maddeyi denemeyen hatta ondan bilinçli bir şekilde uzak duran bireylerin sayısı hiç de az değildir. Öte yandan yakınlarında bağımlılık öyküsü olmadığı halde madde bağımlısı olan kişiler de görülmektedir. Bağımlılığa genetik yatkınlığı ele alırken diğer birçok hastalıkta olduğu gibi iki noktaya dikkat etmek gerekir. Birincisi genlerin tek başına doğrudan kaderimizi belirlemediği, ya da herhangi bir hastalığın tek başına sadece bozuk veya kötü ifade edilmiş bir genetik kodla ilişkili olmadığı gerçeğidir. Herhangi bir gende veya genetik kodda bozukluk olsa bile bu durum çevresel faktörlerle desteklenmediği veya beynin kendi dinamik esnek yapısı içinde bu bozukluk işlevsel düzeyde önemli bir etki oluşturmadığı sürece sorun teşkil etmeyebilir. Örneğin yaşam koşullarında anlamlı değişiklik oluşturabilecek düzeyde barınma ve beslenme sorunları, aile bütünlüğünün kaybı, güvenlik endişesi veya çeşitli nedenlerle ortaya çıkan ağır ruhsal travmaya yol açabilen stres şartları bozuk veya hatalı geni aktif ve beynin dinamik sistemine müdahale eden

kötü bir terörist haline getirebilir. Bu durumda kişi kolayca madde bağımlısı haline gelebilir. Bazen de şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların kendisi madde kullanmayı teşvik edebilir. Kısaca hastalığın ortaya çıkması için çok defa belli bir hasta grubunda saptanmış hatalı bir genin yakın akrabalarınızdan size geçmiş olması sizde de hastalığın ortaya çıkması için yeterli değildir. Bunun olumsuz çevresel koşullarla bir etkileşime girmesi de gerekir. Ancak yakınlarınızda ciddi bağımlılık öyküleri varsa daha dikkatli olmak zorundasınız. Çünkü yakınlarında bağımlılık olmayanlara göre daha kolay bağımlı olma olasılığınız yüksektir.

Dikkate alınması gereken ikinci konu ise madde bağımlılığı ile ilişkili genetik haritanın tam olarak ne olduğunu henüz bilmiyor olmamızdır. Sadece dopamin sistemi veya dopamin reseptörlerini ilgilendiren bir genetik mutasyon dışında birçok başka hastalıkta olduğu gibi başka sistemlerle ilişkili başka hatalı genetik kodlamalar da ortaya çıkabilir. Her ne kadar moleküler biyologlar ve genetikçiler madde bağımlılığı gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda genleri araştıran ve bazı genetik kanıtlar sunan çalışmalara büyük bir coşku ve heyecanla yaklaşıp da madde bağımlılığı aynen şizofreni, Alzheimer ve otizm gibi oldukça kompleks bir hastalıktır. Bu tip hastalıklar çoklu gen bozukluklarıyla ilişkili poligenik hastalıklardır. Genlerin herbiri küçük bir etkiye sahip olup çok defa hastalık tablosunun ortaya çıkabilmesi için bunların bir araya gelerek hastalığı oluşturacak şekilde bir etkileşime girmesi gereklidir. Sadece genlerin hastalıkla ilişkisi veya lokasyonlarının bilinmesi de tek başına bir şey ifade etmez.

Sonuç olarak genetik etkeni taşıyan bir kimse belli şartlar oluşmadan madde bağımlısı olamayacağı gibi (biyoistatistiksel ifade ile hatalı negatiflik durumu), genetik etkeni taşımadığı halde belli şartlar altında madde bağımlısı olan kişiler de söz konusudur (biyoistatistiksel ifade ile hatalı pozitif). Dikkat edilmesi gereken nokta, genetik etkene sahip kişilerin olmayanlara göre bağımlılık yapan maddelerden uzak durmak anlamında daha dikkatli olmaları gerektiğidir. Öte yandan, henüz kimlerin genetik anlamda yatkınlık riskine sahip olduğunu ve bu riskin boyutunu anlamamıza yardımcı olacak bir tarama testi veya tanı yöntemine de sahip değiliz.

## MADDE BAĞIMLILARINDA İKİNCİL HASTALIKLARIN ORTAYA ÇIKMASI SORUNU

Kitabın başında da belirtildiği gibi bağımlılık yapıcı maddeler ilaç tanımına uyarlar. Doza ve kullanım sıklığına göre özellikle vücutun 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 alınıp yoluna göre değişen nitelik, şiddet ve sürede ciddi fiziksel ve ruhsal hastalıkların gelişimine neden olur. 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 etkilere 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 çıkabilir. Çoğu madde bağımlısında depresyon da görülür (Weissman ve Myers, 1980; Miguel-Hidalgo ve Rajkowska, 2003).

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 ölçüde yüksek olduğu bildirilmektedir (Helzer ve Pryzbeck, 1988; DeLeon, 1996; Batel, 2000). 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 (Goldstein ve Deutch, 1992). 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 etmektir. 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 (Dixon ve ark., 1991). Diğer bir görüş ise şizofreni tedavisinde kullanılan nöroleptiklerin yan etkilerinin azaltılması amacıyla madde kullanıldığı yönündedir (Knudsen ve Vilmar, 1997).

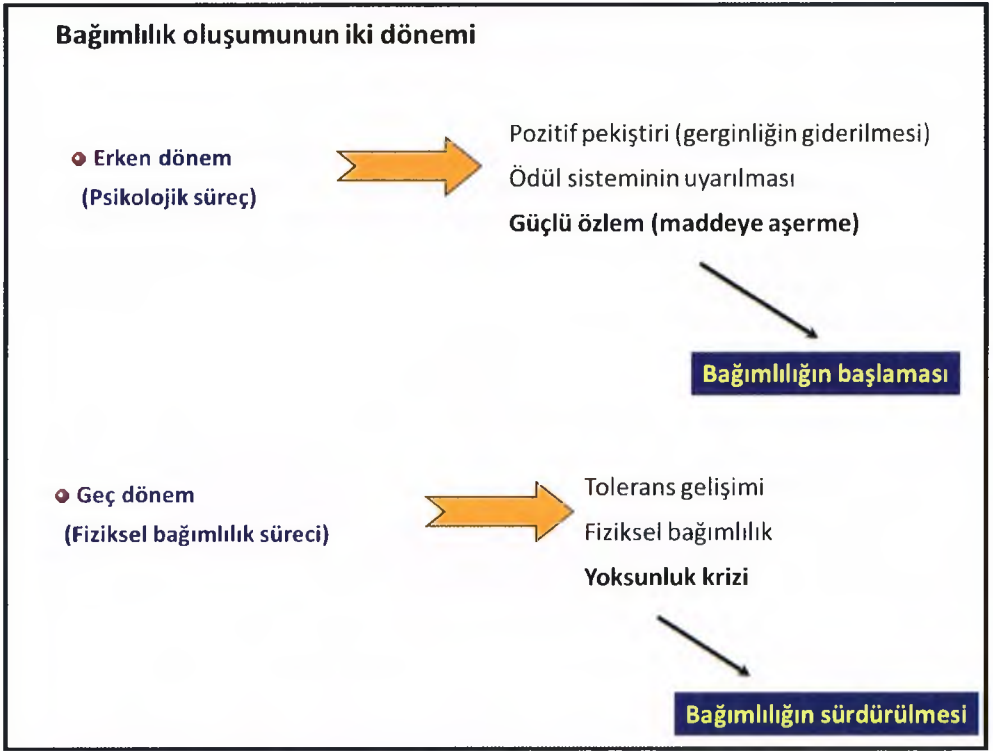
**Madde kullanımının şizofreniye neden olması hipotezi:** Psikoz riskinin günlük kokain kullanımında 7 kat, günlük esrar ve alkol kullananlarda ise 2 kat artış gösterdiği bildirilmiştir (Regier ve ark., 1990). Ancak şizofreninin erken başlangıçlı bir hastalık olması bu ilişkinin neden-sonuç yönünden irdelenmesini zorlaştırmaktadır.

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

## MADDE BAĞIMLILIĞININ EVRELERİ: NASIL BAĞIMLI OLUYORUZ?

Bu soruyu beyin nasıl bağımlı oluyor? şeklinde de sorabiliriz. Madde bağımlılığının mekanizmasına yönelik bilgilerimizde son 30 yılda çok önemli değişiklikler oldu. Özellikle 21. yüzyılın başından itibaren mevcut bilimsel veriler ışığında madde bağımlılığının bir irade zayıflığı veya ahlaki değer eksikliğinden ziyade bir beyin hastalığı olduğu görüşü giderek ağırlık kazanmaya başladı. Günümüzde madde bağımlılığına hastalık, madde bağımlılarına ise hasta olarak bakılmakta ve bu kişiler elden geldiğince tedavi edilmeye çalışılmaktadırlar. Madde bağımlılığının beyin işlevlerinde ciddi bir bozuklukla ilişkili olduğuna dair kanıtlardaki artış hastalığın aşı ve ilaç gibi daha konvansiyonel yöntemlerle tedavisini mümkün kılacak araştırmalara girilmesine de yol açmıştır.





Şekil 4. Bağımlılık sürecinin gelişiminde psikolojik ve fiziksel bağımlılığın yeri (Uzbay, 2009e).

Geleneksel kitaplar ve eski literatürde psikolojik ve fiziksel (ya da fizyolojik) olmak üzere iki tip bağımlılık tanımlanır. Basitçe psikolojik (psişik) bağımlılık ilk denemeyi izleyen dönemde maddeye duyulan özlemi ve madde arayışını, fiziksel bağımlılık ise bağımlı olunan madde kesildiğinde ortaya çıkan şiddetli yoksunluk krizi ile karakterize durumu tanımlar. Bu tanımlamalar toplumda bazı hatalı anlamalara ve yorumlara da neden olmuştur. Bu hatalı yorumlar maddelerin pazarlandığı noktalarda ve alt kültürlerde bazı maddeler için daha zararsız oldukları etiketinin yapıştırılmasına ve bazı maddelerin sistemde daha kolay yayılmasına ve kullanılmasına, diğer bir deyişle daha kolay risk almaya neden olmuştur. Bunların en ünlüleri arasında “benim bağımlılığım psikolojik istediğim zaman bırakabilirim”, “psikolojik bağımlılık iradi bir süreçtir; psikolojik bağımlılık durumundan ve bu tip bağımlılık yapan maddelerden kurtulmak daha kolaydır”, “esrar zararsız bir ottur; hatta sigaradan bile daha zararsızdır”, “esrar ve ekstazi gibi maddeler, hatta kokain fiziksel bağımlılık yapmaz, dolayısı ile bunlardan kurtulmak daha kolaydır” gibi şehir efsaneleri ve inançlar yer alır. Psikolojik ve fiziksel bağımlılığın tam olarak ne olduğunu kitabın ilerleyen bölümlerinde bilimsel düzlemde tüm ayrıntıları ele alıp tartışacağız. Ancak bu aşamada okuyucunun özellikle hatalı yorum ve yanlış anlamalardan sakınmak adına bunları Şekil 4’de de açıklanmaya çalışıldığı gibi bağımlılık sürecinin aşamaları olarak anlaması ve algılaması yerinde olur. Bu sürecin ayrıntısı moleküler nörobilim çerçevesinde de ele alınacaktır.

Kişiler bağımlılık yapıcı maddeleri daha çok 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 ve özellikle ilk denendiklerinde bazı inhibitör nörokimyasalları salıverici 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 (crawling) 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”, “krizi geçirmemek için” madde alımını sürdürür. Yani geri dönüşü oldukça güç bir kısır döngüye girer (Şekil 4).

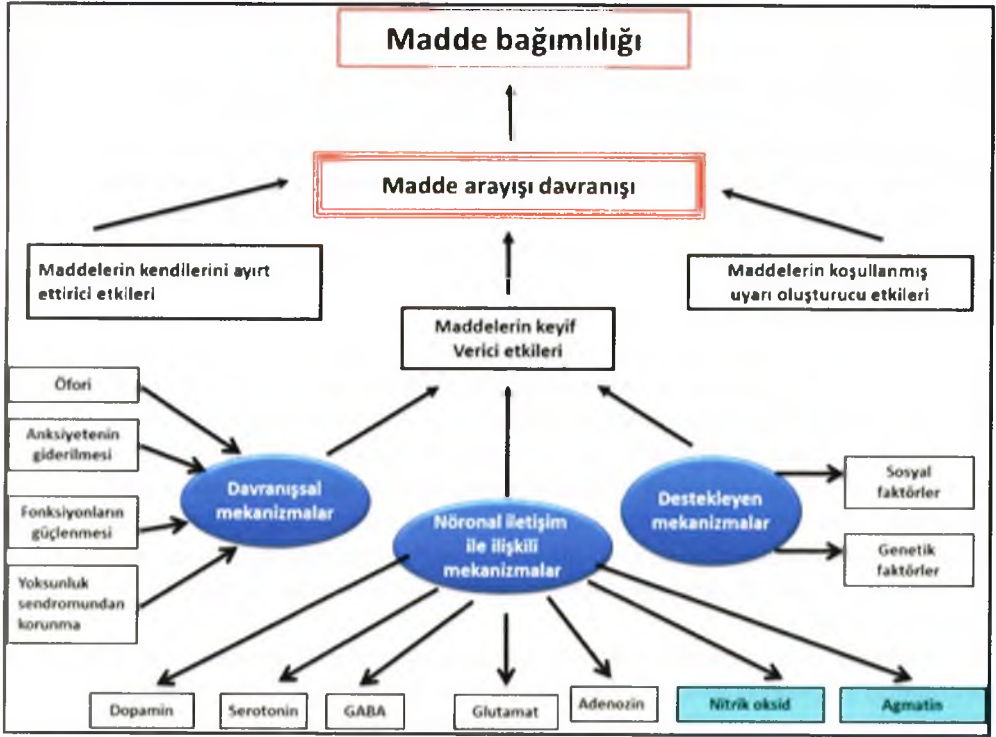
Bağımlılık yapan bir madde başka bir maddeye bağımlı olan kişideki yoksunluk krizi belirtilerini giderebilir. Böyle bir durumda iki madde arasında “çapraz bağımlılıktan” söz edilir. Örneğin: alkol, benzodiazepinler (diazepam ve benzerleri) ve barbitüratlar ile kokain, amfetamin (ekstazi ve benzerleri) 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 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 (Kayaalp ve Uzbay, 2005).

Bağımlılık yapıcı maddelerin etkilediği hedef organ beyindir; ancak bu maddelerin beyinin hangi bölgelerini ve merkezlerini ne şekilde etkileyerek bağımlılık oluşturdıkları 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 5’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.

Daha önce de belirtildiği gibi son 30 yılda madde bağımlılığının etki mekanizması ile ilişkili bilimsel yaklaşımlarda önemli değişiklikler olmuştur. Daha önceki





Şekil 5. Madde bağımlılığını etkileyen faktörler (Uzbay, 2007'den alınmıştır).

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 psikik, fizik ve sosyal olgu aslında ilaç arayışı davranışına katkıda bulunmaktadır (Koob ve Bloom, 1988; Koob, 1992; Stoleran, 1992; Uzbay ve Yüksel, 2003). Şekil 5 aynı zamanda madde bağımlılığına yönelik güncel bir model de tanımlamaktadır. Bu şekil üzerinde de görüldüğü gibi ilaç arayışı davranışına ilaçların pozitif pekiştirici, kendini tercih ettirici (diskriminatif) ve koşullanmış stimulus oluşturmucu 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 edi-

lebilecek 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 özelliştir. Bir ilacın pozitif pekiştirici özelliği olduğunun söylenebilmesi için en önemli koşul “ilaç arayışı davranışı” oluşturmastır. Pozitif pekiştirici ilaç arayışı davranışının ortaya çıkmasında önemli bir katkıya sahiptir. Keyif alma gibi pozitif ödüllendiriciler pekiştirici gelişmesine ve ilaç arayışı davranışına önemli katkı sağlarlar (Koob ve Bloom, 1988; Koob, 1992).

Pozitif pekiştiricinin en önemli yönü direkt bir etkinlik olmayıp davranışsal, nöronal mekanizmalar ve modüle edici sosyal ve genetik faktörlerin katkıları ile gerçekleşen bir özellik olmasıdır (Şekil 5). Öfori yapıcı etki, anksiyeteyi giderme, zihinsel ve fiziksel işlevleri artırıcı etki gibi davranışsal katkılar maddenin daha çok keyif verici özellikleri ile ilişkilidir ve pozitif pekiştiriciye katkıda bulunur. Daha önceleri bağımlılık oluşmasına en önemli katkı sağladığına inanılan ve negatif pekiştirici oluşturduğu ileri sürülen yoksunluk sendromunun, yeni modelde pozitif pekiştirici katkı sağlayan birçok davranışsal mekanizmadan sadece biri olarak ifade edilmesi dikkat çekicidir.

Genetik ve sosyal faktörler daha çok maddelerin pozitif pekiştirici özelliklerinin sergilediği bireysel farklılıklar ve aynı doza ait pozitif pekiştirici etkinliğin 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 yapılabilir. 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 yatkınlık olabileceği görüşü bilim çevrelerinde genel olarak kabul görmektedir (Crabbe ve Belknap, 1992; Crabbe ve ark., 1994).

Bir ilacın deney hayvanlarında pozitif pekiştirici yaptığının gösterilmesi onun bağımlılık yapma potansiyeli hakkında fikir verebilmektedir. Bu özellik deney hayvanlarında en yaygın olarak kendine-verme veya uygulama (self-administration) deneyleri ile test edilebilir. Burada deney hayvanı bir pedala bastığında intravenöz infüzyon yolu ile veya başka bir yolla bağımlılık yapıcı maddeyi alabileceği, başka bir pedala bastığında ise serum fizyolojik gibi etkisiz bir madde alabileceği özel bir kafese konur. Deney hayvanının hangi pedala tercih ettiği ve pedala basış sıklığı test edilen maddenin pozitif pekiştirici özelliği hakkında fikir verir. Kendine-verme çalışmalarının sonuçları amfetamin ve kokain gibi psikomotor stimulanların, morfin ve eroin gibi opioidlerin, fensiklidin ve barbitüratlar ile benzodiazepinler, alkol, nikotin ve bazı uçucu solventlerin güçlü pozitif pekiştirici yaptığını işaret etmektedir. Bu çalışmalarda esrar ve benzeri bileşiklerle çelişkili sonuçlar alınırken, LSD gibi

halüsinojenlerin pozitif pekiştirici özellikleri gösterilememiştir. LSD ve esrar ile pozitif pekiştiri görülmemesi istisna olarak değerlendirilmeli ve deneysel yöntemin bu maddelerin pozitif pekiştirici etkilerini gösterme konusunda yetersiz olabileceği göz ardı edilmemelidir.

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

Bağımlılık yapıcı maddelerin diskriminatif (kendini tercih ettirici, ayırt ettirici) özellikleri, pozitif pekiştirici 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 pekiştiri olmuş 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 pekiştiriye neden olur. Bağımlılık oluşuktan sonra madde temin edilemediği zaman ortaya çıkan anksiyete de bağımlılık yapıcı maddelerin diskriminatif özellikleri ile ilişkili kabul edilmektedir.

İlaçların etkilerine bağlı koşullandırıcı stimulus asıl pekiştiriye potansiyelize eden ikincil bir pekiştirici etken olarak ifade edilebilir. Örneğin tütün tipi bağımlılıkta sigara paketinin ve sigaranın görünüşü, dumanın kokusu gibi etkenler ikincil pekiştiri sağlar. Alkol bağımlıları için de örneğin rakıdaki anason kokusu böyle bir stimulusa örnek teşkil edebilir. Bunun nedeni büyük bir olasılıkla asıl pekiştirici (örneğin nikoin) ile kullanma süresi içinde bu tip etkilerin birçok kez eşleştirilmiş olmasıdır. Bağımlılık yapıcı maddelerden sigara ve alkolün reklamına önemli kısıtlamalar getirilmiş olsa da yüksek kafeinli içeceklerin reklamı yapılabilmektedir. Reklamlarda bu maddelerin tüketimini teşvik edici öğeler yer almaktadır. Bu tip reklamlar da ikincil pekiştiriye katkı sağlayabilir. Bu nedenle bu tip reklamların yasaklanması gerekmektedir.

Maddelerin koşullandırıcı stimulan özelliği olup olmadığı pozitif pekiştiri 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 komponentleri de içerirler. Aversif yönü belirgin olan ilaçlar deney hayvanlarında kendine-verme eğilimini azaltıcı veya ortadan kaldırıcı 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 pekiştiri olarak adlandırılmaktadır. Şekil 5'de de görüldüğü gibi bunlar da pozitif pekiştiriye katkı sağlayan davranışsal mekanizmalarla ilişkilidir.

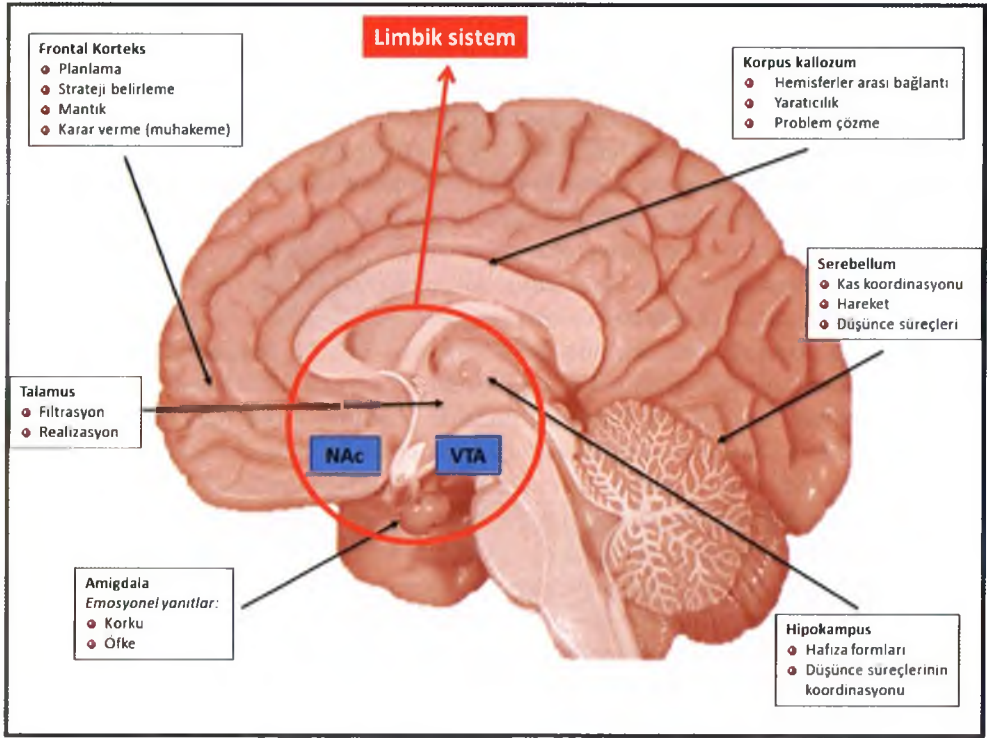
## **MADDE BAĞIMLILIĞININ NÖROANATOMİK, NÖROKİMYASAL VE NÖROBİYOLOJİK YÖNÜ**

### **Bağımlılık ile İlişkili Beyin Bölgeleri ve Elemanları**

Şekil 6'da beynin iki hemisferinin ortadan bölünmesi ile elde edilmiş tek hemisferin aşağıdan yukarı ve önden arkaya doğru yandan görünüşü resmedilmiştir. Beyin yukarıdan aşağıya doğru kortikal, limbik ve beyin sapı bölgelerini içeren dikey bir örgütlenme içindedir. Serebral korteks dediğimiz beynin kafatasının hemen altından başlayan kabuk bölgesi bilinçli algılar, soyut düşünce süreçleri, akıl yürütme, planlama ve çalışma belleği gibi üst düzey zihinsel süreçlerden sorumludur. Limbik bölge duygusal ve içgüdüsel davranış, dürtüler ve uzun süreli bellek ile ilişkilidir. Burada yer alan talamus oldukça önemli bir ara istasyondur. Talamus aşağıdan (beyin sapı ve çevresi) gelen ve yukarıya (korteks) giden duyuşsal bilgi için ön işleme ve aktarma merkezidir. Beyin sapında kişi bilincini kaybetse bile yaşam faaliyetlerini sürdürmeye yarayan vejetatif merkezler dediğimiz solunum, kalp atımı ve kan basıncının ayarlanması ile ilişkili bölgelerin yanısıra öksürük, kusma ve yutma gibi refleks tepkiler için gerekli merkezler bulunur. Bu yapılanmada yukarıdan aşağıya doğru inildikçe evrimsel düzlemde kompleks ve üst düzey işlevlerden (bilinç, düşünce, irade, karar verme) ilkel ve temel (nefes alma, kalbin atması) işlevlere doğru bir gelişim ve görev dağılımı söz konusudur (Carter ve ark., 2013).

Beynin iki yarım küresi arasındaki iletişim korpus kallozum denilen kalın bant görünümünde yoğun sinir ağlarının oluşturduğu yapı üzerinden gerçekleşir. Sağ ve sol beyin olarak korpus kallozum tarafından ikiye ayrılan iki beyin parçası arasında çıplak gözle bakıldığında pek bir fark yoktur. Ancak gerçekte sağ ve sol beyin işlevsel ve anatomik olarak bazı farklılıklar sergiler. Beynin sol tarafı çoğu insanda dil becerisi, akıl yürütme ve sonuç çıkarma gibi analitik işlevler, mantık, düşünce ve kavramlarla ilişkilidir. Sağ taraf ise daha çok bütünsel bir makine gibi çalışır. Yaratıcılık ve sezgisel düşünüş ile ilişkilidir. Sağ beyin birbiriyle ilgisiz fikir ve duyguları birleştirmede rol alır; sanat, müzik ve edebiyat için uygun zemin





**Şekil 6.** Temel beyin bölgeleri ve işlevleri. Şekilde kırmızı daire içinde tanımlanan limbik bölge duygularımızın oluştuğu, ödül merkezi olan VTA'yı da içeren bölgedir. Frontal korteks ise limbik sistemden gelen duygusal tepkilerin ve dürtülerin eyleme dönüştürülüp dönüştürülmeceğine karar veren bölgedir. Madde bağımlılığı açısından haz verici eylemleri yapıp yapmamaya karar verme yeridir. Bu bağlamda limbik sistem dürtüleri, frontal korteks iradeyi temsil eder (NAc: Nükleus akumbens, VTA: Ventra tegmental alan) (Morley, 2009'dan modifiye edilmiştir).

oluşturur. Bazı bilim insanları sağ beynin "dişi", sol beynin ise "erkek" özelliklerini yansıttığına inanır. Bu konu tartışmalı olmakla beraber genel bir kabul görmektedir (Winston, 2003).

Mikroskopla incelendiğinde de sağ ve sol beyin arasında fark vardır. Sağ yarımkürede beyaz madde gri maddeye çok daha fazladır. Beyaz madde beyin iletişim kanalları ile ilişkili iken gri madde beyin işlemlerinin gerçekleştirilmesi ile ilişkilidir. İki beyin yarımküresi arasındaki iletişimi sağlayan korpus kallozum kadınlarda erkeklere göre daha büyüktür. Nitekim kadınların erkeklere göre aynı anda birden fazla işi yapma becerilerinin daha iyi olduğu fMRI çalışması ile de gösterilmiştir (Gur ve ark., 2000).

Şekil 6'da kırmızı daire içinde alınmış olan beyin her iki yarımküresinde de orta kısmına karşılık gelen alan limbik sistemdir. Limbik sistem beyin korteksi ile beyin sapı arasında yer alan bir ara bölge gibidir. Yukarıda da belirtildiği gibi duygu ve dürtülerin oluştuğu ve iletiliği bölgedir ve madde bağımlılığının oluşumu bakımından anahtar role sahiptir.

M.Ö. 300'lü yıllarda bugünkü Çanakkale yakınlarındaki Assos'ta yaşayan ünlü filozof ve bilim insanı Aristo, soyut mantık ve metafizik problemleri üzerine felsefenin bazı temel prensiplerini oluşturmuş, ayrıca biyoloji ve insan ilişkileri konularını

da incelemiştir. Aristo duyguların ve dürtülerin oluştuğu yerin kalp, bunları idare eden organın ise beyin olduğu fikrini ortaya atmıştı. Bu fikir 19. yüzyılın sonlarına kadar geçerliliğini korumuştur. Aslında günümüzde dahi terminolojiye yerleşmiş bir ifade olarak geçerliliğini koruduğunu söyleyebiliriz. Hala aşk ve sevginin simgesi kalptir. Sevgililer gününden, şarkılara ve edebiyata kadar her alanda minik, sevimli kırmızı kalp figürleri aşkı ve sevgiyi simgeler. Kalpten sevmekten, bir işe kendini yürekten vermekten, kalp veya gönül gözü ile görmekten ve kalbinin sesini dinlemekten söz ederiz. Sevgililer yüz yıllardır sevgilerini ağaç gövdelerine kazıdıkları kalp sembolünün içine isimlerinin baş harflerini yerleştirerek ölümsüzleştirmeye çalışmışlardır. Aşk tanrısı Eros'un oku aşık olan kişinin kalbine saplanır. Ünlü İtalyan yazar Susanna Tamaro'nun 1994'te yayınlanan ve 80 yaşında bir kadının torununa yazdığı ve gönderemediği mektupları konu eden kitabının adı da "Yüreciğin Cötüldüğü Yere Git"tir. Kitap dilimize de çevrilmiş ve pek çok ülkede olduğu gibi uzun haftalar boyunca satış listelerinin en üst sıralarında yer almıştı. Örnekleri çoğaltabiliriz ama aslında kalbin bu eylemlerle hiçbir ilgisi yoktur.

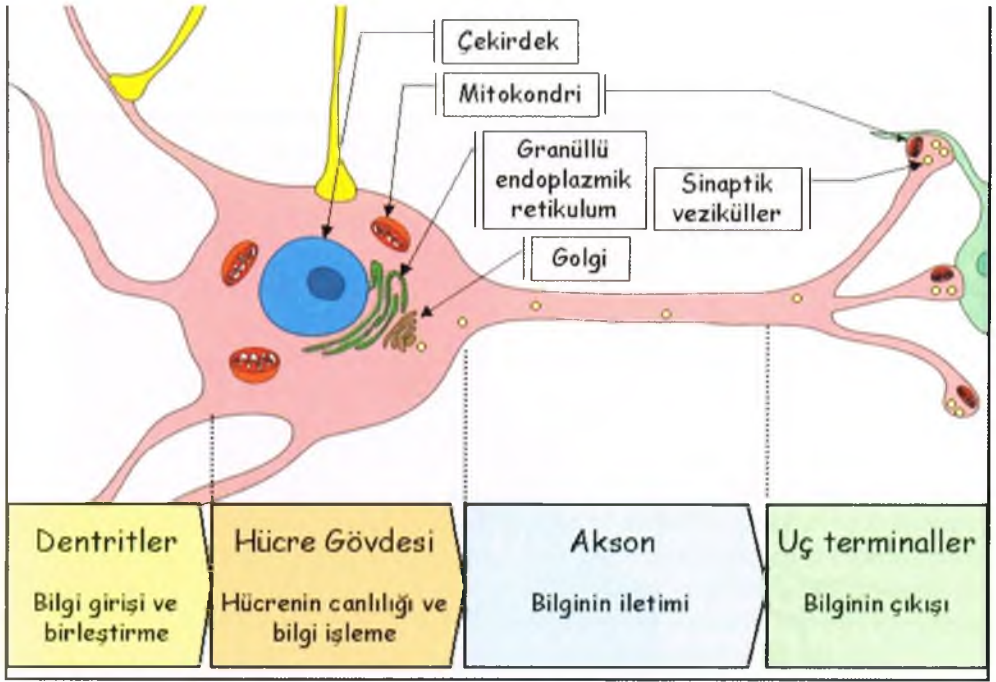
Kalp tüm vücudumuza kan pompalar. Hücrelerimiz yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmeleri için gerekli olan oksijeni ve ürettikleri enerjiyi buna borçludur. Hepsisi bu. Tabii aşık olduğumuzda veya heyecanlandığımızda hissettiğimiz organımız kalbimizdir. O sırada beynimizde dönen dolapları kafamızın içinde bize hissettirecek bir mekanizma yoktur. Olayı bize en çok fark ettiren, limbik sistemde nöronlar arası coşkulu bir iletişime neden olan noradrenalin gibi bir nörotransmitterin aşırı salıverilmesi ve buna bağlı olarak kalbimizin atım sayısındaki artıştır.

Duygular ve dürtüler söz konusu olduğunda işin asıl sorumlu yeri beyindir. Romantik aşk gibi yoğun duygu ve dürtülerin oluşum ve eyleme dönüşüm yerinin beyin olduğu günümüzde fMRI teknikleri de kullanılarak rededilemez bir şekilde ispatlanmış durumdadır (Esch ve Stefano, 2005; Zeki, 2007; Cervone ve Francesco, 2014). Duygularımız ve dürtülerimiz limbik sistemde oluşur, öğrenilir ve korteks ile karşılıklı yapılan bir değerlendirmeden sonra eyleme dönüşür. Belki de aşk ve sevginin simgesi beyin olarak değişmelidir; ancak yüzyıllardır gelen alışkanlık ve inançları değiştirmek zordur.

Limbik sistemde yer alan VTA, NAc, amigdala ve talamus gibi oluşumlar madde bağımlılığının maddeyi ilk deneme veya madde ile ilk karşılaşma sürecinden bunun kompulsif bir şekilde sürdürülmesine kadar giden tüm süreçlerinde hem biyolojik hem de psikolojik olarak çok önemli rollere sahiptir. Madde bağımlılığı aslında limbik sistem ile korteks arasındaki iletişimin sağlıklı yürüyememesi veya yönetilememesi sorunudur. Madde basit ifade ile bu iletişime çomak sokar. Bunların ayrıntıları aşağıda sırası geldikçe verilecektir.

### Madde Bağımlılığı ile İlişkili Nörokimyasallar ve Madde Bağımlılığının Kısa Psikofarmakolojisi

Nöron sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel birimidir. Sinir uyarılarını alan, yayınlayan ve ileten özel bir hücredir ve gerek yapısal gerekse fonksiyonel bakımdan başka hücrelerden farklı özelliklere sahiptir. Şekil 7'de de görüldüğü gibi nöron bir hücre gövdesi ile buradan çıkan dendritik uzantılar ve bir aksondan ibarettir. Hücre gövdesinde çekirdek, mitokondri, endoplazmik retikulum ve golgi gibi oluşumlar



Şekil 7. Nöron yapısı. Nöron beynin yapısal ve işlevsel anlamda en küçük birimidir (Uzbay, 2004'ten alınmıştır).

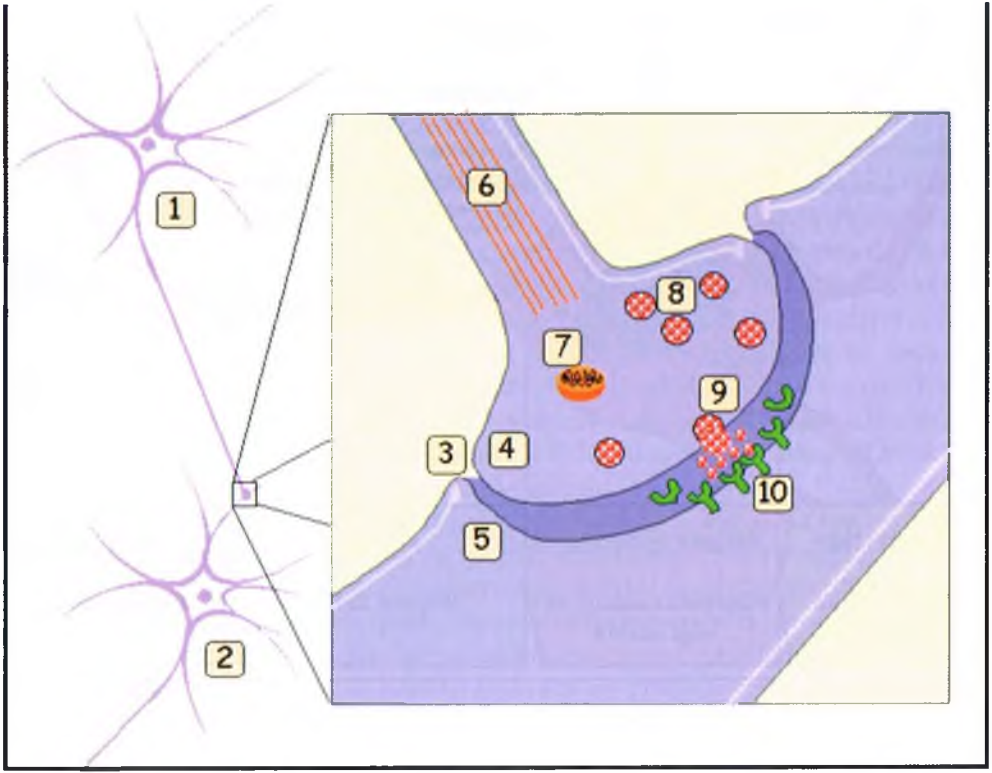
yer almaktadır. Aksonun distaline doğru verdiği dendritler ile bir nöron başka nöronlar ile bağlantı kurar. Dendritler dışarıdan gelen bilgi ve uyarıların alındığı ve hücre gövdesine iletildiği, hücre gövdesi gelen bilginin işlendiği, akson ile aksonların uç kısımları ise işlenen bilginin başka nöronlara iletildiği bölgelerdir. Hücre gövdesi nöronun canlılığını sürdürmesi ile ilişkili tüm faaliyetlerden de sorumludur (Minneman, 1991; Brick and Erickson, 1998; Brown and McKim, 2000).

Beyin yaklaşık olarak  $10^{11}$  (100.000.000.000) adet nöron içermektedir. Ortalama olarak her bir nöron 1000 başka nöron ile sinaps yaparken, yaklaşık olarak 10.000 başka nöronun uzantıları bu nöron ile sinaptik ilişki kurar (Costa, 1985).

Canlı organizmanın iç ve dış çevre ile uyum içinde olabilmesi için buralardan gelen sinyallerin alınması, bunların bir nörondan diğerine aktarılması, değiştirilip değerlendirilmesi ve gerektiğinde depolanması; bütün bunların sonunda da uygun bir yanıtın ortaya çıkması gerekir. Tüm bu olaylar sinir sisteminde bulunan ve sinaps denilen nöronal bağlantı noktaları aracılığı ile gerçekleşir. Sinaps morfolojik olarak üç temel yapıdan ibarettir. Bunlar presinaptik uç, sinaps aralığı veya sinaptik yarık ve postsinaptik bölgedir (Brown and McKim, 2000) (Şekil 8).

Aksonlar uyarının iletileceği hücre membranına (postsinaptik membran) yaklaşıırken çapları yaklaşık olarak 1 mikron olan küçük dallara ayrılırlar. Bu dallar postsinaptik membrana en yakın noktada yuvarlaklaşır ve düğme şeklinde bir genişleme gösterirler. Bu noktalar presinaptik uç adını alır. Presinaptik uçta nöronda sentezlenen kimyasal aracı maddelerin (nörotransmitterler) depolandığı yaklaşık olarak 200-400 Å çapında "vezikül" adı verilen oluşumlar da yer alır. Nörotransmitter salı-





**Şekil 8.** Sinaps morfolojisi. 1: presinaptik nöron, 2: postsinaptik nöron, 3: sinaptik aralık, 4: presinaptik uç, 5: postsinaptik bölge, 6: mikrotübüller, 7: mitokondri, 8: nörotransmitter depolayan veziküller, 9: presinaptik vezikülden sinaps aralığına saliverilen nörotransmitter, 10: postsinaptik membranda yer alan reseptörler (Uzbay, 2004'ten alınmıştır).

verileceği zaman veziküller presinaptik uca iyice yaklaşarak açılırlar ve içlerindeki nörotransmitter sinaps aralığına saliverilir (Şekil 8). Presinaptik uçlar yaklaşık 70 Å kalınlığında “presinaptik membran” adı verilen bir zar ile çevrelenmiştir (Uzbay, 2004).

Postsinaptik bölge, presinaptik uçtan gelen uyarıların iletildiği veya alındığı yerdir. İki nöron arasındaki sinapslarda postsinaptik bölge genellikle alıcı nöronun dendritleridir. Nöronla bağlantıya giren bir efektör hücre (kas veya salgı bezi gibi) membranı da postsinaptik bölgeyi oluşturabilir. Uyarıların iletildiği dendritler veya efektör hücre membranı postsinaptik membran adını alır. Postsinaptik membran yaklaşık 70 Å kalınlığında ve lipid-protein-lipid yapısındadır. Üzerinde presinaptik uçtan sinaps aralığına saliverilen kimyasal aracı maddelerin (nörotransmitterler) bağlanabildiği protein yapısında reseptör adı verilen bağlanma noktaları yer almaktadır (Şekil 8).

Sinaptik aralık, presinaptik uç ile postsinaptik membran arasında kalan 250 Å'luk temas bölgesidir. Presinaptik uçtan saliverilen nörotransmitterler bu bölgeyi difüzyon ile geçerek postsinaptik membran üzerinde yer alan kendilerine özgü protein yapısındaki reseptörler ile etkileşirler.



Sinir sisteminin kendi hücreleri arasında veya sinir sistemi hücreleri ile endokrin sistem arasında kimyasal veya hormonal bazı araçların kullanılması ile sağlanan iletiye nörohümöral ileti veya nörotransmisyon adı verilir. Bu şekilde sinir impuls-ları bir nörondan diğerine veya bir nörondan efektör hücreye aktarılır. Bu iletiye aracılık eden kimyasal veya hormonal maddeler (transmitterler) genellikle uyarının doğduğu nöronlarda sentezlenir, depolanır ve oluşan uyarının şiddetine bağlı ola-rak presinaptik uç denilen sinir uçlarından sinaptik yarık veya sinaptik aralık ola-rak tanımlanan iki nöron veya bir nöron ile efektör hücre membranı arasında kalan ara bölgeye salıverilirler. Bundan sonraki aşamada transmitter maddeler impulsu alacak olan diğer nöron veya efektör hücrenin membranında yer alan ve reseptör adı verilen protein yapısındaki kendilerine özgü bağlanma noktaları ile etkileşerek uyarıyı diğer nörona iletirler. Bunun sonucunda alıcı nörondan gelen uyarının nite-liğine göre uygun bir yanıt oluşur (Mann ve Brown, 1985; Brown and McKim, 2000; Uzbay, 2004). Bu olay santral sinir sisteminin işleyişinin temelini oluşturur.

Sinir sistemi gelişmiş canlılardaki davranışların temeli de nörokimyasal iletime dayanır. Yukarıdaki tanımından da anlaşılacağı gibi nörokimyasal ileti sinir sistemin-de hücre düzeyinde gerçekleşen bir olaydır ve bu olayda sinir hücresi (nöron), presi-naptik uç, postsinaptik membran, sinaps, reseptörler ve transmitter maddelerin çok önemli rolleri vardır. Nörokimyasal ileti gerçekte bu elemanların hep birlikte yapısal ve işlevsel yönden birbirlerini tamamlayarak gerçekleştirdikleri bir olaydır.

Aşağıda madde bağımlılığı ile ilişkili nörotransmitter sistemler ve bunların işle-yişi hakkında kısa bilgiler verilecektir.

### Dopamin ve Dopaminerjik Sistem

Bağımlılık oluşturan maddelerin ilişkili olduğu nörokimyasal sistemler arasında mezokortikolimbik yolak ile ilişkisi de göz önüne alındığında dopamin ve dopami-nerjik 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 ago-nistlerin bazı yoksunluk sendromu belirtilerini iyileştirmesi (Borg ve Weinholdt, 1982) bu görüşü doğrular niteliktedir. Benzer sonuçların bir presinaptik  $\alpha 2$  resep-tör agonisti olan klonidin ile de gözlenmesi (Parale ve Kulkarni, 1986) 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 (con-summatory) olmak üzere iki fazı tanımlanmıştır. Opioid ödüllendirmesinin teşvik edici fazında dopaminin rolü net bir şekilde ortaya konmuştur (Stolerman, 1992). Alkol, kokain ve diğer psikostimülan özellikli bağımlılık yapıcı maddelerin ödül-lendirici ve pozitif pekiştirici etkilerinde de mezo kortikolimbik yolak ve dopaminin önemli bir rolü olduğunu gösteren bulgular vardır (Koob, 1992; O'Brien, 1996).

Madde bağımlılığın bir ödül eksikliği sendromu olabileceği, genetik boyutu ve bunun dopamin ile ilişkisi daha önce tartışılmıştı. Dopaminin ödül sistemi ile ilişkisi ve ödül sisteminin bağımlılıktaki rolü detaylı bir şekilde "Bağımlılık Yapan Madde-lerin Ortak Özellikleri" ana başlığı altındaki "Ödül Sistemi ve Bağımlılık" alt başlı-ğında daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

### **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 postsinaptik inhibisyon yapar. GABA'nın bu etkileri benzodiazepinler, barbitüratlar ve alkol tarafından potansiyelize edilmektedir. GABA'nın etkilerini bu şekilde potansiyelize eden maddelerin anksiyolitik etkilere sahip olduğu da bilinmektedir (Hoehn-Saric, 1982). 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 (Uzbay ve ark., 1995). 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 pekiştirmeye önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir (O'Brien, 1996).

### **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 (Tsai ve ark., 1995; Davidson ve ark., 1995; Thomas ve ark., 1998). MK-801 gibi NMDA reseptör antagonistlerinin morfin ve alkol yoksunluk sendromunun tutarık (seizure) komponenti üzerine etkili olması, bu tip maddelerin kronik kullanımını esnasında NMDA reseptörlerinde oluşan bir adaptasyonun fiziksel bağımlılık ile ilişkisini düşündürmektedir (Trujillo ve Akil, 1991; Rossetti ve Carboni, 1995). Beyinde gerçekleştirilen elektrofizyolojik ve nörokimyasal çalışmalarda akut alkolün hem NMDA hem de kainat reseptörlerinde glutamatın eksitator 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 (Uzbay ve Yüksel, 2003). Bu bulguların ışığında alkol yoksunluk sendromu esnasında ortaya çıkan anksiyete ve tutarıklarda 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 de (Little ve ark., 1986) bu düşüncüyü 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 (NAc) içine enjekte edilmesi deney hayvanlarında intrakranial self-stimülasyonu uyarır ve lokomotor aktivitede artışa neden olur. Hipokampus ve hipotalamusa bu maddelerin enjeksiyonu da benzer sonuçlara neden olmuştur (Kayaalp ve Uzbay, 2005).

Opioid peptidler hem bağımsız olarak hem de NAc'ten dopamin salıverilmesini artırarak pozitif pekiştiri yapabilirler.  $\mu$  ve  $\delta$  tipi opioid reseptörlerinin opiyatların pozitif pekiştiri yapmasında önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen en önemli bulgu  $\mu$  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.  $\delta$  reseptörlerin ise daha çok dopamin D1 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 (Uzbay ve ark., 1998b; Uzbay ve ark., 2000a).

Burada bir parantez açarak, serotonin hakkında "mutluluk hormonu" olduğu iddiasına ya da şehir efsanesine de değinmek istiyorum. Medyada, halk arasında aslında amino asit yapılı katekolaminlerden bir nörotransmitter olan serotonin mutluluk hormonu olarak bilinir. Serotonin salgısının artırılmasının insanı mutlu ettiği, serotonin artışı ile insanların kendini daha iyi hissettiği zaman zaman akademisyenler tarafından bile dillendirilmiştir. Bu yaygın söylem toplumda serotoninin aynı zamanda haz verici bir beyin salgısı olarak hak etmediği bir üne sahip olmasına neden olmuştur. Ancak bilimsel gerçek böyle değildir. Bir kere serotonin bir hormon değil nörokimyasaldır. Hormon ve nörokimyasal tanımı bilimsel zeminde farklıdır ve farklı işlevlere sahiptir. Serotonin beyinden salıverilen, yukarıda beyin nörokim-



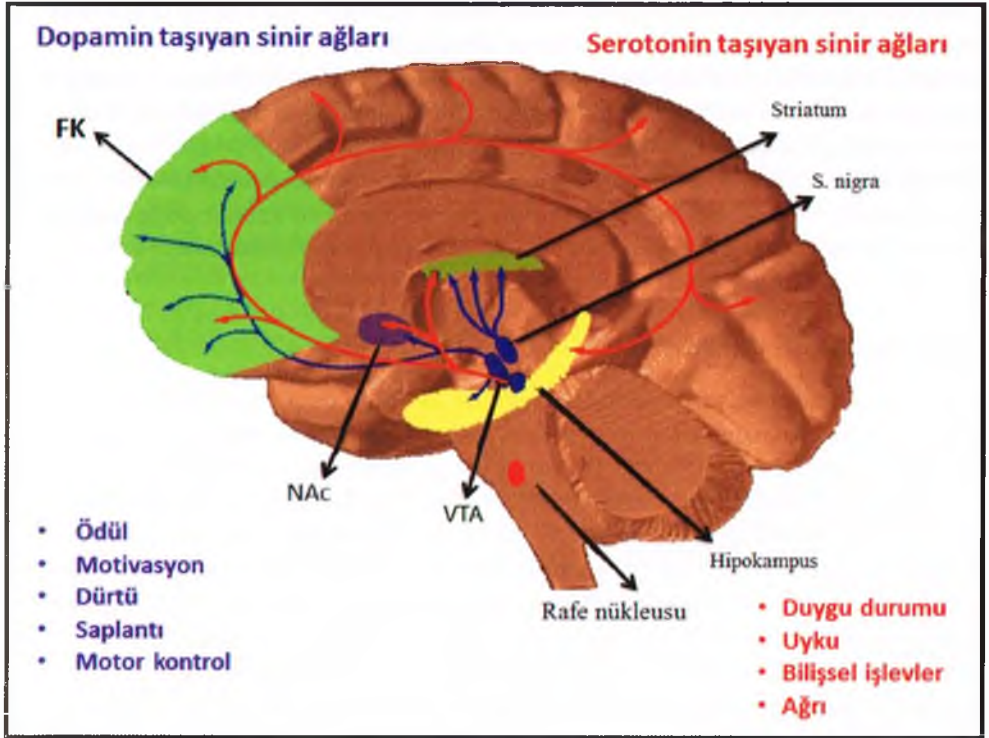
yasalarını anlatırken ayrıntısına değinmiş olduğumuz nörohormonlar veya nöropeptidler olarak adlandırılan peptid yapılı transmitterlerden biri de değildir. Hem yapısal, hem de işlevsel olarak bunlardan ayrılır.

Şekil 9'da da görüldüğü gibi iletimde serotonin kullanan nöronal yollar ile dopamin kullanan nöronal yollar benzer olduğu kadar birbirinden oldukça farklı projeksiyonlara sahiptir. Her iki nörotransmitterin temel işlevleri arasında da önemli farklılıklar söz konusudur. Şekilde de görüldüğü ve birçok kez belirtildiği gibi ödül ve motivasyon ile ilişkili anahtar nörotransmitter dopamindir. VTA ve NAc üzerinden frontal kortekse projeksiyon yapan lifler mezokortikolimbik yolağı oluşturur. Bu sistem haz duygusu ile ilişkilidir. Substantia nigra'dan striatuma uzanan daha kısa bir yolak olan nigrostriatal dopamin yolağı ise hareket ve motor kontrolden sorumludur. Bu yolaktaki dopamin eksikliği Parkinson gibi hastalıklardan sorumludur.

Beynimizdeki serotonin içeren merkez istasyon ise beyin sapında yer alan Rafe nükleusudur. Buradan çıkan lifler hem frontal kortekse hem de korteksin diğer bölümlerine yaygın projeksiyonlar yapar. Serotonin uykunun başlatılması, bilişsel işlevler ve ağrı gibi olaylarda rol oynar. Aşırı salgılanması halüsinasyonlara neden olur. Eksikliğinde aynen noradrenalin de olduğu gibi depresyon ortaya çıkar. Sinaps aralığında serotonin etkinliğini artıran serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ilaçlar depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle 90'lı yılların ikinci yarısından itibaren bu grup ilaçların prototipi olan fluoksetin (Prozac) başta olmak üzere birçok SSRI depresyonun ilaçla tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmış ve depresyondan kurtulmanın en etkili yolu olarak sağlık bilimleri alanında ve toplum hafızasında yer etmiştir. İlaçların serotonin etkinliğini artırarak depresyonu tedavi etmeleri serotoninin mutluluk verici bir eleman olarak algılanmasına neden olmuştur. Böylece serotonin salgısının artması ile kişinin mutlu olması arasında bir bağlantı kurularak bahse konu serotonin mutluluk hormonudur efsanesi ortaya çıkmıştır. Burada vurgulanması gereken bir başka bilimsel gerçek de SSRI'ların serotonin salıverilmesini (veya bilimsel jargondaki ifade ile salgılanmasını) artırmadığıdır. SSRI'lar serotoninin iki sinir hücresi arasında yer alan sinaptik aralıktan geri alınmalarını veya taşınmalarını engelleyerek etkinliklerini artırır.

Serotoninin ödül sistemi, keyif veya haz ile doğrudan bir ilişkisi ise yoktur. Gerçi medyal ön beyin demeti dediğimiz VTA ile prefrontal korteks arasında yer alan kalın sinir yolağına dopamin ve noradrenalin içeren liflerin yanısıra serotonin içeren sinir lifleri de katılır, ancak ne serotonin, ne de noradrenalinin depresif duygu durumu modüle etmeleri dışında doğrudan keyif duyumsama ve ödül sistemi ile bir ilişkileri yoktur. Kitabın son bölümünde cinsel işlevlerle ilişkili yazılanlarda da ayrıntısı ile görüleceği gibi aşırı serotonerjik aktivite veya SSRI'lar aracılığı ile serotonerjik etkinliğin artırılması türün devamı için en önemli dürtülerden biri olan libidoyu (cinsel istek), cinsel uyarılmayı ve orgazmı olumsuz yönde etkilemektedir. SSRI'ların cinsel işlevler üzerine olumsuz yan etkileri klinik olarak da net bir şekilde ortaya konmuştur (Bonierbale ve ark., 2003). Dopamin ise cinsel işlevleri olumlu yönde etkilemekte, cinsel istek için dopamin etkinliği gerekmektedir. Bu noktadan hareketle serotoninin mutluluk hormonu olması bir tarafa, kişiyi mutsuz edebilecek cinsel istek eksikliği gibi bazı olumsuz durumlardan sorumlu olduğunu bile söylebiliriz.





**Şekil 9.** Dopaminerjik ve serotonerjik yollar. Şekilde dopaminerjik yollar ile işlevler mavi, serotonerjik yollar ile işlevler ise kırmızı ile gösterilmiştir. Açık yeşil bölge frontal kortekstir (FK: Frontal korteks, NAC: Nükleus akumbens; VTA: ventral tegmental alan).

### Noradrenalin ve Noradrenerjik Sistem

Noradrenerjik sistemin yoksunluk sendromunun agresif komponentlerinde rolü olabileceğini düşündüren gözlemler vardır (Linnoila ve ark., 1987). 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  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörler presinaptik nöronlardaki noradrenerjik ateşlemeyi inhibe eden otoresseptörlerdir. Bu reseptörlerde gelişen bir duyarlılaşmanın alkol yoksunluk sendromunun ajitasyon, hiperaktivite ve hipereksitabilite gibi semptomlarından sorumlu olabileceğini düşündüren birçok bulgu vardır. Klonidin gibi santral  $\alpha_2$  agonistlerinin alkol yoksunluk sendromunda faydalı etkilerinin olması ve alkol yoksunluk sendromu esnasında artmış noradrenalin turnoveri bu görüşü destekler niteliktedir (Parale ve Kulkarni, 1986; O'Brien, 1996).

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 pekiştirici 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  $\alpha_1$  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 yanı sıra 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 1 ve 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 seçici adenozin 1 reseptör agonistlerinin anksiyolitik etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir. Gerek adenozin 1 gerekse 2a reseptörlerinin yokluğunun ise farelerde anksiyete belirtilerini şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür (Jain ve ark., 1995; El Yacobui ve ark., 2000; Johansson ve ark., 2001).

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 adenozin 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 adenozinerjik 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 ester (L-NAME) ve 7-nitro indazol (7-NI) gibi bazı NOS inhibitörlerinin deney hayvanlarında morfin ve alkol yoksunluk sendromunda ortaya çıkan semptomların şiddetini azaltırken, amfetamin ve kafein gibi psikostimülanlarla indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi bloke etmeleri ve sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunda ortaya çıkan odiyojenik tutarıklarda nitrik oksidin endojen bir mediyatör olabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiş olması, santral nitrerjik sistemin madde bağımlılığının özellikle tedavisi konusunda umut verici, yeni ve incelenmeye değer bir hedef olduğu izlenimini vermektedir (Uzbay ve ark., 1997; Aricioglu-Kartal ve Uzbay, 1997; Çelik ve ark., 1999b; Uzbay ve Oglesby, 2001; Kayır ve Uzbay, 2004).

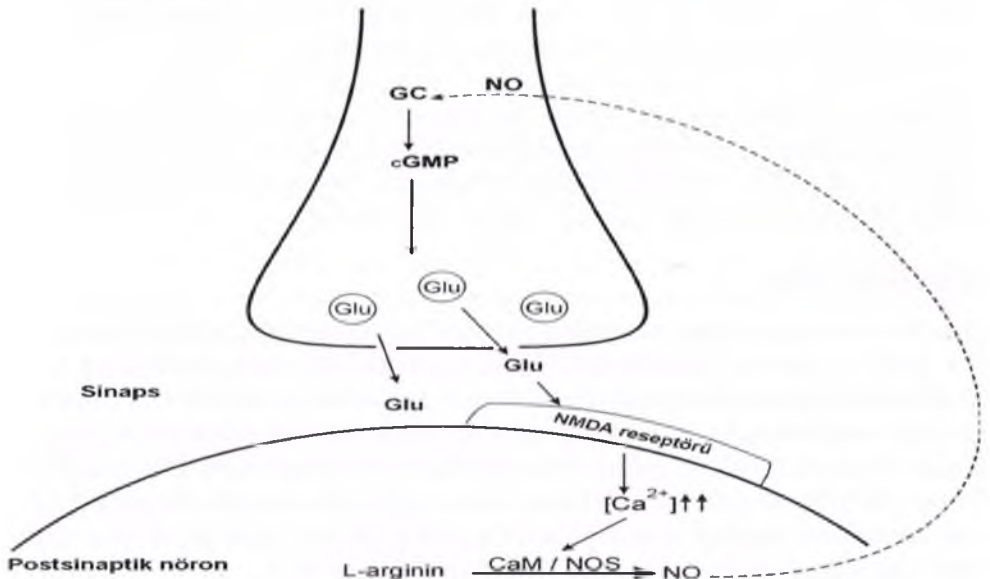
Etanol ile opioidlere fiziksel bağımlılık gelişiminde NO'nun glutamaterjik sistem ile etkileşmesinin söz konusu olduğu ve bu etkileşmeye ikinci ulak cGMP'nin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Eksitator aminoasit reseptörlerinin özellikle de NMDA reseptörlerin glutamat aracılığı ile uyarılması postsinaptik nöron membranında hücre içine  $Ca^{2+}$  girişini arttırarak NO sentezini katalizleyen enzim olan NOS'un  $Ca^{2+}$  /Cal-modulin aracılı aktivasyonuna neden olur. NOS'un aktive olması da NO sentezlenmesi ve üretimindeki artışla sonuçlanır. Postsinaptik nöronda sentezlenen ve salıverilen NO retrograd olarak presinaptik uca difüze olur ve guanilat siklazı (GC) uyararak, presinaptik uçtan cGMP aracılı glutamat salınımını provoke eder (Şekil 10).

Özellikle alkol ve opioid bağımlılığı üzerine gerçekleştirilen bazı çalışmanın 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  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir (Li ve ark., 1994; Piletz ve ark., 1995; Reis ve Regunathan, 2000). Agmatin sıçanlarda gerek periferde gerekse santral sinir sisteminde NO sentezinde görev yapan enzim olan NOS'u (Auguet ve ark., 1995; Galea ve ark., 1996) ve beyinde glutamaterjik NMDA reseptörlerini (Yang ve Reis, 1999) inhibe eder. Agmatinin kemirgenlerde (rodent) nosiseptif modülasyon yaptığı (Kolesnikov ve ark., 1996; Horvath ve ark., 1999), morfinin analjezik etkisini potansiyelize ettiği ve bu potansiyalizasyonda  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerin önemli bir rolü olduğu (Yeşilyurt ve Uzbay, 2001) gösterilmiştir.

#### Presinaptik sinir ucu



Şekil 10. Santral sinir sisteminde nitrik oksidin çalışmasını açıklayan model (GC: Guanilat siklaz, cGMP: siklik guanozin monofosfat, Glu: Glutamat) (Uzbay ve Oglesby, 2001).



Agmatinin kemirgen deney hayvanlarında 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 (Arıcıoğlu-Kartal ve Uzbay, 1997; Uzbay ve ark., 2000a). 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 kimyasala temkinli yaklaşmamız gerektiğini düşündürmektedir. Yakın tarihlerde yayınlanan araştırma sonuçları da agmatinin belli bir doz aralığında deney hayvanlarında şizofreni belirtilerini modellediğine işaret etmiştir (Uzbay ve ark., 2008, 2010). 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, Kolesistokin ve P Maddesi

Kolesistokin beyin sapının ve orta beynin birçok bölümünde bulunan uyanç ve duygudurum ile ilişkili bir nöropeptiddir. Kolesistokin bir anksiyete bozukluğu tipi olan panik atakların olası bir nöromedyatörü olduğu ileri sürülmüştür. Kolesistokin B reseptör alt tipini antagonize eden ajanların kemirgenlerde alkol yoksunluk sendromunun özellikle geç döneminde ortaya çıkan belirtilerini hafifletmesi bu nöropeptidin alkole fiziksel bağımlılık gelişiminde rolü olabileceğine işaret etmektedir (Wilson ve Little, 1998).

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. Başka bir çalışmada (Baretta ve ark., 2001) P maddesinin anksiyojenik etkilerine santral NO 'nun önemli bir katkısı olduğuna işaret eden deneysel bulgular elde edilmiştir.

### Kannabinoid Sistemi

Esrar bitkisinin içinde bulunan en etkin psikoaktif madde olan  $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol ( $\Delta 9$  - THC) ve türevleri (kannabinoidler), yalnızca madde bağımlılığı literatüründe değil, aynı zamanda potansiyel terapötik kullanımı açısından da son zamanlarda araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır. Şimdiye kadar en az iki kannabinoid reseptör geni klonlanmış olmakla birlikte, üçüncü bir reseptör için kanıtlar da bulunmaktadır (Alici ve Uzbay, 2007). Bu reseptörlerden ilki olan CB1 reseptörü santral sinir sisteminde baskın olan kanabinoid reseptörü olması nedeniyle bazı kaynaklarda "beyin kanabinoid reseptörü" olarak da adlandırılmaktadır (Breivogel ve Childers, 1998).

Ventral tegmental alanda (VTA) ve NAC'de önemli miktarlarda CB1 reseptörü bulunmaktadır. Bununla birlikte, NAC'in çevre alanlarında, merkez alanlarına göre



anlamli derecede daha fazla CB1 reseptörü bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu bölgede CB1 reseptörlerinin dopaminerjik hücrelerin terminal ya da hücre gövdelerinde bulunmadığı da bilinmektedir (Herkenham ve ark., 1991; Julian ve ark., 2003).  $\Delta^9$ -THC ya da diğerkannabinoid agonistleri, NAc'de dopamin salıverilmesini artırmaktadır; ama bu etki, NAc'in yalnızca kabuk alanları ile sınırlı görünmektedir (Cheer ve ark., 2004).

Esrar yoksunluğunun görece hafif geçmesinin nedenleri arasında en önemlisi,  $\Delta^9$ -THC'nin alkol, kokain ve opioid gibi ilaçlara göre eliminasyon yarılanma 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. Yakın tarihimizin önemli farmakologlarından olan Kaymakçalan (1972) rhesus maymunlarda kronik  $\Delta^9$ -THC verilmesi ile hiperirritabilite, tremor ve anoreksi gibi yoksunluk belirtileri oluştuğunu kaydetmiştir.

CB1 reseptör antagonisti SR-141716A'nın morfinle eşleştirilen koşullu yer tercihini önlediği gösterilmiştir (Mas-Nieto ve ark., 2001). 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 (Navarro ve ark., 2001),  $\Delta^9$ -THC'nin maymunlarda kendine verilmesi ise opioid antagonisti nalokson tarafından inhibe edilmiştir (Tanda ve ark., 2001). 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  $\Delta^9$ -THC verilen deney hayvanlarında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkardığı, kannabinoid CB1 reseptör antagonisti olan rimonabantın da morfine bağımlı sıçanlarda morfin yoksunluk belirtilerini presipite ettiği belirtilmektedir (Brust, 2004).

Nöroblastoma hücre kültürlerinde kronik alkole maruziyet endojen kannabinoid olan anandamid düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Farelerde de kronik alkol alımı kanabinoid CB1 reseptörlerinde down-regülasyon oluşturmuştur. Sıçanlarda etanol ve  $\Delta^9$ -THC arasında çapraz tolerans geliştiğı saptanmıştır (Hungund ve Basaravajappa, 2000; Brust, 2004). Öte yandan etanol tercih eden kemirgenlerde gerçekleştirilen bazı çalışmalarda CB1 reseptör antagonistlerinin etanol tüketimini azalttığına işaret eden veriler elde edilmiştir (Arnone ve ark., 1997; Colombo ve ark., 1998). Lallemand ve ark. (2004) da CB1 reseptör antagonisti olan SR141716A'nın düşük dozlarının (3 mg/kg) sıçanlarda etanol tercihini etkilemezken, yüksek dozlarının (10 mg/kg) etanol tercihini 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.

## **Beyin Ödül Sistemi, Motivasyon ve Pozitif Pekiştirme ile İlişkili Beyin Devreleri ve Madde Bağımlılığındaki Rolü**

### **Keyif Vericilik Meselesi**

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 pekiştirme yapıcı etkilerine en önemli katkıyı 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 faaliyet 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 Resim 1’de görülen iki farklı aktiviteyi izleyen iki takımın bazı taraftarları belki de bağımlılık yapıcı maddelerin yaptığı kadar belirgin bir keyif hissi duyumsamıştır.

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.

Konuyu daha iyi anlayabilmek için keyif veya haz olgusunun “beyin ödül sistemi” ile ilişkisi ve beyin ödül sisteminin işleyişi ile madde bağımlılığı arasındaki doğrudan ilişkiyi anlamak gereklidir.

### **Beyin Ödül Sistemi ve Dopamin**

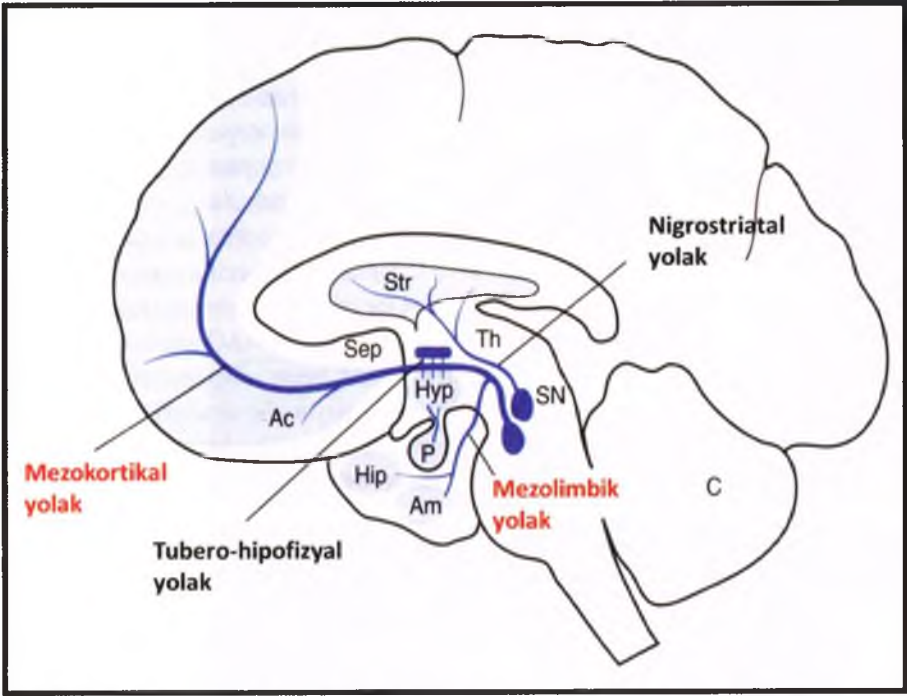
Ventral ön beyin ile ventral orta beyini birbirine bağlayan bir halkanın ilaçların ödüllendirici etkileri ile yakın bir ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. Mediyal önbeyin demeti olarak da adlandırılan bu yol (VTA) ve hipotalamus ile olfaktör tüberkül, septum ve NAc’i birbirine bağlar ve büyük ölçüde miyelinli liflerden oluşmuştur. Yine VTA’daki A10 grubu hücrelerden orijin alarak, NAc, olfaktör tüberkül, kaudat putamenin ventral striatal bölgeleri ve frontal kortekse projeksiyon yapan liflerden oluşan mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik yolların psikostimülan ödüllendirme ve pekiştirme önemli bir role sahip olduğu artık iyice netleşmiştir. Bu iki yolak birlikte mezokortikolimbik yolak olarak da anılır (Şekil 11).



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

NAc limbik bilgiyi alan ve bunu ekstrapiramidal motor sistem bağlantıları yoluyla motivasyona dönüştüren bir anatomik yapıdır. Amigdala, frontal korteks ve hipokampus gibi limbik yapılar da NAc aktivitesinin modülasyonu aracılığı ile ödüllendirmede rol oynayabilirler. Adı geçen tüm bu anatomik yapıların ve yolların alkol, opioidler, semptomimetik stimulanlar ve sigara başta olmak üzere tüm bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici (keyif verici) etkinliklerinde ve pozitif pekiştirici tesisinde önemli bir role sahip olduğu konusunda bilim insanları büyük ölçüde fikir birliği içindedir (Koob ve Bloom, 1988; Koob, 1992).





**Şekil 11.** Beyin dopaminerjik sistemi ve madde bağımlılığı ile ilişkili yollar (Uzbay, 2004a'dan alınmıştır).

### *Mezolimbik Yolakla İlişkili Elemanlar*

**Ventral Tegmental Alan (VTA)**, orta beynin bir parçasıdır. Dopaminerjik, GABAerjik ve glutamaterjik nöronlar içerir. Medial ön beyin demeti yoluyla NAc ile bağlantı kurar.

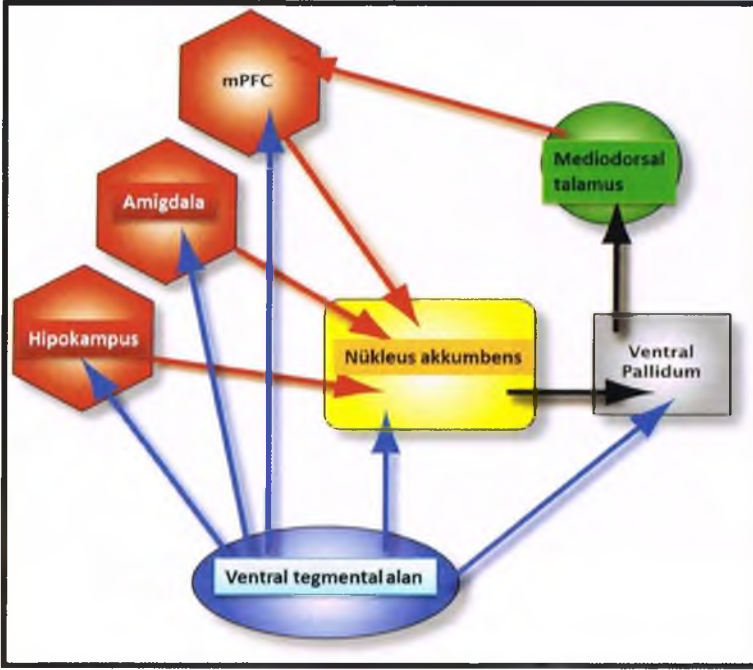
**Nükleus akumbens (NAc)**, ventral striatumda bulunur. "Shell" ve "core" olarak da bilinen limbik ve motor alt bölgelere ayrılmıştır. Bol miktarda "medium spiny" (aşırı dendritik dallanması olan orta büyüklükte) nöronlar içerir. Bu nöronlar VTA'nın dopaminerjik nöronları ile hipokampus, amigdala ve medial prefrontal korteksin glutamaterjik nöronlarından girdiler alır. Bu girdiler medium spiny nöronları uyarak bunların projeksiyon yaptığı ventral pallidum üzerinde GABA salıverilmesine neden olur. Bu yapıda salıverilen dopamin mezolimbik sistemi çalıştıran ana unsurdur.

**Amigdala**, hipokampusun ön tarafında temporal lobda yer alan büyük bir çekirdektir. Duygu durumunun, özellikle korku ve anksiyetinin limbik sistemdeki merkezi konumundadır.

Hipokampus, temporal lobun medial parçasında lokalize olmuştur ve hafızadan sorumlu merkezdir. Bilişsel işlevlere de yakından ilgilidir.

**Stria terminalisin bed nükleusu**, limbik bir ön beyin yapısıdır. Amigdaladan yoğun projeksiyonlar alır. Çeşitli stres ve anksiyete yanıtları ile ilişkilidir. Aversif ve tehdit edici - can sıkıcı - uyarıların ilgilili davranışsal yanıtlara dönüşümüne aracılık eder.



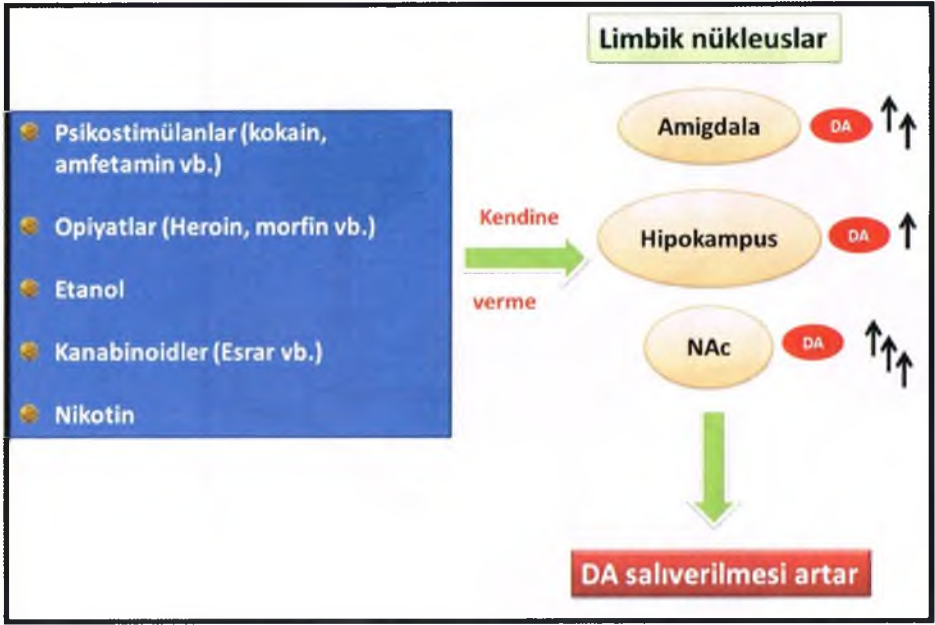


**Şekil 12.** Ventral tegmental alan ve limbik devre. Kırmızı oklar glutamaterjik, siyah oklar GABA-erjik, mavi oklar DA-erjik yollarını işaret etmektedir (mPFC= medial prefrontal korteks) (Pierce ve Kumerasan, 2006).

McGill Üniversitesi'nden Olds ve Milner 1953 yılında yaptıkları çalışmaların sonuçlarına dayanarak sıçanlarda septal bölgenin elektriksel uyarılmasının pozitif pekiştiri yaptığını ve bu bölgenin beyin ödül veya keyif merkezi olabileceğini ileri sürdü (Olds ve Milner, 1954). Sıçanlar beyin septal bölgesi elektrik ile doğrudan uyarıldığında bu uyarıyı bir pedala basarak sürekli olarak tekrarlıyorlardı. Aynı etkiyi öforizan ilaçlar da yapıyordu. Gerek elektrik gerekse öforizan ilaçlarla septal bölgenin uyarılması yeme ve içme gibi doğal ödüllere çok daha güçlü bir pekiştiri oluştuyordu. Birçok kez tekrarlanan deneylerde intrakranial kanüller beyin değişik bölgelerine yerleştirilerek sıçanların pedala basma (dolayısı ile kendilerine elektriksel uyarı verme) sıklığı izlendi. Denek bir kez bastıktan sonra bir daha pedala basmıyorsa bu bölgeler acı bölgeleri veya aversif olarak uyarılan bölgeler olarak kabul edildi. Septal bölge ve hemen aşağısındaki NAc gibi bazı bölgelere uyarı geldiğinde pedala basış sayısı anormal derecede artıyordu. NAc dopamin saliverilmesi bakımından önemli olduğundan dopaminin bir ödül nörotransmitteri olduğu da keşfedilmiş oluyordu.

Gerçekten de mezolimbik dopamin yolağı ödülün psikofarmakolojisini düzenler ve çeşitli ilaç ve maddelerin yanı sıra keyif verici tüm olaylar bu yolda dopamini tetikleyerek keyif duyumsanmasına neden olur. Dopamin keyif verici nörotransmitter veya ödül nörotransmitteri kabul edilir (Şekil 13).

Peki beyin ödül sistemi nasıl çalışır? Ya da beyin haz verici bir eylemi yapıp yapmamaya nasıl karar verir? Beyin ödül sistemi aşağıdan yukarıya doğru çalışan



**Şekil 13.** Amfetamin ve kokain gibi psikostimülanlar, morfin ve eroi gibi opiyatlar, etanol, esrar gibi kannabinoidler ve nikotin kendine verme yolu ile alındığında limbik yapılar olan amigdala, hipokampus ve NAc’den dopamin saliverilmesine neden olurlar. Dopamin saliverilmesi NAc’te en fazladır. Opiyatlar VTA’da GABA-erjik ara nöronlar üzerinde yer alan mü opioid reseptörleri stimüle ederek GABA’nın dopamin üzerindeki inhibitör etkilerini ortan kaldırlar (disinhibisyon) ve böylece NAc’de DA saliverilmesini artırırılar. Etanol VTA’da GABA-erjik ara nöronlar üzerinde yer alan GABA-A reseptörün modülasyonu ile GABA’nın dopamin üzerindeki inhibitör etkilerini ortan kaldırır (disinhibisyon) ve böylece NAc’de dopamin saliverilmesini artırır. Ayrıca bu bölgede K<sup>+</sup> akımını artırıp Cl<sup>-</sup> akımını azaltarak dopaminerjik nöronların ateşlenmesini artırır. Kanabinoidler ve Δ9-THC VTA’da presinaptik CB1 reseptörlerini stimüle ederek GABA inhibisyonu yaparlar GABA’nın dopamin üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırarak dopamin saliverilmesini stimüle ederler. Nikotin VTA’da dopaminerjik reseptörleri dopaminerjik nöron gövdelerinde yer alan nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak ve ayrıca VTA’da GABA’yı bloke edip glutamat saliverilmesini artırarak uyarır ve dopaminerjik aktiviteyi artırır. Bu maddelerin septal bölgeye, Nükleus akkumbense veya VTA’a doğrudan verilmesi ile de deney hayvanlarında dopaminerjik nöron ateşlenmelerinde artış ve özellikle mezolimbik yolakta DA aktivitesinde artış gözlemlendiğine dair birçok makale yayınlanmıştır ve kanıtlar sunulmuştur. Sonuç olarak halen dopamin ve mezolimbik yolak ödül sisteminin ve pozitif pekiştirinin temel nörotransmitteri ve yolağı kabul edilmektedir (DA: Dopamin; NAc: Nükleus akkumbens).

“reaktif ödül sistemi” ve yukarıdan aşağıya doğru çalışan “yansıtıcı ödül sistemi” parçalarından oluşur. Kabaca ifade edersek reaktif ödül sistemi orta beyindeki VTA ve NAc üzerinden daha yukarıda ön beyindeki frontal kortekse doğru giden ve dopamin içeren sinir liflerinden oluşur. Reaktif sistem aşağıdan yukarıya doğru haz verici bir nesne veya eylemin ipuçlarını, yani cazibesini, kışkırtıcılığını, çekiciliğini içeren uyarıları göndererek kapıyı çalar. Şöyle bir örnek verebiliriz: Keyif verici olduğunu bildiğimiz çikolata ve benzeri yiyecekler, hoşumuza giden bir film veya müzik DVD’si vb. satın alınabilecek nesneler veya satın aldığımızda kendimizi iyi hissedeceğimize herhangi bir ürün aynı açlığın veya susuzluğun giderilmesi gibi yamsal ihtiyaçların giderilmesi, türün devamı için seks yapma isteği (libido) ve keyif verici, kendimizi iyi hissettirici başka ihtiyaçlar gibi çevresel ve duyuusal uyarıları ile VTA’dan dopamin salgılanmasını tetikler. Dopamin NAc üzerinden frontal kortek-



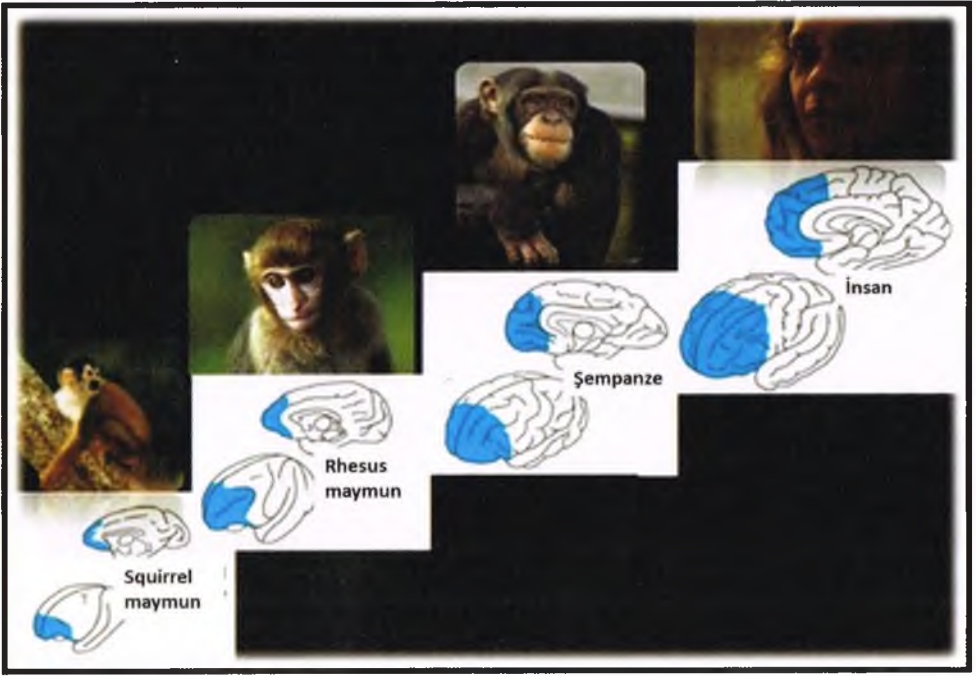
**Resim 2.** McGill Üniversitesi'nde ödül sisteminin keşfine yol açan deneyler.

se gelir ve kapıyı çalarak geldiğini bildirir. Örneği biraz daha çeşitlendirirsek boğaz manzarasında rakı-balık muhabbetinden keyif duyan biri için deniz manzarası, anason kokusu veya balık ızgara kokusu bu eylemi yapma isteğini doğurur. Manzara, görüntü veya koku gibi çevresel uyarılar ve bu elemanlar ile daha önce deneyimlenmiş olan haz duygunun hatırlanması sürecinde VTA'dan dopamin salıverilmesini ve NAc üzerinden frontal kortekse gelir. Frontal korteksin anatomik bir bölgesi olan dorsolateral kısmı gelen uyarının analizini yaparak eylemi yapıp yapmamanın kararını verir. Haz verici eylemler çok defa onay alır ve ödül devresi tamamlanarak VTA ve NAc üzerinden daha fazla dopaminin devreye girmesi ile kişi ödülün niteliğine göre farklı seviyelerde keyif duyumsar (Uzbay, 2014).

Karar verilirken ödül sisteminin ne kadar uyarıldığı ve ne ölçüde dopamin salıverildiği (görsel veya duyuşsal ipuçlarının ne kadar cazip olduğu) yani temin edilecek nesnenin veya gerçekleştirilecek olan eylemin ne kadar keyif verici olduğu belirleyicidir. Yukarıdan aşağıya doğru çalışan yansıtıcı ödül sistemi aslında irade veya cazip ama zararlı olduğunu bildiğimiz şeyleri erteleme veya bunları almama davranışımızı destekleyen bir kontrol mekanizmasıdır. Bununla beraber, şiddetli dopamin salıverilmesine neden olan ve daha önce yüksek ölçüde keyif verici olduğu öğrenilmiş olan nesne veya eylemler için bu sistemin engel koyması oldukça güçtür. Bu nedenle kokain, eroin, opiyatlar ve nikotin gibi şiddetli ödül sistemi uyarıcıları kolayca aşırma düzeyinde kendilerini arama davranışı ve bunu izleyerek şiddetli bağımlılık oluşturur. Bu maddeler deneyimlendikten sonra yansıtıcı ödül sisteminin yani prefrontal korteksin bunların zararlı olduğuna ilişkin bir analiz yapsa da davranışı engelleme şansı çok düşüktür.

Prefrontal korteks insan ile buna en yakın sıcakkanlı memeliler olan primatlar ve diğer hayvanlar arasında duygu ve düşünce bağlamında en önemli fark yaratıcı





**Resim 3.** İnsan beyninin frontal lobu diğer primatlara göre daha büyüktür. Bu bölge insanlarda yürütücü işlevlerden (plan yapma, karar verme, hata düzeltme vb.) sorumlu beyin bölgesidir.

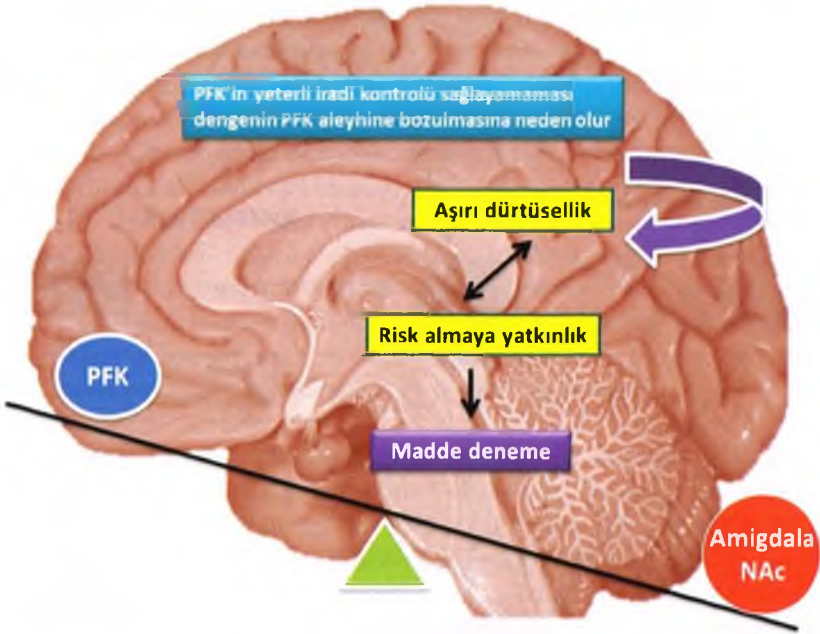
elemandır. Resim 3’de de görüldüğü gibi frontal korteksi en gelişmiş canlı insandır. İnsana en yakın memeli grubu olan primatlarda frontal korteksin işgal ettiği alan insana göre oldukça azdır ve hayvanlarda gelen uyarıların analiz edilmesi ve sağlıklı davranışa dönüştürülmesi süreci pek söz konusu değildir. Dolayısı ile primatlar ve başka hayvanlar insana göre oldukça dürtüseldir ve ihtiyaç belirlediği anda herhangi bir analiz yapmaksızın hemen bunun teminine giderler.

İnsanlarda frontal korteksin gelişimi genellikle ergenlik dönemi sonrası 20’li yaşların başlarında tamamlanır. Bu süreç bazen daha uzun da sürebilir. Frontal korteksin gelişiminin tam olarak sonlanmadığı çocukluk ve ergenlik dönemlerinde insan daha dürtüseldir, yeterli analiz yapamaz ve dürtülerine gem vurmakta erişkinlere göre daha çok zorlanır. Çeşitli bağımlılık yapıcı maddelerin ilk deneyimlenmesinin ergenlik döneminde olması ve marka tutkunluğunun gençlerde daha çabuk gelişmesinin altında bu dönemde frontal korteksin ve özellikle yansıtıcı ödül sisteminin tam olarak gelişmemiş olmasının da katkısı söz konusudur. Ergenlerde daha önce belirttiğimiz budanma süreci dışında frontal korteksin dürtüler üzerindeki kontrolünün yeterli düzeyde olmaması ve dürtülerin bu süreçte oldukça güçlü ve dominant olması risk almayı, dolayısı ile madde denemeyi de kolaylaştırıcı bir unsurdur (Şekil 14).

Olds ve Milner’in ortaya koyduğu ödül sistemi yeme, içme ve cinsel aktivite gibi tüm motivasyonel davranışların kontrol edildiği beyin limbik sistemi ile ilişkilidir. Tüm bu yapıların öğrenme, motivasyon ve motivasyon kontrol sistemi gibi davranışın yönetilmesi ve kontrolünden sorumlu beyin sisteminin bir parçası olduğu



### Ergenlikte bağımlılığa yatkınlık

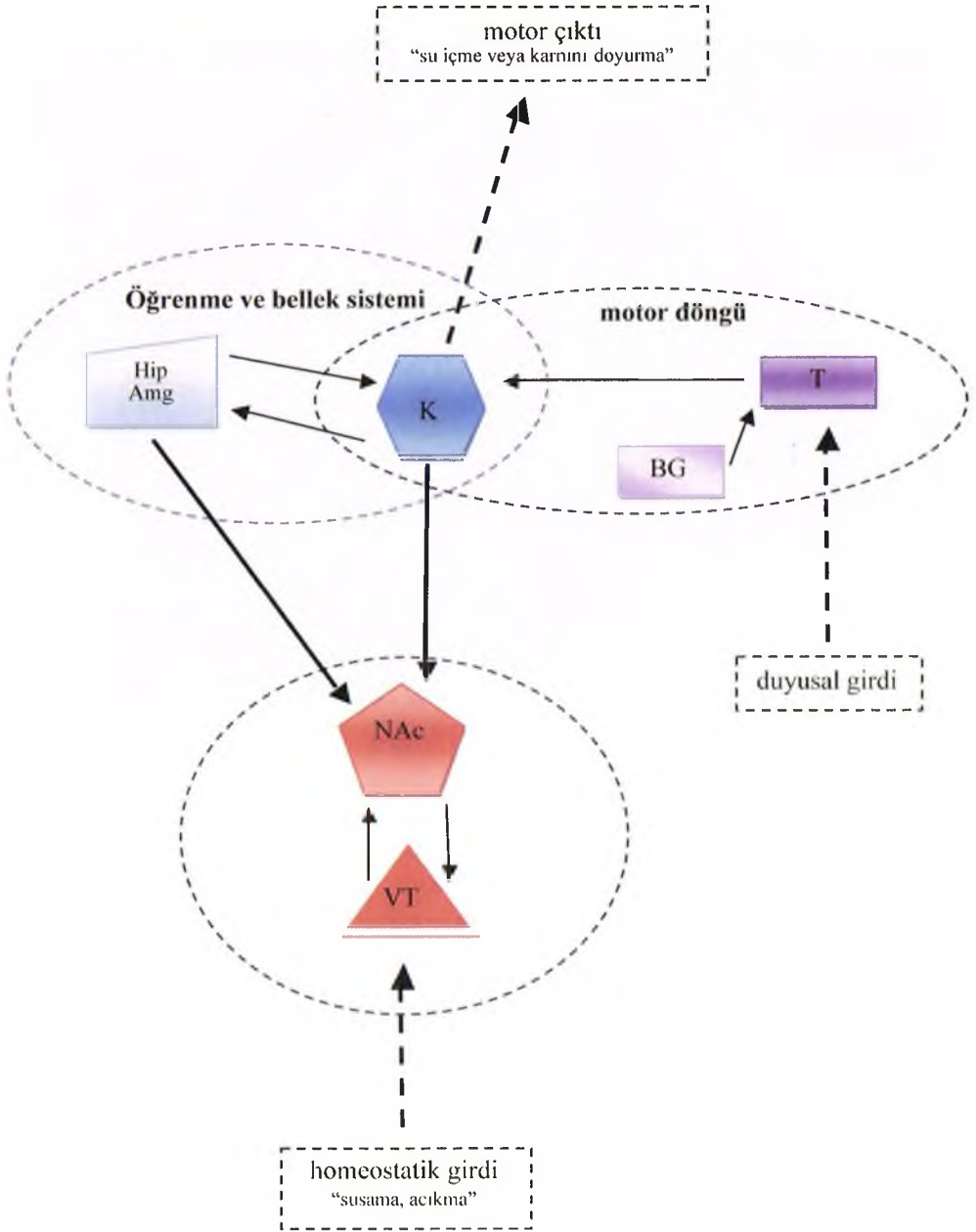


**Şekil 14.** Ergenlikte madde deneme riski amigdala ve NAc'in daha baskın olması nedeni ile oldukça yüksektir (PFK: Prefrontal korteks) (Morley 2009'dan modifiye edilmiştir).

iyi bilinmektedir. Bahse konu motivasyon kontrol sistemi birçok işlevi yürütür. Bu sistem beslenme gereksinimi oluşturan açlık gibi bir durumun varlığında uyarılır ve hayatta kalmak için gerekli temel beslenme ihtiyacının giderilmesi ve açlık duyumunun ortadan kaldırılması için gerekli olan besin arama ve yeme davranışının gerçekleştirilmesini de sağlar. Şekil 15'de bu sistemin elemanları, bunlar arasındaki bağlantılar ve nasıl çalıştığı şematik olarak görülmektedir.

Motivasyon kontrol sistemine iki duyuşal girdi kaynağı vardır: Birinci girdi organizmanın bir dengesizlik ve eksiklik duyduğu anda dışarıdan gelen açlık gibi bir uyarıdır. Bu girdi orta beyinde yer alan VTA'yı uyarır. VTA'dan çıkan sinirlerin aksonları NAc'e ulaşmaktadır ve VTA'nın uyarılması bu yolla NAc'i sinapslarından dopamin salıverilmesi ile uyarmaktadır. VTA ile NAc arasında yer alan bu bağlantı daha önce de detaylı bir biçimde anlatıldığı gibi mezolimbik dopamin sistemi olarak bilinir ve primer olarak pekiştiriden sorumludur. NAc'te bulunan sinir hücreleri de aksonlarını tekrar opiyat benzeri peptid bir nörotransmitter salıverilen yer olan VTA'ya göndererek sistemi tamamlar.

NAc akson uzantılarını korteks ile birlikte santral motor döngünün bir parçası olan bazal gangliyonlara da gönderir. Herhangi bir başka duyuşal girdi (input) yok iken, açlık gibi bir homeostatik dengesizlik vasıtasıyla mezolimbik dopamin siste-



**Şekil 15.** Beyin motivasyon kontrol sisteminin işleyişi. Pekleştirici sistemi içeriden gelen homeostatik uyarıya (susama, acıkma vb.) yanıt olarak motor döngünün stimüle edilmesi vasıtasıyla davranışı (su içme veya karnını doyurma) ortaya çıkarır. Davranış daha önce öğrenilmiş ve bellekte depolanmış olan davranışın belleğe getirilmesi ve duyuşal uyarılar ile yönlendirilir. Davranışın motor ayağı (eyleme geçmesi) talamusun daha önceden öğrenilmiş olan deneyimi değerlendirip kortekse iletmesi ile gerçekleşir (Hip: Hipokampus; Amg: Amigdala; K: Korteks; T: Talamus; B: Bazal gangliyonlar; NAc: Nükleus akumbens; VTA: Ventral tegmental alan, McKim, 2000'den modifiye edilmiştir).

minin aktivasyonu motor sistemi uyaracak ve organizmanın motor aktivitesinde genel bir artışa neden olacaktır. Gerçekte NAc'in çıktıları (output) normalde motor sistemin sürekli inhibisyonuna aracılık eder. NAc'den dopamin salıverildiği zaman, salıverilen dopamin motor sisteme gelen bu inhibitör çıktıyı inhibe ederek motor sistemin aktivasyonuna neden olur.

Motivasyon kontrol sistemi çevreden gelen duyuşsal bilgileri de alır. Sisteme gelen bilgiler talamus ve kortekste işlenerek buradan öğrenme ve bellek sisteminin önemli parçaları olan amigdala ve hipokampusa iletilir. Burada gelen işlenmiş bilginin biyolojik olarak anlamlı olup olmadığı belirlenir ve buna uygun öğrenilmiş davranış sergilenir. Örneğin bir besin alma gereksinimi söz konusu mu ve söz konusu ise bu besin nasıl alınabilir? Deneyisel araştırma sistemi üzerinde düşünürsek deney hayvanı besin ihtiyacı olduğunu hissettikten sonra, daha önce eğitilerek öğrendiği gibi, bir pedala basarak ihtiyacı olan yemi alır. Böyle bir uyarının dürtüsel bir dikkat ile sonradan kazanıldığı söylenir; bu tür uyarılar organizma tarafından öğrenilir ve organizmanın hafızasında muhafaza edilir. Bu durumda hipokampus ve amigdala NAc'i stimüle eder.

NAc daha sonra mezolimbik dopamin sistemini aktive eder ve bu da bazal gangliyonlar yoluyla motor döngünün uyarılması vasıtasıyla motor çıktıları neden olur. Motor çıktı talamus yoluyla alınan duyuşsal girdi vasıtasıyla yönlendirilen anlamlı bir uyarıya (besin veya pedal) yol açar. Davranış doğrudan anlamlı bir uyarıya yönlendirilmiş olduğundan besin yenilecek veya pedala basılarak besinin yenmesi eylemine ulaşılacaktır. Bu çıktı (ve sonucunda oluşan eylem) daha sonra öğrenme ve bellek sisteminde depolanır ve yeterli çevresel bir uyarı ortaya çıktığı zaman tekrar kullanılır.

Bahse konu motivasyon kontrol sistemi çeşitli çevresel uyarılara hayatta kalmayı teşvik edecek şekilde bir tepki verme yetisi olan çok geniş bir esnekliğe sahiptir. Verilen her tepki ve oluşan her yanıt öğrenme ve bellek sisteminde depolanmakla kalmaz, genetik kodlar aracılığı ile izleyen kuşaklara da aktarılır. Genel olarak sistem aşağıda açıklanan şekilde çalışır.

Açlık gibi bir ihtiyaç durumu olduğunda öncelikle bu durum saptanır ve mezolimbik sistem aktive olur. Bu genel aktivitede bir artışa neden olur. Eğer besinin nasıl elde edileceği daha önceden öğrenilmemiş ise organizma (deney hayvanı) bulunduğu ortamda besin arayıp bulmak üzere harekete geçer (besin bulmak üzere çevreyi koklamak, kafeste yer alan talaş veya samanı kazımak vb.). Bu sırada kafeste bir pedal varsa ve buna basarak yiyecek alınabiliyorsa denek etrafı kurcalarken buna da dokunacak ve buradan yiyecek alabildiğini görecektir. Bu deneyimler korteks ve hipokampus tarafından izlenir ve elde edilen bilgi hipokampusta depolanır. Burada yiyeceğin sağlandığı yer (talaşların arası veya pedal) denekte dürtüsel olarak dikkat çekici bir yer veya obje olarak kaydedilir. Denek tekrar acıktığında ve NAc uyarılmaya başladığında aktivite artacak ve deney hayvanının davranışı doğrudan daha önce yiyeceği elde ettiği objeye (talaşların arası veya pedal) ve eyleme (talaşları kazarak yiyeceği bulma veya pedala basarak yiyeceği alma) yönelecektir. Öte yandan pedal veya talaşlar kazanılmış dürtüsel dikkati çeken nesneler olduğu için NAc'i denekler aç olmadığı zamanlarda bile uyarabilir ve denek bunlarla ilgilenerek şekilde zaman harcar.

Bu sistem susama ve üreme gibi başka motivasyonel davranışlarda da benzer şekilde çalışır. Açlık, susama ve üreme başta olmak üzere tüm motivasyonel davranışlarda dopamin ana nörotransmitter olarak görev yapar.

Rita Carter ve arkadaşları tarafından yazılan Beyin Kitabı'nda (The Human Brain Book) temel ihtiyaçlar için ödül sisteminin işleyişi uyarandan başlayıp tatmin ile sonuçlanan 6 aşamada açıklanmıştır (Carter, 2013). Sürecin birinci ayağını dışarıdan veya içeriden gelen uyaran oluşturur. Aç ve yemek yemesi gereken bir kişi için dış uyaran yemek kokusu veya yemek görüntüsü olabilir. İç uyaran ise kanda düşen açlık şeker düzeyidir. İkinci aşamada iç ve dış uyaran limbik sistemde kaydedilir ve açlık dürtüsü ortaya çıkar. Üçüncü aşamada dürtü frontal kortekste bilinçli bir arzuya dönüşür ve bedeni yeme eylemine geçmek üzere yönlendirir. Dördüncü aşamada korteksten gelen yönlendirme yeme eylemini başlatır. Ödül aşaması olarak tanımlanan beşinci aşamada yeme aktivitesi sırasında limbik sisteme yeniden sinyal gider ve duruma göre endorfinler veya dopamin gibi keyif verici nörotransmitterler salgılanır. Tatmin yaşanması olarak tanımlanan son aşamada nörotransmitter seviyesindeki artış oranında tatmin hissi yaşanır. Bu mekanizma susuzluk ve cinsel işlevler gibi başka yaşam ihtiyaçları için de geçerlidir.

Arzu kişisel tercihlerle oldukça yakın ilişki içinde olan kompleks bir güdüdür. Sevmek ve istemek parçaları vardır. Sevmek zevke ulaşmakla, istemek ise bir şeye gerçekten ihtiyaç duymakla ilişkilidir. Yemek yemek, uyumak, susuzluğunu gidermek ve cinsel faaliyetlerde bulunmak gibi durumlarda sevmek ve istemek birliktedir ve bunları yapmak için duyulan arzunun yaşam-kalım düzeyinde bir değeri vardır (Carter, 2013). Madde bağımlılığı bakımından değerlendirecek; hiç madde denememiş biri için maddenin verebileceği olası hazzın uyandırdığı merak onu deneme isteğini teşvik eder. Madde ilk denendiği sırada alınan keyif sonraki denemeler için istek oluşturur ve maddeyi sevmek ile birlikte kullanma arzusunu körükler. Bağımlı olduktan sonra bırakmak isteyen ama bunu bir türlü başaramayan kişi için maddeyi sevme kısmı ortadan kalkmış madde kullanım isteği ihtiyacın desteklediği bir arzuya dönüşmüştür. Burada ihtiyaç ilerleyen bölümlerde oldukça kapsamlı olarak ele alınacağı üzere madde kullanılmadığı zaman ortaya çıkan yoksunluk krizinin önlenmesidir.

### **Pekiştiride Hazzın Rolü**

Olds ve Milner 1954 yılında bazı beyin bölgelerinin uyarılmasının pekiştirici özelliklere sahip olduğunu deney hayvanlarında ilk kez gösterdiğinde insanlar bu beyin bölgelerine zevk veya haz merkezleri demeye başladılar. Bu beyin merkezleri benzer şekilde uyarılan insanlar da aşırı bir keyif duyumsadıklarını ifade ediyorlardı. Bundan dolayı böyle bir uyarılmanın pekiştirici bir özelliği olması gerektiği düşünüldü. Çünkü haz sık sık deneyimlenmek istenen bir histir. Gerçekten de birçok teorisyen hala bu tür davranışlar için haz arayışı kavramını kullanır. Bu batı dillerinde yerleşik olarak kullanılan hedonizm'in karşılığıdır (Koob ve ark., 1998). Buradan hareketle aç kalındığında yiyeceklerin mezolimbik sistemi aktive ettiğini ve böylece organizmanın yiyecek elde ederek haz duyusu yaratacağını söyleyebiliriz. Haz yiyecek arayışı davranışını pekiştirir ve bunun tekrarlayarak yapılmasını sağlar.



Daha önce de tartışıldığı gibi, bir uyarı haz hissi oluşturmaksızın da pekiştirici olarak etki yapabilir. Haz alma sıklıkla mezolimbik dopamin sisteminin uyarılması ile birlikte ortaya çıkan subjektif bir durumdur. Bununla beraber, nörolojik düzeyde işlevin açıklanması için bu subjektif durum yeterli ve gerekli değildir. Tek başına mezolimbik dopamin aktivasyonunun pekiştiri tanımı için önemli olan tekrarlayan davranışları oluşturduğu söylenebilir. Yani beyin bazı eylemleri sizin tekrarlayarak yapmanızı sağlar, ancak bu her zaman mutlaka haz duymak için yapılmaz.

### Bağımlılık Yapan Maddelerin Pekiştirici Etkileri

Bağımlılık yapan tüm maddelerin NAc'in doğrudan uyarılmasıyla veya dışarıdan uyarıcı bir iletinin buraya girmesi ile ya da motivasyon yolağına gelen inhibitör girdilerin bloke edilmesi yolu ile yukarıda anlatılan motivasyon döngüsünü aktive etme yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir (Wise, 1998). Sonuç olarak tüm bağımlılık yapan maddelerin pekiştirici değeri mezolimbik dopamin sistemi ile ne kadar etkileştiğine bağlıdır. Bu bağımlılık yapan maddelerin yiyecek gibi başka pozitif pekiştiriciler ile aynı beyin mekanizmalarını kullanarak davranışı kontrol ettikleri anlamına gelmektedir.

Bununla beraber, bağımlılık yapan maddelerin pozitif pekiştirisi ile doğal pozitif pekiştiriciler arasında bazı farklılıklar vardır. Önemli farklılıklardan bir tanesi doğal pekiştiricilerin pekiştirici etkiyi sonlandıran bir doyum mekanizmasına sahip olmasıdır. Örneğin yiyecek eğer karnımız aç ise bir pekiştirici olmaktadır. Karnımız doyduğunda yiyeceklerin dürtüsel şekilde yeme isteğini uyarması durur ve pekiştirici özeliği ortadan kalkar. Aynı şey su içme ve sağlıklı koşullarda sürdürülen cinsel aktivite için de geçerlidir. Öte yandan, bağımlılık yapan maddeler pozitif pekiştirici yeteneklerinde herhangi bir doğal sınıra sahip değildir.

Bağımlılık yapan maddelerin pekiştirisi ile doğal pekiştiriciler arasındaki bir diğer farklılık ilk bahsedilenin etkisinin daha dolaysız ve güçlü olmasıdır. Bağımlılık yapan maddeler alındıklarından sonra beyinde yüksek konsantrasyonlara çok çabuk ulaşırlar. Bu muhtemelen bağımlılık yapan maddelerle ilişkili pekiştirinin doğal olan pekiştiriye göre daha doğrudan ve daha güçlü bir şekilde oluşmasına neden olur.

Mezolimbik dopamin sistemindeki aktivitenin artırılması vasıtasıyla pekiştiri yapan maddeler doğal beyin mekanizmalarını kullanıyor olabilirler, ancak buna dayanarak doğal pekiştirici olarak kabul edilemezler. Beyin motivasyon sistemi oldukça çeşitlilik gösteren geniş bir çevrede organizmanın sağlıklı bir biçimde hayatta kalmasını sağlamaya yönelik çalışmak üzere gelişmiştir. Sistem günümüzde erişilip kullanılma olanağı olan ve kendi hafızasında bulunmayan sistemi güçlü bir şekilde uyaran maddeleri veya hâlihazırda kullandığı etkin mekanizmaları ayırt etmez. Bundan dolayı bağımlılık yapan maddelerin bu sistem üzerinden bazı özel problemler oluşturması sürpriz değildir. Sonuç olarak bu maddeler pozitif pekiştirinin doğal mekanizmalarını kullanarak davranışı kontrol ederler ve bu bilgi bize onların etkilerini anlamak ve önceden kestirmek için yardımcı olabilir. Ayrıca onların organizmaya zarar verme ile sonuçlanan madde kullanma davranışının nasıl azaltılabileceği veya sonlandırılabilceği konusunda bazı ipuçları sunabilir.

### Psikomotor Stimülasyon Teorisi

Bağımlılık yapıcı maddeler için ileri sürülen “psikomotor stimülasyon teorisi”ne göre (Wise ve Bozarth, 1987) 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 ilaç arayışı davranışına neden olabilmektedir.

### MADDE BAĞIMLILIĞINDA TOLERANS KAVRAMI

İlaçların etkilerine tolerans gelişiminin keşfi çok eski çağlara dayanır. M.Ö. 60’lı yıllarda yaşayan Pontus kralı VI. Mithradates kendisini olası bir zehirlenmeden korumak için çeşitli zehirlerin giderek artan dozlarını alarak bildiği bazı zehirlere karşı bir koruma sağlamaya çalışmış ve bunda başarılı olmuştur. Nitekim Romalılarla yaptığı ve ağır bir yenilgiye uğradığı savaş sonrası yüksek dozda zehir alarak intihar etmek istemiş, ancak bu girişimi zehire daha önceden sağladığı tolerans nedeniyle başarılı olamamıştır. Bunun üzerine kendisini paralı bir askere öldürtmüştür. Toleransın bilimsel bir kavram olarak tanımlanması ise 19. yüzyılın sonlarında gerçekleşmiştir. Nature dergisinde bu konuda yayınlanan ilk bilimsel yazı “Mithridatizm” başlığını taşımaktadır (Lankester, 1889).

İlaç veya farmakolojik etkiye sahip herhangi bir maddeye karşı tolerans bu ilaç veya maddenin tekrarlayan dozları sonrası ya etkisinde (etki gücünde) azalma veya yine tekrarlayan kullanımlar sonrası standart bir dozla elde edilen etkinliği sağlayabilmek için dozun artırılması ihtiyacı olarak tanımlanabilir. Tolerans kavramı bazen ilacın kendisine geliştiği veya tüm farmakolojik etkilerinde azalma olduğu şeklinde hatalı bir yaklaşımla kullanılabilir. Tolerans ilacın kendisine değil, onun etkilerine karşı gelişir. İlaçların birden fazla farmakolojik etkileri olabilir. Tolerans herhangi bir ilacın tüm farmakolojik etkilerine gelişebileceği gibi, herhangi bir ilacın bazı etkilerine gelişirken bazılarına gelişmeyebilir. Öte yandan, tolerans gelişim hızı da farklı olabilir. İlaçların bazı etkilerine daha hızlı tolerans gelişirken diğer bazı etkilerine daha yavaş tolerans gelişebilir. Örneğin, farmakolojide iyi bilinen ve bağımlılık da yapan bir ilaç olan morfinin bulantı ve kusma yapan etkilerine çok hızlı bir tolerans gelişirken, gözbebeğini daraltıcı etkisine ne kadar uzun süre kullanılırsa kullanılsın tolerans gelişmez. Morfinin bu özelliğinden bir kişinin morfin etkisi altında olup olmadığının anlaşılmasında yararlanır (Stewart ve Badiani, 1993; McKim, 2000).

İlaç veya madde etkilerine karşı gelişen tolerans sürekli değildir. İlaç kullanımının kesilmesi sonrası zaman içinde giderek zayıflar veya tamamen kaybolabilir. Bağımlılık yapan maddeler açısından sorun, sürekli kullanıma bağlı olarak toleransın sürdürülmesidir.

Bir ilaca gelişen tolerans bir başka ilacın etkisini zayıflatabilir. Bu durum çapraz tolerans olarak adlandırılır ve genel bir kural olarak, farmakolojik etkileri bakımından benzer gruplarda yer alan ilaçlar arasında görülür. Bunun tipik bir örneği, alkoliklerin, alkol gibi santral sinir sisteminin genel depresanı olan uyku ilaçları, genel anestezikler ve anksiyolitik ilaçlara da tolerans göstermeleridir. Tüm opiyat grubu ilaçlar, benzodiazepinler ve barbitüratlar arasında çapraz tolerans söz konusudur. Çapraz toleransın etkilerini benzer mekanizma ile gösteren ilaçlar arasında geliştiği şeklinde bir genelleme de yapılabilir.

Tolerans genellikle ilaçların sürekli ve birbirini izleyen dozlarda verilmesi ile gelişir. Bunun bazı istisnaları vardır. İn vivo koşullarda agonist ilaçların etkilerine tek sefer veya en fazla iki kullanımından sonra çok çabuk bir şekilde tolerans gelişebilir. Bu tip tolerans taşıflaksi veya akut tolerans olarak adlandırılır. Taşıflaksi dakikalar veya saatler içerisinde oluşur. Amfetamin, efedrin ve nikotin etkilerine taşıflaksi gelişen ilaç veya maddelere örnek verilebilir.

İlaçlar alındığı zaman, doza ve alınış sıklığına bağlı olarak kanda belli bir konsantrasyona kadar yükselir ve daha sonra kandaki düzeyleri giderek azalır. Bazı ilaçların etkileri kanda belli bir konsantrasyona ulaştığında ortaya çıkmaya başlar ve belli bir değere ulaştığında en güçlüdür. Kandaki eşik değer geçilmediği sürece yeterli etki ortaya çıkmaz. Etkisi kan düzeyine bağlı ilaçlarda veya bağımlılık yapan maddelerde tek doz verilmeleri sonrası tolerans gelişebilir. İkinci kez eşik değer geçilecek ve aynı seviyede kan konsantrasyonu elde edilecek dozda verildiklerinde ilk verildiklerindeki etki ortaya çıkmayabilir veya hafifleyebilir. Bu şekilde gelişen tolerans akut tolerans olarak adlandırılır (McKim, 2000). Buna en iyi örnek etil alkolün etkilerine gelişen akut toleranstır ve ilgili bölümde ele alınmıştır.

## Tolerans Çeşitleri ve Mekanizmaları

### Metabolik Tolerans

Metabolik tolerans vücuda giren ilaç veya maddenin metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılması ile ilişkili mekanizmalarla ilişkilidir. Bunun en sık rastlanılan şekli ilacı veya maddeyi metabolize eden enzimin indüklenmesi ve birbirini izleyen dozların daha hızlı metabolize edilerek başlangıçtaki etkinin ve etki süresinin giderek azalmasıdır. Enzimlerin indüklenmesine bağlı olarak ilacın vücuttan atılım hızı arttığında plazmada kararlı ve etkin konsantrasyonun sağlanması güçleşir. Dolayısı ile bağımlılık yapan maddenin etki yeri olarak da adlandırılabileceğimiz hedef bölgede konsantrasyonunun ve bulunma süresinin azalmasına bağlı olarak tüm etkileri azalacaktır.

### Fizyolojik Tolerans

Fizyolojik tolerans bazı kaynaklarda hücresel tolerans veya farmakodinamik tolerans olarak da tanımlanır. Bu tür tolerans herhangi bir maddenin etki yerinde sürekli olarak bulunmasına bağlı olarak ortaya çıkardığı etkilerin vücutun bu sürekli etkiye karşı başka telafi mekanizmalarının devreye girmesi sonucu ortaya çıkar. Bu tür telafi edici mekanizmalar genel olarak homeostaz olarak adlandırılır.

Homeostaz mekanizmaları yaşayan organizmanın ortama adapte olmasında, içerden ve dışarıdan gelen uyarıları doğru yorumlaması ve yaşamını sürdürme-



sinde son derece önemlidir. Homeostaz bir odanın ısını ayarlayan termostat gibi çalışır. Nasıl ki bir ortamın ısısı klimaya bağlı bir termostat sistemi ile ayarlanıyorsa, homeostaz mekanizmaları da vücudun termostat sistemi gibi çalışır. Ortamın ısısı ayarlanmış olan değerin altına düştüğünde termostat devreye girer ve klima sıcak hava vererek tekrar ayarlanmış ısıya kadar ortamı ısıtır. Ortam belirlenmiş ısıya ulaştığında ise ısıtıcı sistemi devre dışı bırakır. Fazla sıcakta ise bu olayın tersi gerçekleşir. Bu defa soğutucu devreye girerek ısıyı önceden belirlenmiş düzeye indirir. Vücuttaki fizyolojik süreçlerin birçoğu homeostaz mekanizmaları vasıtasıyla kontrol edilir. Belli bir denge içinde çalışan sistemde herhangi bir nedenle aşırılık veya yetersizlik olduğunda kontrol mekanizması devreye girerek dengeyi yeniden sağlamaya çalışır. Örneğin, fazla sıcak bir ortamda damarlarımız genişleyerek ısı kaybını kolaylaştırırken, fazla soğuk bir ortamda büzülerek ısı kaybını azaltmaya çalışır. Tansiyon yükseldiğinde idrara fazla çıkarak vücuttan tuz atılımı artırılır, tansiyon düştüğünde kalp atım sayısı yükselerek kan basıncını dengede tutmaya çalışır, ışıktaki göz bebeği daralırken, karanlıkta genişler vb.

Herhangi bir madde veya ilaç tarafından herhangi bir sistemin normal işleyişi etkilenir veya kesintiye uğrarsa, bu durumda, kontrol mekanizmaları devreye girerek ilacın bu etkisine karşılık sistemi yeniden dengeye getirmeye çalışır. Bu durum ilacın veya maddenin ilk kullanıldığında görülen bazı etkilerinin ortadan kalkması ile sonuçlanır. İlaç veya maddelerin bazı etkilerine karşı kontrol mekanizmaları çok hızlı devreye girerken bazı etkilerine karşı daha yavaş devreye girebilir. Yani fizyolojik tolerans maddelerin bazı etkilerine karşı hızlı, diğer bazılarına karşı da daha yavaş gelişebilir. İlaç veya madde alımı kesildiğinde fizyolojik tolerans da alınmama süresi içinde giderek azalır. Bazı etkilere karşı gelişen toleransın ortadan kalkması haftalar veya aylar alabilir.

Fizyolojik tolerans gelişimi ilaçla tedavide ilaçların bulantı ve sedasyon yapma gibi sık karşılaşılan bazı yan etkilerine karşı geliştiğinde istenen bir durumdur. Hastanın ilacı tolere etmesini kolaylaştırır. Bununla beraber, bağımlılık yapan birçok maddenin benzer ters (aversif) etkilerine fizyolojik tolerans gelişmesi ise maddenin kullanımını kolaylaştırıp teşvik ettiğinden istenmeyen bir durumdur.

### **Genel veya Nonspesifik Tolerans**

Vücut ilaçların etkilerini telafi (kompanse) etmek için birçok fizyolojik mekanizma kullanır. Telafi (kompansasyon) sürecine tüm fizyolojik sistemler katılabilir veya telafi tek bir hücre seviyesinde gerçekleşebilir. Örneğin, bir ilacın etkisi sinapta bir reseptörün bloke edilmesi ile ortaya çıkıyorsa, bu blokajın telafisi için sinapta reseptör oluşturulmaya başlanır ve reseptör sayısı artar. Böylece ilgili nörotransmitterin normal işlevi yeniden tesis edilmeye çalışılır. Bu esnada blokajın üstesinden gelmek için nörotransmitter salıverilmesinde de artış olabilir (Nutt, 1997). İlacın etki yerinde gelişen bu tür değişiklikler metabolik toleransa eşdeğerdir. Çünkü bu tür değişiklikler oluştuğunda ilacın tüm diğer etkileri aynı derecede azalır ve bu durumun genel veya nonspesifik bir tolerans olduğu düşünülebilir (McKim, 2000).

### **Spesifik Tolerans**

Fizyolojik adaptasyonlar ilacın direk veya dolaylı olarak bozduğu vücuttaki herhangi bir başka sistemde meydana gelebilir ve farklı telafi edici mekanizmaların herhan-



gi biri tarafından düzenlenebilir. Örneğin, ilaç vücut ısını düşürüyorsa, vücut birçok farklı mekanizmalar yoluyla vücut ısını yükseltmeye çalışır. Bu mekanizmalar arasında metabolik hızın değiştirilmesi veya derideki kan akımının yavaşlatılması vasıtasıyla ısı kaybının düşürülmesi sayılabilir. Spesifik tolerans buna benzer bazı özel etkilere karşı gelişir. Bu tip tolerans belli bir ilaç etkisine spesifik olduğundan aynı anda oluşabilen diğer tolerans mekanizmalarından bağımsız gelişir ve farklı hızlarda oluşur veya kaybolur (McKim, 2000).

### Fonksiyonel Bozukluklar Teorisi

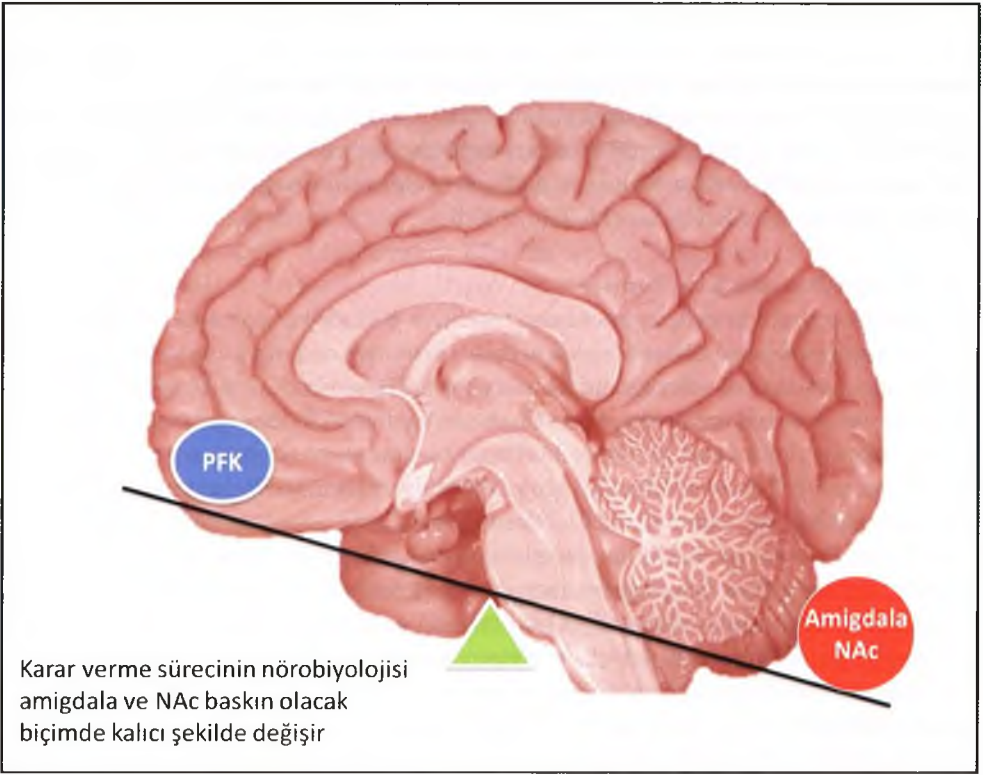
Bu homeostaz yoluyla gelişen toleransın modifiye edilmiş bir yorumudur. Buna göre tolerans yalnızca bir ilaç etkisi homeostazda bir kesintiye neden olursa ve bu kesinti organizma için anlamlı olarak algılanırsa gelişecektir (Poulos ve Cappell, 1991). Homeostazda ilaç etkisine bağlı olarak gelişen kesinti veya değişiklikler organizma tarafından anlamlı olarak algılanmadığı sürece herhangi bir homeostazi bozucu veya değiştirici etkiye tolerans gelişmeyecektir. Örneğin, bağımlılık da yapan ilaçlardan biri olan amfetaminin iştah kesici (anoreksi) etkisi vardır. Sıçanlarda amfetaminin bu etkisine ilaç sürekli olarak ve uygun beslenme peletlerinin bulunduğu bir ortamda aç karna verildiğinde tolerans gelişir. Bununla beraber, eğer amfetamin sıçanlara tok oldukları sırada veya besin peletlerinin bulunmadığı bir ortamda aç oldukları sırada verildiğinde ise tolerans gelişmez. Başka bir deyişle, amfetaminin iştah kesici etkisine yiyecek ile ilişki kuramayan veya ilaç aldığı anda yiyecek elde etme şansı olmayan sıçanlarda tolerans gelişmemektedir. İlacın iştah kesici etkisinin organizmanın fonksiyonunu engelleme şansı ve yemeyi kontrol eden bir geri bildirim ile uyarılan kontrol mekanizması yoktur (McKim, 2000). Benzer şekilde, sıçanlarda etanolün hipotermi yapıcı etkilerine çok sıcak bir ortamda tolerans gelişmez. Öte yandan, morfinin analjezik etkisine ağrı veren uyarıya ilaç verildikten sonra maruz kalan sıçanlarda tolerans daha hızlı gelişir (Poulos ve Cappell, 1991). Başka bir deyişle, tolerans yalnızca ilaç bir organizmanın homeostatik mekanizmasına etki ettiği durumda gelişecek veya daha hızlı gelişecektir. Tolerans tespit edilmemişse ilaç homeostatik mekanizmayı etkilemiyor demektir.

### Davranışsal Tolerans

Tolerans gelişimin öğrenme ve koşullanan süreçlerden etkilenebildiği gösterilmiştir. Başka bir deyişle, bir ilacı deneyen ve etkisini tanıyan organizma, ilacın sahip olduğu etkiyi azaltmayı öğrenebilir. Hem enstrümantal hem de çevre gibi ilaca cevabı koşullayan süreçleri içerebilen bu durum öğrenme tipi tolerans ve koşullanma bölümünde ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Davranışsal tolerans kısaca ilacın bazı etkilerinin organizma tarafından öğrenme yoluyla azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılmasıdır ve çevre başta olmak üzere koşullayıcı çeşitli dış uyaranlardan etkilenir.

## YOKSUNLUK SENDROMU VE FİZİKSEL BAĞIMLILIK

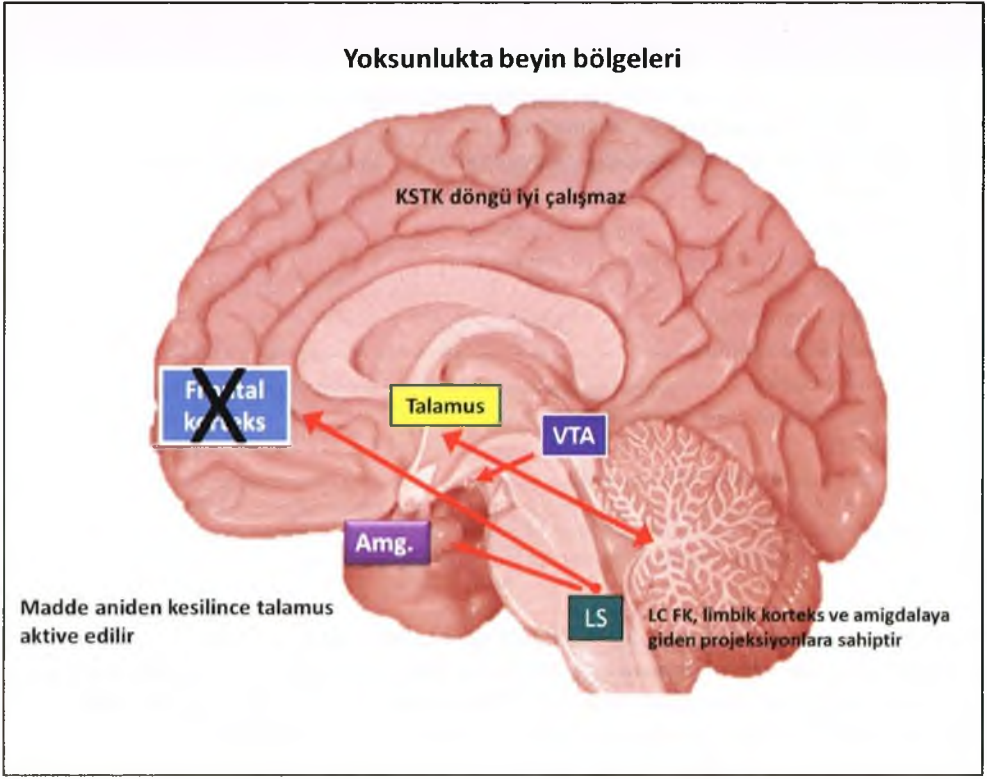
Yoksunluk sendromu bağımlılık yapan bir maddeyi sürekli kullanırken kullanımın aniden kesilmesi veya dozun azaltılmasına bağlı olarak ortaya çıkan ve çeşitli istenmeyen semptomlarla karakterize klinik bir tablodur. Bu tablo ancak bağımlılık ya-



**Şekil 16.** Kronik madde kullanımı ve bağımlılık gelişimi. Ödül sisteminin peş peşe uyarılması ve aynı hazzın tekrarlanmasıya yönelik davranışlar dominant olur. Davranış seçenekleri daralır ve sosyal yaşam için önemli diğer davranışlar (aile ile ilgilenme, finans vb.) ihmal edilir. Ödül ve kognitif (karar verme) sistemleri arasındaki denge impulsif davranışlar (şiddet ve suç işleme vb.) lehine bozulur (PFK: Prefrontal korteks; NAc: Nükleus akumbens) (Morley 2009'dan modifiye edilmiştir).

pan madde tekrar alınarak ortadan kaldırılabılır. Bu yönü ile yoksunluk sendromu maddenin sürekli alınma zorunluluğunu teşvik eden bir süreçtir ve kullanılan maddeye fiziksel bağımlılık geliştiğinin en önemli göstergesidir. Bu özelliği ile yoksunluk sendromu hem bağımlılık yapan maddenin kullanıcı tarafından aniden kesilmiş olduğunu, hem de madde kullanan kişinin kompulsif bir biçimde *madde arayışı davranışı* (drug seeking behavior) içinde olduğunu tanımlamaktadır. Burada kompulsif bir şekilde ortaya çıkan madde bulma ve kullanma arzusu yoksunluk krizinden sakınma ve bu krizi yaşamama amaçlıdır. Madde arayışı davranışı bazen *madde kötüye kullanma* (substance abuse or drug abuse) yerine de kullanılmaktadır ki bu yanlış bir yaklaşımdır. İlgili bölümde ayrıntılarına değinildiği gibi madde kötüye kullanma ile maddeye bağımlı olma farklı terminolojilerdir ve farklı durumları tanımlar.

Farklı maddeler farklı yoksunluk semptomları oluşturabileceği gibi, bazı farklı maddeler benzer yoksunluk semptomları da oluşturabilir. Bu durumda bir maddenin yoksunluğuna bağlı semptomlar diğer madde tarafından tamamen geçirilebilir veya şiddeti hafifletilebilir. Bu durum *çapraz bağımlılık* olarak adlandırılır. Çapraz bağımlılık olan maddeler arasında genellikle çapraz tolerans gelişimi de söz konu-



**Şekil 17.** Yoksunluk sendromunda; Otonom sinir sistemi işlevlerinde bozukluk ortaya çıkar. Talamusun aktivasyonu ve kortikotrofin serbestleyici faktör (CRF) saliverilmesi söz konusudur. Amigdala ve lokus seruleus (LS) aktive olmuştur (Amg.: Amigdala; VTA: ventral tegmenal alan; KSTK: Kortikostriatal talamokortikal döngü) (Morley 2009'dan modifiye edilmiştir).

sudur. Benzodiazepinler ile etanol çapraz bağımlılık ve tolerans gelişimi konusunda örnek verilebilecek iki ayrı türde bağımlılık yapan maddelerdir.

Yoksunluk belirtileri genellikle madde kullanımının kesilmesini izleyen birkaç saat içinde başlar. Başlangıç süresi maddenin vücuttan tamamen metabolize edilmesi ve uzaklaştırılması süresi ile doğru orantılıdır. Bağımlılık yapan maddenin antagonist olan bir ilaç veya madde verilmesi durumunda yoksunluk belirtileri çok daha hızlı ve şiddetli bir şekilde ortaya çıkar. Örneğin, morfin bağımlılarına antagonist nalokson verilmesi morfin yoksunluğu belirtilerinin çok hızlı ve oldukça şiddetli bir şekilde ortaya çıkmasına neden olur. Bu özellikten yararlanılarak morfine bağımlı deney hayvanı modeli oluşturulmuştur. Nalokson ile uyarılmış yoksunluk sendromu modeli deneysel araştırmalarda sıklıkla kullanılır (Aricioğlu Kartal ve Uzbay, 1997). Yoksunluk krizinin şiddeti kullanım süresi ve gelişen fiziksel bağımlılığın derecesine göre öldürücü olabilir. Yoksunluk krizi belirtileri Tablo 1'de görülmektedir:

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 çı-



**Tablo 1. 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 maddenin tipine göre bazı farklılıklar gösterebilir.

kabilir. 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.

Tolerans ve bağımlılığın yakın bir ilişkisi olduğuna inanılır. Yoksunluk sendromunun vücudun kullanılan maddeye karşı çeşitli telafi edici mekanizmaları devreye sokarak yaptığı ayarlamaların bir yansıması olduğu düşünülmektedir. Buna göre yoksunluk belirtileri sürekli olarak kullanılan maddenin oluşturduğu fizyolojik değişikliklerin telafi edilmesine yönelik homeostatik mekanizmaların devreye girmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. İlaç veya madde kullanımı kesildiği ve etkileri ortadan kalktığı zaman vücudun bu yeni durumu yeniden düzenlemesi zaman alacaktır. Bu yeniden düzenleme dönemi yoksunluk sendromu olarak ifade edilir ve yoksunluk döneminde görülen fizyolojik değişiklikler genellikle ilacın etkilerine zıt yönde ve şiddetli bir biçimde oluşur. Örneğin konstipasyon (kabızlık) eroin kullanımı sırasında görülen en belirgin etkilerden biridir ve eroin yoksunluk sendromunun önemli semptomlarından biri bunun tersi bir belirti olan diyaredir. Tolerans ve bağımlılık arasında yakın ilişkiye işaret eden birçok veri olmakla beraber, bu ilişki her zaman geçerli değildir ve bireysel farklılıklar söz konusudur. Örneğin çok uzun süreden beri alkol kullanan bazı insanlarda, özellikle de sosyal içicilerde, alkolün birçok etkisine ciddi tolerans gelişirken alkol alınmayan dönemlerde fiziksel bağımlılığa işaret eden herhangi bir yoksunluk semptomu ortaya çıkmayabilir.

Yoksunluk sendromunun şiddeti maddeler arasında da farklılıklar gösterir. Bazı maddelerle ortaya çıkan yoksunluk sendromu çok hafif seyrederken bazıları ile ölüme kadar gidebilen şiddette seyredebilir. Yoksunluk sendromunun şiddeti maddenin dozu ve kullanım süresi ile de ilişkilidir. Şiddeti belirleyen bir diğer önemli faktör de vücudun maddeyi metabolize etme kapasitesidir. Eğer vücut maddeyi çok yavaş metabolize ediyorsa yoksunluk sendromunun ortaya çıkış süresi ve şiddeti



**Tablo 2. Maruziyet ve Yoksunluk Sürecinde Nörotransmitterler. Yoksunluk Sırasında Hastalar Kendilerini Disforik, Aşırı Uyarılmış, Deprese ve Sinirli Hisseder****MADDEYE MARUZİYET****Nörotransmitter ve etkileniş biçimi**

Dopamin artışı

Opioid petidlerde artış

GABA artışı

**Ortaya çıkan belirti**

Öfori

Analjezi, gevşeme

Anksiyete ve panikte azalma ve gevşeme

**YOKSUNLUK****Nörotransmitter ve etkileniş biçimi**

Dopaminde azalma

Serotoninde azalma

Opioid peptidlerde azalma

GABA'da azalma

Dinorfinde artış

CRF'de artış

Noradrenalin artışı

Glutamat artışı

**Ortaya çıkan belirti**

Disfori

Disfori

Ağrılı kramplar

Artmış anksiyete ve panik ataklar

Disfori

Stres

Stres

Aşırı uyarılma ve uyarılmaya yatkınlık

\*Morley 2009'dan modifiye edilmiştir; CRF: Kortikotrofin serbestleyici faktör.

metabolizmanın yavaşlığı ile doğru orantılı olarak azalır. Etkili maddesi tetrahidro-kannabinol (THC) olan esrarı kullanan bazı kişilerde yoksunluk sendromu ortaya çıkmaması veya çok hafif olması THC metabolizmasının yavaşlığı ile ilişkilidir.

Maddeye maruziyet ve yoksunluk döneminde nörotransmitter sistemlerinde bazı önemli değişiklikler ortaya çıkar. Bazı nörokimyasallarda artış bazılarında ise azalma olur ve bu değişiklikler her iki dönemde farklılıklar gösterebildiği gibi madde alındığında ve yoksunluğunda hissedilen duygularla da ilişkilidirler. Maruziyet ve yoksunluk döneminde temel bazı nörotransmitterlerdeki değişiklikler ve buna bağlı olarak ortaya çıkan duygu durumu değişiklikleri veya belirtiler Tablo 2'de özetlenmiştir.

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 kemirgenlerdir (Uzbay, 2004a).

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, bunlar 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.

Bir başka teoriye göre de fiziksel bağımlılık ve yoksunluk sendromu oluşturmundan 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 gelişikten 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.

Morfin tipi bağımlılığı açıklamak için ileri sürülen bir diğer teoriye göre de opiyaterjik bir sinir yolağının diğer bir yolu inhibe ederek işlevlerini 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 eksitator belirtileri ortaya çıkar.

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 transdükleleyen efektör makromolekülleri aktive veya inhibe eder ve reseptörde herhangi bir değişiklik oluşturmaksızın efektörün etkinliğinde kontraadaptif tipte değişikliklere neden olur. İlaç alındığı süre içinde sessiz kalan bu değişiklikler, ilaç kesildiği andan itibaren dominant hale geçerek yoksunluk sendromunun ortaya çıkmasına neden olurlar.

Glutamat beyinin eksitator nitelikli bir nörotransmitteridir 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 (O'Brien, 1996).

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 (Uzbay ve ark., 1997; Uzbay ve Oglesby, 2001). 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 daha önce de belirtildiği gibi “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.

Yoksunluk sürecinde GABA-klorür kanalları gibi reseptörlere bağlı iyon kanallarında ve reseptör sayılarında da değişiklikler olur.

### Davranışsal Tolerans, Yoksunluk ve Koşullandırma İlişkisi

#### Yanıt Verici Koşullandırmaya (Respondent Conditioning)

##### Dayanan Davranışsal Tolerans

Bu tip koşullandırmaya klasik koşullandırma da denir. İlaç etkilerinin klasik koşullandırmasına en çarpıcı ve bilinen örnek 19. yüzyıl sonlarında Rus bilim insanı Pavlov’un köpekler üzerinde yaptığı deneylerden elde ettiği sonuçlardır. Pavlov bir köpeğe subkutan yoldan apomorfin enjekte etmiş ve bundan 1 veya 2 dakika sonra ortama belirli bir şiddette sesli uyarı vermiş ve sesli uyarıyı ilacın huzursuzluk, ağızda ve dilde ıslanma, salya akıtma ve kusma gibi etkileri ortaya çıkıncaya kadar deneye dinletmiştir. Bu deney köpeğin ses ile apomorfinin etkilerini pekiştirmesine izin verecek şekilde birkaç kez tekrarlandıktan sonra, köpeğin apomorfin verildiği zamanlarda da sesli uyarıyı duyduğunda salya akıttığı, yani sesli uyarıya sanki apomorfin almış gibi tepki verdiği gözlenmiştir.

Pavlov’un bu gözlemleri davranış bilimlerine ve psikofarmakolojiye ilaçlar ve koşullandırma ile ilişkili çok değerli katkılar sağlamış ve yeni terimler kazandırmıştır. Pavlov’un deneyinde ilaç (apomorfin) koşullanmamış uyarı’yı (unconditioned stimulus, UCS) oluşturur. İlacın salya artışı yapma ve kusma gibi etkileri koşullanmamış yanıt’tır (unconditioned response, UCR). İlaçtan önce verilen ses koşullandırıcı uyarı ve (conditioned stimulus, CS) bu ses ile ilaç verilmeksizin ortaya çıkan salya akıtma ve kusma koşullanmış yanıt’dır (conditioned response, CR).

#### Koşullanmış Telifi Edici Yanıtlar (Conditioned Compensatory Responses)

İlaçların koşullandırıcı etkileri ilaca karşı koşullanmış ve koşullanmamış yanıtın her zaman aynı olmaması nedeniyle yukarıda örneklenenenden daha karmaşık bir fenomendir. Bazen bir ilaç etkisi ile eşleştirilen uyarı (koşullanmış uyarı) ilacın kendi oluşturduğuna (koşullanmamış yanıt) zıt bir etki ortaya çıkarabilir. Örneğin, sıçanlarda morfine koşullanmamış yanıt analjezi iken, morfin enjeksiyonları ile eşleştirilen uyarıya (koşullanmış yanıt) verilen yanıtın tam tersine hiperanaljezi olduğu gösterilmiştir (Eikelboom ve Stewart, 1982). Bunun açıklanması güç gibi görünse de, daha



önce de bahsedildiği gibi, organizma telafi edici bazı homeostatik mekanizmaları devreye sokarak böyle bir etkiye neden olabilir.

Gerçekten de vücut ilaçla ilişkili değişikliklere bazı ayarlamalar yaparak veya normal fonksiyonları yeniden sağlayacak şekilde kendi fizyolojisi içinde bazı telafi edici mekanizmaları devreye sokarak karşı koyabilmektedir. Bu telafi edici değişiklikler ilaç tekrar verildiğinde vücudu ilaca karşı daha az hassas yapar ve tolerans gelişiminden sorumludurlar. Koşullandırılmış ilaç etkilerinin doğasının iyi anlaşılması çok önemlidir. Çünkü koşullandırılmış etkiler ilaç ilk verilmesi sonrası tekrar verildiğinde vücudun ilacın etkilerini nasıl yorumladığının anlaşılmasında oldukça önemlidir. Bu bağlamda önemli örneklerden biri "koşullu ilaç toleransı"dır.

### **Koşullu İlaç Toleransı**

İlaç etkilerine koşullanmış telafi edici yanıtların gelişmesi ve bunun tolerans ile ilişkisi ilk olarak 1975 yılında Siegel'in sıçanlarda morfinin analjezik etkilerine gelişen toleransı pençe yalama testi ile saptadığı çalışmada ortaya konmuştur (Siegel, 1975). Bu çalışmada 50°C'ın üzerinde ısıtılmış bir zemin üzerine bırakılan bir sıçanın sıcaklık hissine bağlı olarak pençesini yalama süresi değerlendirilmiştir. Morfin enjeksiyonu sonrası morfinin analjezik etkisine bağlı olarak pençe yalamaya başlayış süresi uzamaktadır. Bununla beraber, analjezik etkiye gelişen toleransa bağlı olarak tekrarlayan enjeksiyonlarda sıçanın pençe yalamaya başlama süresi giderek kısalmaktadır.

Bu çalışmada saptanan tolerans ile ilişkili ilginç bir durum gelişen toleransın ilaç enjeksiyonun gerçekleştirildiği ortama bağlı olmasıdır. Morfin enjeksiyonu deneklere normalde yaşamlarını sürdürdükleri kafesin dışında başka bir test odasında yapılırsa tekrarlayan dozlara tolerans gelişirken, morfin enjeksiyonu yaşam alanlarında veya test yapılan odadan başka bir ortamda yapıldığında ise analjezik etkiye tolerans gelişmemektedir (Siegel, 1975). Burada morfinin analjezik etkisine gelişen tolerans ilacın verildiği çevre ile doğrudan bağlantılıdır. İlacın test edildiği çevre koşullandırıcı uyarıyı oluşturmaktadır ve ilacın neden olduğu etkilere karşı telafi edici fizyolojik mekanizmaları harekete geçirmektedir. Nitekim ilacın verildiği çevre ilacın etkilerine zıt yönde fizyolojik yanıtlara neden olmakta, bunun sonucunda asıl etki ortadan kaybolduğu gibi buna zıt bir etki ortaya çıkmaktadır.

Siegel'in çalışmasında bu teoriyi destekleyen en önemli bulgu morfinin tekrarlayan enjeksiyonlarının yapıldığı çevrede daha önce morfin verilen sıçanlara salin enjekte edilerek pençe yalama testi uygulandığında yine hiperaljezi görülmesidir. Bu tip toleransa en ilginç örneklerden biri eroin aşırı dozuna (overdose) insanlarda ve hayvanlarda gelişen toleranstır.

Eroin bağımlıları için en önemli risk aşırı doza bağlı ölümdür. Aslında eroinin aşırı dozuna hızla tolerans gelişmektedir. Normal bir insanda ilk kez alınan eroinin öldürücü dozu 200-500 mg arasında değişirken bir eroin bağımlısı herhangi bir hayati risk taşımaksızın 1800 mg eroini kullanabilir. İlacın etkilerine gelişen güçlü toleransa rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl opiyat bağımlılarının %1'inin aşırı doz nedeni ile hayatını kaybettiği rapor edilmiştir. Bazı vakaların morfin ile birlikte başka bağımlılık yapıcı maddeleri birlikte aldığı veya morfinle ölümcül etkileşmelere neden olabilecek ilaçları aldığı saptanmıştır. Bununla beraber, bazı vakaların morfinle etkileşebilecek başka bir madde almamasına ve daha önce defalarca



bu dozu alıp ölmemesine rağmen aynı dozu bir başka sefer kullandıklarında morfin zehirlenmesine bağlı olarak aniden hayatlarını kaybettikleri gözlenmiştir. Bunun nedeni araştırıldığında ani ölümlerin morfinin etkilerine gelişen çevreye bağlı koşullanmış toleransla ilişkili olduğu Siegel ve çalışma arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışma ile saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları morfinin aşırı dozunu alıştıkları çevre dışında alan deneklerin yarısından fazlasının (%64) alıştıkları çevrede tolerans geliştirdikleri dozdan öldüklerini gösterdi (Siegel ve ark., 1982). Morfin bağımlılığında gözlenen ani ölüm vakalarında da genellikle morfini alıştıkları çevrenin dışında başka bir çevrede almış oldukları saptanmıştır.

### **Koşullanmış Telafi Edici Yanıtlar ve Yoksunluk Sendromu**

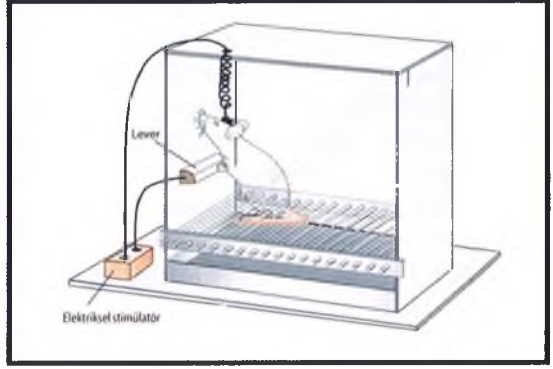
Öğrenme süreçleri bazı tolerans türleri ile ilişkili olduğu kadar bazı yoksunluk semptomlarından da sorumludur. Yukarıda bir ilaç tekrarlayan dozlarda verildiği zaman telafi edici yanıtların belli bir çevreye nasıl koşullanabileceğini gördük. İlaç verilirken belli bir çevreye koşullanan bir deney hayvanında, ilaç verilmeksizin aynı çevrede salin gibi inert bir enjeksiyonun yapılması telafi edici fizyolojik mekanizmaların devreye girmesi sonucu ilacın etkilerine zıt etkiler ortaya çıkmasına neden oluyordu. Sürekli olarak kullanılan bir ilacın (veya bağımlılık yapan bir maddenin) yokluğunda ilacın etkilerine ters yönde ortaya çıkan bazı etkiler yoksunluk sendromunun bazı semptomlarını oluşturur. Yani bazı yoksunluk semptomları koşullanma ile ve daha önce kullanılan ilaç veya madde ile ilişkili özgül bir uyarı tarafından ortaya çıkarılabilir.

Eski eroin kullanıcıları maddeyi sık kullandıkları belli bir çevreye geri döndüklerinde yoksunluk krizine girebilirler. Koşullanmaya bağlı çevresel uyarılar ile ortaya çıkan yoksunluk krizleri bağımlınının kullanılan maddeye tekrar geri dönmesine ve bağımlılığın nüks etmesine (relaps) neden olan en önemli faktörlerden biridir. Bu durum aynı zamanda eroin bağımlılığından kurtulmanın sadece maddeyi almamak ile mümkün olmayacağını ve eroin bağımlılığının rasyonel tedavisinin güçlüğüne de işaret etmektedir.

### **Operant Koşullanmaya Dayanan Davranışsal Tolerans**

Bağımlılık yapan maddelerin etkilerine gelişen operant koşullanmaya dayanan toleransta, madde etkilerinin belli bir çevrede yem veya herhangi bir ödül gibi belli bir pekiştirici ile özdeşleştirilmesi ve bu etkilerin homeostatik fizyolojik mekanizmaların devreye sokulması ile telafi edilmesi söz konusudur. Burada önemli olan üç nokta vardır: Birincisi madde ile birlikte kullanılan pekiştirici veya ödülün alınış sıklığı ve sırası, ikincisi madde etkisi altında yapılması gereken görevin motor beceri gerektirme veya güçlük derecesi, üçüncüsü ise telafi edilmek istenen etkiyi nasıl telafi edeceğini öğrenme becerisidir.

Bu konuda alkolün bazı etkilerine gelişen tolerans ile ilişkili çalışmalar örnek verilebilir. Waterloo Üniversitesi'nden Muriel Vogel-Sprott insanlarda alkolün motor bir işlevi yerine getirme becerisini bozucu etkilerine gelişen toleransı incelemiştir. Vogel-Sprott yaptığı çalışmada alkol alan üç grup denek kullanarak alkol alımı sonrası bunların dönen bir nesneyi izleyebilme becerisi gibi motor ve bilişsel beceri gerektiren bir görevi yapabilme yeteneklerini değerlendirdi. Vogel-Sprott'a göre



**Resim 4.** Burrhus Frederic Skinner. ABD'li ruhbilimci, yazar, mucit, sosyal reform savunucusu ve şair (1904-1990). 1931 yılında Skinner kutusunu icat etti ve pozitif pekiştiri kuramına temel teşkil edecek çalışmalar yaptı. Skinner'a göre, edimsel koşullamanın en temel öğelerinden biri pekiştirme. Bir davranışın oluşum sıklığını arttıran davranış sonrası çevresel olay ya da duruma pekiştirme denir.

eğer alkolün etkilerine gelişen tolerans motor ve bilişsel beceriler üzerine etkilerini telafi etmeye yönelik stratejilerin öğrenilmesi ile ilişkili ise buna telafi edici yanıtın oluşması pekiştirici bir faktör varlığında gerçekleşir veya pekiştirici bir faktör tarafından kolaylaştırılır. Bu tezi test etmek üzere birinci gruptaki deneklere alkol aldıktan sonra görevi yapabildikleri takdirde ödül olarak bir miktar para verileceği söylendi ve her bir seans sonrası kendilerine para verildi. İkinci gruptaki deneklere de aynı bilgi verildi, ancak bunlara para ödemesi tüm seanslar bittikler sonra yapıldı. Üçüncü gruptaki deneklere ise herhangi bir bilgi verilmedi ve bunlara görevi iyi yapmaları karşılığı herhangi bir para ödemesi de yapılmadı. Çalışma sonunda Alkolün etkilerine direnebilmeleri karşılığında ödül olarak para alan ilk iki grupta alkolün motor ve bilişsel performansı bozucu etkilerine hızlı bir tolerans gelişirken, para ile ödüllendirilmeyen ve hiçbir bilgi verilmeden sadece test yapılan üçüncü grupta aynı ölçüde tolerans gelişmemiş veya daha yavaş tolerans gelişmiştir (Vogel-Sprott, 1992). Bu sonuçlar alkolün motor ve bilişsel performansı bozucu etkilerine karşı koymanın öğrenilmesinde pekiştirinin kolaylaştırıcı bir etken olduğuna ve telafi edici mekanizmaların devreye girmesini kolaylaştırdığına işaret etmektedir. Bu çalışmada dönen bir nesneyi izleme becerisi üzerine alkolün etkileri ve buna karşı koymanın getireceği ödül hakkında herhangi bir bilgiye sahip olmayan grup için alkolün etkisi işlevsel bir anlamlılığa sahip değildir. Diğer gruplarda ise böyle bir beceri geliştirebilmenin işlevsel bakımdan bir anlamlılığı vardı.

Bu tip tolerans gelişimi sadece alkole özgü değildir. Bir Skinner kutusunda (deney hayvanının yiyecek veya elektrik şoku gibi belli bir hedefe yönelik olarak kullanabileceği pekiştireçleri levye, pedal veya düğmeye basarak alabildiği kapalı ortam, Amerikalı psikolog Burrhus Frederic Skinner tarafından geliştirilmiştir, Resim 4) pekiştireç olarak yem alan deney hayvanlarına kutuya alınmadan önce amfetamin verilmesi ile deney bittikten sonra, yani kutuda bir süre kalıp yem aldıktan sonra amfetamin verilmesi arasında tolerans gelişimi bakımından farklılık gözlenmiştir. Amfetamini seans başlamadan önce alan hayvanlarda amfetaminin stimüle edici etkilerine tolerans gelişirken, seanslar sonrası amfetamin verilenlerde tolerans gelişmemiştir (Campbell

ve Seiden, 1973). Eğer ilk grupta gözlenen tolerans tek başına amfetaminin ilk kez alındığında ortaya çıkan etkiye gelişen metabolik veya fizyolojik değişiklikler sonucu gelişmiş olsaydı, aynı süre ve sayıda amfetamin verilen diğer hayvanlarda da tolerans gelişmesi beklenirdi. Bu deney protokolünde deney hayvanları yemi ancak belli aralıklarla bekleyerek alabilmektedirler. Amfetamin verilmesi deney hayvanlarının pekiştiriciyi almaları için yeterince bekleyememesine ve davranışlarının stimüle edilmesine neden olur. Skinner kutusuna konmadan önce amfetamin verilen denekler pekiştiriciyi alabilmek için daha sabırlı olabilecek bir strateji geliştirmeyi öğrenmişlerdir. Bunun nedeni deney hayvanı için pekiştirecin işlevsel bir anlamlılığa sahip olması idi. Sonuç olarak buradaki homeostatik mekanizmayı geri teptirecek bir strateji geliştirmeyi öğrenmişti. Diğer grup pekiştireci daha önce aldığı için verilen amfetaminin oluşturduğu etkinin işlevsel bir anlamı yoktu.

Bu tip tolerans gelişmesinde en önemli ve dikkat çekici noktalardan biri de madde etkisi altında yapılması gereken görevin zorluk derecesidir. Başve konu bozucu etkilere karşı öğrenme ve pekiştirinin de devreye girmesi ile gelişen strateji yapılması gereken görevin zorluk derecesi yükseldikçe anlamını yitirebilir. Yani, bazı etkilere bazı koşullar altında kesinlikle tolerans gelişmeyebilir. Bununla ilgili en çarpıcı örnek Prenses Diana'nın yaşamını yitirdiği elim trafik kazasıdır.

Galler Prensesi Diana 31 Ağustos 1997 tarihinde, Paris'te şoförü kendilerini fotoğraf çekmek için sıkıştıran paparazzilerden kaçmak isterken oluşan kaza neticesinde hayatını kaybetti. Kaza sonrasında gerçekleştirilen soruşturmada aynı kazada hayatını kaybeden sürücü Henri Paul'un kanında yasaların kabul ettiği ölçülerin çok üzerinde alkol düzeyi saptandı. Bununla beraber, görgü tanıklarının ifadeleri Henri Paul'un direksiyona geçmeden önce hiç de bu kadar yüksek dozda alkol almış bir kişi gibi görünmediği şeklinde idi. Otelin güvenlik kameraları da bu gözlemleri doğruluyordu. Otomobile binmeden hemen önceki görüntülerinde Henri Paul'un yürüyüşü ve davranışlarında aşırı alkolü olduğunu düşündürecek bir anormallik yoktu. Henri Paul'un bu kadar yüksek dozda alkol almış olmasına rağmen alkolün yürüme ve başkaları ile iletişim kurma gibi motor ve bilişsel eylemleri yapabilme becerisini bozucu etkilerine karşı birçok sosyal içicide olduğu gibi tolerans gelişmişti. Bu nedenle kanında bu kadar yüksek dozda alkol olmasına rağmen bu işlevleri rahatlıkla yapabiliyordu. Gerçekte Henri Paul alkollü iken normal koşullar altında otomobil kullanmayı da öğrenmişti. Burada Prenses Diana gibi popüler bir şahsiyetin şoförlüğünü yapıyor olması ve işini kaybetmemek için alkolün bu seviyedeki etkileri ile başa çıkabilmeyi öğrenme çabası alkolün normal koşullarda sağlıklı otomobil kullanmayı bozucu etkilerine de tolerans geliştirmesine yardımcı olmuştu. Sonuç olarak, birçok kez alkollü olarak otomobil kullanmış ve geliştirdiği operant koşullamalı tolerans sayesinde görevini başarı ile yürütmüştü. Kazanın nedeni ise Henri Paul'un daha önce kazanın olduğu koşullarda alkollü iken hiç otomobil kullanmamış olması veya bu tür olağandışı koşullarda alkol etkisi altında otomobil kullanmayı koşullu bir şekilde öğrenmemiş olmasıydı. Yani alkolün otomobilin güvenli kullanımını bozucu etkilerine gelişen tolerans paparazzilerin sıkıştırdığı bir tünelde hızla otomobil kullanırken sağlıklı ve doğru hamleleri yapma becerisini sergileyebilecek bir düzeyde değildi.



Alkolün motor etkilerine gelişen toleransın alkol etkisi altında yapılması gereken görevin güçlüğü ile bağlantısı ve görev güçleştikçe tolerans gelişmesinin de güçleştiği bu kitabın yazarının daha önce yayınlamış olduğu iki çalışmada da net bir şekilde gösterilmiştir. Bu çalışmalarda sıçanlarda rotarod ve akselerod performans üzerine etanolün etkileri ve bu etkilere gelişen tolerans değerlendirilmiştir. Her iki testte de sıçanların motor koordinasyonları ölçülür. Rotarod performans testinde deney hayvanları sabit hızla dönen çubuk üzerinde yürümek üzere eğitilirler ve belli bir dakikada dönüş hızında sıçanın çubuk üzerinde kalabilme süresi değerlendirilir. Akselerod performans testinde ise deney hayvanları rotarod testini yapmak üzere eğitildikten sonra çubuğun dakikadaki dönüş sayısı eğitildikleri dönüş hızının da çok üzerine çıkacak şekilde giderek artırılır ve deney hayvanının maksimum çubuk üzerinde kalış süresi dolayısı ile çubuk üzerinde kalabildiği maksimum hız saptanır. Her iki test karşılaştırıldığında akselerod performans testi rotaroda göre daha fazla beceri ve dikkat isteyen bir testtir ve deney hayvanı için zorluk derecesi daha yüksektir (Uzbay, 2004a). Uzbay'ın gerçekleştirdiği çalışmalarda etanol etkisi altında sıçanların rotarod ve akselerod performansları ölçülmüştür. Sıçanlarda etanolün daha kolay bir görev olan rotarod performansı bozucu etkilerine süratle tolerans gelişirken, çok daha zor bir görev olan akselerod performansı bozucu etkilerine ise tolerans gelişmemiştir (Uzbay ve Kayaalp, 1995a; Uzbay ve Wallis, 1999). Bu çalışmaların sonuçları da alkol gibi bağımlılık yapan maddelerin motor ve bilişsel işlevleri bozucu etkilerine gelişen toleransın daha zor görevleri veya olağanüstü koşulları kapsamadığını teyit etmektedir.

Yukarıda ayrıntılı şekilde tartışılan bilimsel gerçekler çerçevesinde madde etkisi altında vasıta kullanma gibi işlerden kaçınılması, trafikte tolerans gösterilen kan alkol düzeyi sınırlarının ve bu konudaki yasal düzenlemelerin yeniden gözden geçirilmesi gereklidir. En doğrusu, dozu ne olursa olsun, hiçbir şekilde alkollü iken vasıta kullanılmaması, motor beceri ve performans gerektiren eylem veya görevlerin yapılmamasıdır.

## **MADDE BAĞIMLILIĞINDA DUYARLILAŞMA GELİŞMESİ KAVRAMI**

Çoğu zaman bağımlılık yapan bir madde veya ilaç tekrarlayan dozlarda alındığında birçok etkilerine tolerans gelişir. Bununla beraber, bazı durumlarda, ilaç veya maddenin etkisi tekrarlayan dozlarda giderek artar veya güçlenir. Bu durum duyarlılaşma (sensitisation) veya ters tolerans olarak adlandırılır.

Duyarlılaşma tolerans kadar sık karşılaşılan bir durum değildir ve duyarlılaşma ile ilişkili bilgilerimiz toleransa göre kısıtlıdır. Duyarlılaşma ile ilişkili bilgilerin çoğu kokain, amfetamin, nikotin, alkol, fensiklidin (PCP) ve morfin gibi bağımlılık yapan maddelerin deney hayvanlarının lokomotor performanslarını aktive edici etkilerinin incelenmesinden elde edilmiştir. Bu maddeler tekrarlayan düşük dozlarda verildiğinde deney hayvanlarında açık alanda ölçülen lokomotor aktiviteyi ve ayağa dikilme (rearing) davranışını giderek artırır. Yüksek tek dozlarında koklama, yalanma ve taranma gibi stereotipik davranışların sürekli olarak yapılmasını artırır. Yüksek dozlarının sürekli olarak verilmesinde ise stereotipik hareketlerde, düşük dozlarda lokomotor aktiviteyi giderek artırıcı etkilerinin aksine, ilk dozda gözlenen daha fazla artış yapmazlar (Robinson ve Berridge, 1993a; McKim, 2000).

Tolerans gelişiminde olduğu gibi duyarlılaşma gelişmesi de özel bir çevre-ye koşullanabilir (Stewart ve Badiani, 1993). Bu iki şekilde gözlenebilir: Birincisi,



toleransa olduğu gibi, eğer duyarlılaşma özel bir çevrede maddenin tekrarlayan dozlarla alınmasını izleyerek geliyorsa, madde farklı bir çevrede alındığında duyarlılaşma azalabilir veya hiç ortaya çıkmayabilir. İkinci olarak, özel bir çevrede tekrarlayan dozların alınması ile ortaya çıkan duyarlılaşmada çevre ilaç etkisine benzer koşullanmış bir yanıtı (CR) oluşturmak için koşullanmış bir uyarı (CS) olarak etki edebilir. Bu durumda, deney hayvanı aynı çevrede madde yerine plasebo aldığı anda bile aynen madde alınmasında olduğu gibi artmış bir aktivite gözlenecektir (Robinson ve Berridge, 1993a; McKim, 2000). Koşullanmış yanıtın maddeye veya ilaca zıt yanıtı zayıf madde veya ilaç etkisine benzer yönde olması hariç, duyarlılaşma toleransın aynadaki görüntüsü gibidir. İlaç etkisine benzer yönde koşullanmış yanıtı (aktivasyon) ilaç etkisi ile beraber yol açıldığında, artmış bir ilaç etkisi ortaya çıkar.

Bazı durumlarda duyarlılaşma operant koşullandırıcı süreçler vasıtasıyla oluşturulabilir. Daha önce Vogel-Sprott'un (1992) alkolün motor aktiviteyi bozucu etkilerine para ile pekiştiri sağlanan deneklerde tolerans gelişmesini örnek vermiştik. Aynı araştırmacı başka bir çalışmada alkol verilerek performansları daha fazla süre bozulan deneklerden para verilerek pekiştiri yapılanlarda alkolün etkilerinin arttığını gözlemiştir (Zack ve Vogel-Sprott, 1995).

Çapraz tolerans gibi çapraz duyarlılaşma geliştiği de saptanmıştır. Morfine duyarlılaşmış deney hayvanlarında kokain ve amfetaminine de artmış aktivasyon saptanmıştır. Bunun tersi de geçerlidir. Yani morfine veya kokaine duyarlılaşmış deney hayvanları morfine benzer aktivite artışı yanıtını verirler (McKim, 2000). Nikotin ve kafein gibi legal maddeler ile kokain gibi illegal bir madde arasında da çapraz tolerans saptanmıştır (Çelik ve ark., 2006). Stres de bir sıçanda bu ilaçların çoğunun lokomotor aktivasyon yapıcı etkilerine duyarlılaşma sağlayacaktır (Piazza ve LeMoal, 1998).

Duyarlılaşma toleransa göre daha sürekli ve tutarlı bir yanıttır. Çok uzun süreler devam edebilir ve bir maddenin veya ilacın tek bir dozu ile oluşabilir. Örneğin, farelerde etanolün tek bir lokomotor uyarıcı dozunun iki hafta sonra tekrarlanması lokomotor aktiviteyi anlamlı ölçüde artırmıştır (Kayir ve Uzbay, 2002). Duyarlılaşmanın tek bir dozu izleyen bir yıl sonra bile devam ettiği ve zaman içinde giderek güçlendiği bilinmektedir (Robinson ve Berridge, 1993a; McKim, 2000).

Davranışsal uyancın duyarlılaşmasının beyindeki mekanizmalarını araştıran birçok çalışmada olayın tek bir nörondan kaynaklı basit bir mekanizması olmadığı, duyarlılaşma ile ilişkili olarak limbik sistem ile yerleşmiş olan beynin genel motivasyon kontrol sisteminin ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Duyarlılaşma uyanç (arousal) ile yiyecek ve seks yapmayı kabul eden bir partner gibi doğal veya motivasyonel ödüller ile ilişkilidir. Burada dopaminerjik sistemin önemli bir parçası olan mezo-limbik yolakta bir duyarlılaşma gelişmesi söz konusudur. Mezo-limbik sistemde duyarlılaşma gelişmesi bağımlılık yapan maddelerin kötüye kullanımı ile ilişkili olarak ileri sürülen önemli hipotezlerden biridir.

Madde etkisi ile oluşan duyarlılaşma ile ilişkili olarak insanlarda gerçekleştirilmiş yeterli araştırma sonuçlarına sahip değiliz. Bununla beraber, kokain ve amfetamin gibi uyarıcıları aşırı kullananlarda görülen psikoz semptomlarının oluşması ile duyarlılaşma arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir (McKim, 2000).

## **BİR HASTALIK MODELİ OLARAK BAĞIMLILIK**

İnsanlar bağımlılık yapan maddeleri neden kullanır? Bir insan neden bir duble viski içer, neden sigara veya bir fincan kahve içer ya da kokain kullanır? Buna sıklıkla alabileceğimiz yanıtlar “beni uyanık ve zinde yaptığı için”, “daha iyi ve yaratıcı çalışmamı sağladığı için”, “yorucu ve berbat geçen bir günün ardından gevşettiği ve dinlendirdiği için”, “başımdan geçen çok üzücü bir olayın verdiği acıyı hafiflettiği için”, “bunu kullandığım zaman bana eziyet eden karımı veya patronumu unutturduğu için”, “bana keyif verdiği için” şeklinde olabilir. Yanıtların sayısı ve niteliği daha da artabilir; ancak sonuç olarak insanların bağımlılık yapan maddeleri genellikle acılarını hafifletmek, daha iyi konsantre olarak daha verimli çalışmak ve hepsinden önemlisi keyif almak amacıyla kullandığı şeklinde bir ortak amaca ulaşabiliriz. İnsanların bu maddelerin konsantrasyonu artırıcı, rahatlatıcı ve keyif verici etkileri hakkındaki bilgileri bu maddeleri kullanan başka insanların deneyimlerinden edinilmektedir. Bu bilginin getirdiği merak veya aynı etkileri duyumsama isteği ile ilk denemeler gerçekleşmektedir. Sonuçta ilk kez kullanma ile madde bağımlılığına doğru atılan adım bir “kendine ilaç verme” deneyimidir. Bu deneyim birbirini izleyen başka deneyimleri getirecek ve kişiyi kullandığı maddenin türüne, kullanım sıklığına ve bireysel yatkınlığına göre değişebilen süre ve şiddet ile “bağımlılık” kısır döngüsüne sokacaktır.

Bu maddeleri kötüye kullananların birçoğu ilk denemeleri öncesinde bunların zararlı etkileri ve bağımlılık yapma potansiyelleri hakkında bilgi sahibidir. Dolaşımı ile bir maddeyi kendine uygulama yoluyla deneyerek bağımlılığa adım atan bir bireyin davranışı oldukça risklidir, normal ve sağlıklı bir davranış değildir. Öte yandan bağımlılık kavramı içinde hatırı sayılır ölçüde bireysel farklılıklar söz konusudur. Maddeyi kullanma riskini göze alma biçiminden, tolerans, duyarlılaşma ve fiziksel bağımlılık gelişmesine kadar birçok parametre kişiler arasında değişkenlik gösteren bir çeşitliliğe ve oluşum hızına bağlıdır. Bu noktada madde bağımlısını veya herhangi bir kişideki madde bağımlılığını değerlendirirken ilk göz önüne alınması gereken nokta bunun bir davranış bozukluğu olduğu ve kişiye özel özellikleri bulunabileceğidir. Bazen madde kendine uygulama deneyimi riskini göze alma kişinin ruh halini derinden etkileyen, ergenlik gibi yaşamın oldukça dürtüsel bir döneminin getirdiği biyolojik veya çevresel sorunlardan kaynaklanabilir. Bazen de anksiyete, depresyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve psikozlar gibi başka bir hastalık madde deneme ve bağımlısı olma riskini artırabilir.

Kişilerde maddelere karşı bağımlılığın nasıl meydana geldiği konusunu, yani madde bağımlılığının oluşum mekanizmasını açıklayan tüm bilim insanlarının üzerinde uzlaştığı standart bir teori veya teoriler bulunmamaktadır. Tam tersine bağımlılığın oluşum mekanizmaları söz konusu olduğunda bazı görüş farklılıkları söz konusudur. Terminolojide de bazı farklı kullanımlar ortaya çıkmaktadır. Örneğin, bağımlılık (dependence), tutkunluk / tiryakilik (addiction) ve alışkanlık (habituation) terimleri bazı yayınlarda birbiri yerine kullanılırken, bazı bilimciler alışkanlık, tutkunluk ve tiryakilik gibi terimlerin tam olarak fiziksel bağımlılığı yansıtmadığını düşünmektedirler.

Madde bağımlılığının oluşum mekanizmaları teorilerden ziyade modellere dayandırılmıştır. Günümüze kadar üç bağımlılık oluşum modeli ileri sürülmüştür. Bunlardan “hastalık modeli” ve “fiziksel bağımlılık modeli” üçüncü model olan

“pozitif pekiştiri modeli”ne göre daha eskidir (McKim, 2000). Modellerin birbirini destekleyen noktaları olduğu gibi birbiri ile çelişen noktaları da vardır. Bunların herhangi birini tam olarak doğru veya yanlış kabul etmek de bugünkü bilgilerimiz çerçevesinde olanaklı değildir.

Bağımlılık yapan maddeye yönelme ve onu deneme davranışı normal davranış kuralları içinde değerlendirilemez. Madde alışkanlığını normal davranış kalıbından ayıran en önemli özelliği kompulsif olmasıdır. Yani maddeyi temin etme ve kullanma davranışı dürtüsel bir zorlayıcılık ve tekrarlama içerir. Madde bağımlıları zamanının büyük çoğunluğunu kullanacakları maddeyi bulma ve stoklamaya ayırırlar. Bunu yaparken gündelik yaşamın kendilerine yüklediği iş ve aile sorumlulukları gibi görevlerini ve bireysel konforlarını da ciddi ölçüde ihmal ederler.

Tüm bu rasyonel olmayan davranışlar anormaldir ve bir hastalık çerçevesinde değerlendirilebilir. Göz ardı edilmemesi gereken bir nokta, hastalık seviyesinde bir davranış bozukluğu kabul edilen bu durumun herhangi bir bağımlılık yapan maddeyi deneme veya kullanmada kişiden kişiye farklılıklar gösterebilmesidir. Buna verilebilecek en iyi örnek alkol kullananlardır. Sosyal içici olarak da adlandırılan bazı alkol kullanıcıları alkolü sadece belirli aralıklarla ve kompulsif bir davranış sergilemeksizin alırken, alkolikler sürekli ve kompulsif bir davranışla alkol kullanırlar. Sosyal içicilerde çok defa alkole gelişen fiziksel bağımlılığın belirtileri gözlenmezken, alkoliklerde fiziksel bağımlılık da gelişmiştir.

Hastalık modelinde bağımlılık maddenin özelliklerinden çok kişinin durumu yani davranış bozukluğu ile ilişkili gibi görünmektedir. Bu durum bir davranış bozukluğu veya bir hastalık olarak madde bağımlılığının mekanizmasının anlaşılmasını güçleştirmektedir.

On dokuzuncu yüzyılın ortalarına gelinceye kadar bağımlılık yapan maddelerle ilişkili problem yaşayanlar karakter bozukluğu olan, kendilerini kontrol edemeyen ve moral değerlere saygısız kişiler olarak kabul ediliyordu. Diğer bir deyişle, onlar suçlu ve günahkâr insanlardı. Sonuç olarak, maddelere bağımlı olma legal sistem içinde genellikle din görevlilerin alanına giren ve onların değerlendirdiği bir problem idi. Din adamları bu maddelerin kullanımını sert yaptırımlarla yasaklıyor ve kullananları günahkâr ve toplum dışı insanlar olarak tanımlıyordu.

Batı dünyasında yaşanan iki önemli gelişme bu yaklaşımın terk edilmesi ve bağımlıların aslında hasta oldukları gerçeğinin kabul edilmesine zemin hazırladı. On dokuzuncu yüzyılın son çeyreğinde İngiltere ve Kuzey Amerika’nın başını çektiği güçlü ve önemli sosyal reformlar yapıldı. Bu reformlar çocuk işçiler, kölelik, yoksulluk ve alkoliklerin tedavisi gibi önemli sosyal problemlerin çözümüne yönelik öneri ve yaptırımlar içeriyordu. Amerika’da 1870 yılında alkoliklerin tedavisi ve bakımına yönelik faaliyet göstermek üzere bir dernek kuruldu (American Association for the Cure of Inebriates). Bu dernek kişileri alkolden uzak tutma amacının yanı sıra alkoliklerin tedavisini de amaçlıyordu ve böylelikle aşırı alkol kullanımı ilk kez bir hastalık olarak tanımlanmıştı (McKim, 2000). Bunu dönemin çok fazla kullanılan diğer bağımlılık yapıcı maddeleri olan opium ve morfine yönelik gelişmeler izledi.

Opiumun o dönemlerde, genellikle kuru ekstresi alkolle karıştırılmış formu olan laudanum isimli patentli preparatı kullanılıyordu. Opiumun temel aktif maddesi olan morfin ve laudanum o dönemde hekimler tarafından pek çok hastalığın tedavisine



yardımcı olarak yaygın şekilde kullanılıyordu. Laudanum ve morfinin kötüye kullanımı ve dolayısı ile bağımlıları da mevcuttu. Alkolizmin bir hastalık olarak tanımlanması sonrasında opium ve morfin bağımlıların da hasta olabilecekleri ve tedavi edilmesi gerektiği dikkate alınmaya başlandı. Böylece madde kötüye kullanma ve madde bağımlılığı bir günah olmaktan çıkarak bir hastalık olarak kabul görmeye başladı. Ondokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru alkole ve opiuma karşı sosyal tepkiler artmaya başladı ve ilaç veya bağımlılık yapıcı “maddelerin aşırı ölçüde kötüye kullanımı” (intemperance) veya “sarhoşluk” yerine “bağımlılık”, “tiryakilik”, “tutkunluk” gibi anlamları olan *addiction* terimi kullanılmaya başlandı. Bu terim halen kullanımdadır.

Hastalık modeli 20. yüzyılın ortalarında “adsız alkolikler” hareketi başlayıp güç kazanıncaya kadar önemli bir gelişme göstermedi. Bu hareketin en önemli savunucularından biri olan Elvin Morton Jellinek bir hastalık olarak alkolizme dikkat çekti ve 1960 yılında “The Disease Concept of Alcoholism” isimli bir kitap yazdı. Bağımlılığın bir hastalık olarak ilk ele alınışı ve tanımlanması da alkolizm üzerinden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü 1951 yılında, Amerikan Sağlık Birliği ise 1953 yılında ilk olarak alkolizmi bir hastalık olarak tanımış ve tanımlamıştır. Bu yeni yaklaşım Amerikan Psikiyatri Birliği’nin Mental Hastalıkların Tanı ve İstatistik El Kitabı’nda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) da tanımlanarak resmileştirildi.

DSM’nin 1994 yılında yayınlanan 4. baskısında bağımlılık bir hastalıktan (disease) çok mental sistemde davranış düzensizliği ile karakterize bir bozukluk (disorder) veya psikolojik bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu bozukluk istenmeyen belirtilerin ortaya çıkmasına neden olan bir semptomlar topluluğunu içermekte, ölüm riski bulunmakta ve kişinin özgürlüğünü ciddi ölçüde kısıtlamaktaydı (American Psychiatric Association, 1994). Burada hastalık veya bozukluk ifadesinin kullanılması çok da önemli değildir. Bu kelimeler birbirinin yerine kullanılabileceği gibi DSM-IV’te semptomatik bozuklukların bir toplamı olarak ifade edilen bozukluk altında bir hastalık durumunu tanımlamaktadır.

DSM IV’ün tanımındaki en önemli özelliklerden biri de madde kötüye kullanma (abuse) ile madde bağımlılığını (addiction/dependence) birbirinden ayırması ve ayrı ölçütlerle tanımlamasıdır. DSM-IV’e göre bağımlılık ve kötüye kullanma ölçütleri Tablo 3’de görülmektedir. Yeni yayımlanan DSM-V madde kötüye kullanma ölçütünü ayrı olarak değerlendirmemiş, madde bağımlılığını tek bir ölçüt olarak ele almıştır. Ayrıca madde bağımlılığı ölçütleri arasına maddeye şiddetli özlem duymayı (craving) katmıştır. Okuyucuya fikir vermesi bakımından Tablo 3’te DSM-IV tanımlamaları ayrı ayrı verilmiştir. DSM-V’e göre değerlendirmede madde kötüye kullanma ölçütlerinin kaldırılması ve bağımlılık ölçütlerine maddeye aşerme düzeyinde güçlü özlemi eklemek yeterli olacaktır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan benzer bir katalog olan Uluslararası Hastalıkların ve İlişkili Sağlık Problemlerinin İstatistiksel Sınıflandırılması Rehberi’nin (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) 1993 yılında yayınlanan 10. baskısında da maddelerin zarar verecek şekilde kullanımı (harmful use) ve bağımlılık DSM-IV’dekine benzer şekilde farklı ölçütlerle ifade edilmiştir.

Hastalık modelinin en cazip yanı madde kötüye kullanma ve bağımlı olmayı normal kurallara uyamayan sağlıklı bir davranış bozukluğu olarak tanımlamasıdır. Bu



**Tablo 3. DSM-IV'e Göre Bağımlılık ve Kötüye Kullanma Ölçütleri\*****Madde bağımlılığı ölçütleri\*\***

**A. Aşağıda sıralanan 7 ölçütten en az üçünü son 12 ay içinde yineleyerek tekrar eden bir kişi madde bağımlısıdır.**

1. Kullanılan maddenin keyif verici ve toksik etkilerine belirgin ölçüde tolerans gelişmesi
2. Madde kullanılmadığı zaman yoksunluk krizi belirtileri ortaya çıkması ve belirtilerin ancak madde kullanıldığında veya madde ile çapraz bağımlılık veya tolerans ilişkisi içinde olan başka bir madde kullanıldığında kaybolması.
3. Maddenin abartılı miktarlarda ve abartılı süreler boyunca kullanılması.
4. Madde kullanımını bırakmak için şiddetli bir istek duyulmasına rağmen bırakmaya yönelik başarısız girişimlerin olması.
5. Günlük zamanın büyük bir kısmını madde bulmaya ve temin etmeye harcama (bunun için doktor doktor dolaşma veya madde kullanım partileri veya madde temini için gereksiz uzun seyahatler yapma gibi).
6. Madde kullanımı nedeni ile normal sosyal aktivitelerden ve günlük görevlerden kopma ve bunları önemli ölçüde ihmal etme.
7. Uzun süre kullandığı maddelerden dolayı fiziksel ve psikolojik sorunlar yaşama, buna bağlı olarak sağlığında ciddi bozulmalar olma ve buna rağmen madde kullanımını sürdürme.

İlk iki ölçüt söz konusu değil ancak diğer maddeler geçerli ise fizyolojik bağımlılığın henüz gelişmediği söylenebilir. İlk iki ölçüt söz konusu ise mutlaka fiziksel/fizyolojik bağımlılık vardır.

**Madde kötüye kullanma ölçütleri\*\*\***

**A. Aşağıda sıralanan 4 ölçütten en az birini son 12 ay içinde yineleyerek tekrar eden bir kişi maddeyi kötüye kullanmaktadır.**

1. Okul, ev ve iş gibi sorumluluk gerektiren işlerini ihmal edecek ölçüde yinelenen madde kullanımı (okulda başarısızlık, çocukların ihmali, iş kurallarına uymama vb.).
2. Madde kullanımına bağlı olarak fiziksel zarar görme ihtimalini bile bile madde kullanmak (madde kullanırken otomobil kullanmak veya tehlike yaratabilecek bir iş makinesi veya aleti kullanmak gibi).
3. Madde kullanma veya bulundurma ile ilişkili yasal problemler yaşamak (madde bulundurma veya madde etkisi altında yasa dışı davranışları nedeni ile tutuklanmak gibi).
4. Kullandığı maddenin etkisine bağlı olarak sosyal çevreye adaptasyonda veya başkaları ile iletişimde zorluklar yaşama (eşiyle, iş arkadaşlarıyla veya yaşadığı sosyal çevredeki diğer insanlarla sık sık tartışma, kavgaya girmek, birlikte yaşayamama vb.).
5. Bu semptomlar burada söz konusu madde için madde bağımlılığı ölçütleri ile eşleşmez.

\* Her madde kötüye kullanan madde bağımlısı olmayabilir; ancak her madde bağımlısı mutlaka madde kötüye kullanmaktadır.

\*\* DSM-V'te maddeye aşırma düzeyinde güçlü özlem duyma eklenmiştir.

\*\*\* DSM-V'te kaldırılmıştır.

davranış kalıbı bir hastalık olarak kabul edildiğinde bağımlıların “günahkâr”, “kötü kişi”, “şeytan” vb. gibi betimlemelerle toplumdan soyutlanmasını önlemekte ve tedavi edilmesini öngörmektedir. Hastalık modelinin diğer önemli bir özelliği de bağımlılık yapan maddeye değil bunu kötüye kullanan insanın davranışına odaklı olmasıdır. Bu özelliği ile neden bazı insanların bağımlı olurken bazılarının bağımlı olmadığını da açıklamaya çalışmaktadır. Madde kötüye kullanımının bir hastalık olarak düşünülmesi tedavisi önemli bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım başta Amerika Birleşik Devletleri

olmak üzere bilimde ileri gitmiş birçok ülkede madde bağımlılığının mekanizmasını anlamak ve tedavisi için ilaç ve stratejiler geliştirmek üzere bilimsel projelerin oluşturulmasına ve bilimsel araştırmaların başlamasına da aracılık etmiştir.

### Hastalık Modelinin Zayıf Noktaları

Bu modelin en zayıf noktası hastalığın insanları nasıl bağımlı yaptığını net bir mekanizma ile açıklayamamasıdır. Hastalığın nasıl oluştuğuna dair zaman içinde gelişen birçok yaklaşım ileri sürülmüş ancak bir fikir birliği sağlanamamıştır. Örneğin, ilk zamanlarda alkolizmin sürekli alkol kullanımının vücut dengesini bozarak yarattığı bir besin alerjisi olduğu ileri sürülmüştür. Bu yaklaşım birçok başka maddenin bağımlılık mekanizmasını açıklayamadığı gibi alkolizmin bir besin alerjisi olabileceği fikri bilimsel zeminde ciddi bir geçerlilik kazanmamıştır. Alkolizmin mekanizmasının anlaşılabilmesi nedeniyle onun bir hastalık olarak ele alınamayacağı fikrini ileri sürenler de olmuştur (Maltzman, 1994). Gerçekten de biz aslında diyabet hastalığını açlık kan şekeri gibi biyokimyasal parametrelerde değişiklikleri ölçerek, hipertansiyonu arteriyel kan basıncını ölçerek, bir enfeksiyonu ise özgül bir bakteri veya virüs ile ilişkilendirerek tanımlayıp tedavi edebiliyoruz. Genel veya özgül olarak herhangi bir maddeye yönelik kötüye kullanma anormal davranışının altında yatan nedeni ise bu modelde net bir şekilde tanımlayamıyoruz. Örneğin alkolizm için yapılan tanımlamada alkoliklerin alkolün sürekli kullanımına yönelik davranışlarını kontrol edemedikleri ve bu yüzden hasta oldukları ileri sürülmekte, ancak bu hastalığın neden kaynaklandığı diyabet, hipertansiyon veya enfeksiyonlardaki gibi net bir şekilde açıklanamamaktadır.

Bu nedenlerle kompulsif bir şekilde madde kötüye kullanımı davranışının altında yatan fizyolojik mekanizmalar araştırılmış ve bu araştırmalar sonucunda fiziksel bağımlılık modeli geliştirilmiştir.

### Fiziksel Bağımlılık Modeli

Fiziksel bağımlılık gelişimi kavramı ilk kez 1930'ların başlarında opium veya morfin kullanıcılarının bu maddelere ulaşamadıkları zaman bazı hastalık belirtileri sergilediklerinin fark edilmesiyle gelişmeye başlamıştır. Bu hastalık belirtileri yoksunluk krizi veya yoksunluk sendromu olarak adlandırılmıştır. İlk başlarda yoksunluk krizine opium veya morfinin sürekli kullanılması sonucu vücutta oluşan ototoksinin neden olduğu ileri sürülmüştür. Bahse konu ototoksin bu maddelerin etkilerine ters yönde etkiler ortaya çıkararak bir yoksunluk hastalığına neden oluyordu. Bu belirtileri ancak opium veya benzeri ilaçlar ortadan kaldırılabiliyor ve hastalık belirtilerini hafifletebiliyor, bu da sürekli olarak bu maddeleri bulma ve kullanma arzusu yaratıyordu (Tatum ve Seevers, 1931).

Ancak izleyen dönemlerdeki çalışmalarda böyle bir ototoksinin olmadığı kanıtlandı ve maddeler elde edilemediği zaman ortaya çıkan hastalık tablosuna "yoksunluk sendromu" adı verildi. Buradaki yoksunluk *withdrawal* (çekilme) veya *abstinence* (kaçınma) kelimelerinin karşılığı olarak kullanılmaktadır. Bu etkileri ortadan kaldırmak için kompulsif bir şekilde madde arama ve temin etme arzusu ile birlikte gelişen tablo ise fiziksel veya fizyolojik bağımlılık olarak tanımlanmıştır. Fiziksel bağımlılığın en önemli göstergesi madde alınmadığı zaman ortaya çıkan ve mad-

de alındığında kaybolan yoksunluk belirtileridir. Yoksunluk sendromunun sadece opium ve morfin kullanıcılarında değil, alkol gibi yaygın kullanılan bir başka maddede de gözlenmesi fiziksel bağımlılık kavramının yaygınlaşmasına ve tüm bağımlılık yapan maddeleri kapsayacak şekilde kullanılmasına yol açmıştır.

Bu modelin tanımlanmasını izleyerek tutkunluk /tiryakilik (addiction) ve alışkanlık (habituation) gibi terimler yerine bağımlılık (dependence) terimi kullanılmaya başlanmış ve terminolojiye yerleşmiştir. İlaç alışkanlığı terimi bir ara fiziksel bağımlılık yapmayan ilaç veya maddeler için kullanılmışsa da bugün alışkanlık yerine tiryakilik/tutkunluk ve daha geçerli bir ifade olarak bağımlılık terimi kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü de alışkanlığın bağımlılığı karşılayan bir terim olmadığı konusunda hemfikiridir.

Bir madde veya ilaç için bağımlılık terimi iki önemli durumu ifade eder: (a) Bu madde fiziksel bağımlılık yapmakta ve kullanılmadığı zaman yoksunluk sendromu ortaya çıkmaktadır. (b) İlaç veya madde kompulsif bir şekilde kullanılmakta ve olmadığı zaman temin edilmeye çalışılmaktadır. Fiziksel bağımlılık gelişimi ile birlikte yürüyen bir başka parametre de toleranstır. Maddelerin etkisine tolerans gelişmesi aynı zamanda fiziksel bağımlılığın gelişmekte olduğuna da işaret edebilir. Hızlı tolerans gelişimi maddenin daha yüksek dozlarına maruziyeti desteklediği için fiziksel bağımlılık gelişimini çabuklaştırabilir.

Fiziksel bağımlılık modeli halen geniş ölçüde kabul görmektedir. Bu modelin esas dayanağı olan yoksunluk sendromunun ancak bağımlı olunan madde veya onunla benzer özelliklere sahip başka bir madde ile ortadan kalkması ve yoksunluk sendromunun hastalık ölçütleri içinde kabul edilen şiddetli semptomlarla karakterize, bağımlıya acı veren bir süreç olması bağımlının maddeyi neden kompulsif bir biçimde aradığı, temin ettiği ve zararlı etkilerini bile bile kendine zarar verecek bir şekilde kullandığını da açıklamaktadır. Yoksunluk krizini yaşamak istemeyen bir bağımlının maddeyi temin etme ve kullanmadan başka bir seçeneği yoktur. Buradaki madde arayışı davranışı acı verici etkileri olan yoksunluk krizinden sakınma ile pekiştirildiği için güçlü bir motivasyona sahiptir ve bu yönüyle anormal bir davranıştır. Bu davranış kalıbı öyle güçlü bir motivasyona sahiptir ki bağımlı maddeyi temin etmek için hırsızlık, gasp, fuhuş gibi yasadışı yolları da rahatlıkla kullanır. Bağımlıların bu özellikleri ve davranış kalıpları televizyon programları ve filmlerinde sıkça işlenir.

Tek başına değerlendirildiğinde, fiziksel bağımlılık modeli bağımlılar arasında ve bağımlılar ile bağımlı olmayanlar arasında gözlenen bireysel farklılıkları hastalık modeli kadar iyi açıklayamaz. Bununla beraber, her iki modelin birbiri ile çelişen tarafları olmadığı gibi bağımlılığı açıklarken her iki model birlikte de kullanılabilir. Buna göre madde bağımlılığı bir kişinin bir maddeye fiziksel bağımlılık geliştirme hızındaki olumsuz bir değişiklik ile ilişkili olabilir veya hastalık (bağımlılık) bir kişinin bağımlılık yapan maddelere veya yoksunluk sendromuna duyarlılığını değiştirebilir. Böylece hastalık bir kişiyi yoksunluk sendromu geliştirmeye daha yatkın ve hassas hale getirebilir.

Fiziksel bağımlılık modelinin önemli bir avantajı hastalık modelinden daha genel bir kapsama sahip olması ve bağımlılığa neden olabilen herhangi bir ilaçla ilişkilendirilebilmesidir. Bu model opiyat, alkol ve barbitüratlar gibi kullanılmadıkları zaman şiddetli yoksunluk semptomların ortaya çıkan maddelere bağımlı olmayı çok iyi açıklamaktadır. Bununla beraber kötüye kullanılan dozlarında hızlı bir fiziksel bağımlılık



geliştirmeyen ve şiddetli yoksunluk semptomları oluşturmeyen maddelerle ilişkili bağımlılığın tanımlanmasında bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır. Tatum ve Seevers (1931) bu nedenle fiziksel bağımlılığın yanı sıra “pisişik bağımlık” tanımını yapmıştır. Bu terim daha sonraları literatüre psikolojik bağımlılık olarak yerleşmiştir.

### Psikolojik Bağımlılık Modeli

Kısaca bağımlılık yapan bir maddeye aşerme düzeyinde şiddetli bir özlem duyma şeklinde ortaya çıkan yoksunluk fiziksel değil, psikolojik bağımlılık olarak tanımlanmaktadır. Burada da bir yoksunluk krizi söz konusudur, ancak bu yoksunluk morfin, alkol ve barbitüratlarda gözlenen santral ve periferik semptomlar sergilemez. Bu yoksunluk krizinin semptomu aşerme düzeyinde şiddetli bir madde özlemi ve onu elde etme arzusudur. Psikolojik bağımlılık geliştirenlerde beyin madde olmaksızın normal fonksiyonunu sergileyemez ve onu elde etmeye yönelik şiddetli bir özlem oluşturur.

Psikolojik bağımlılık psikoaktif maddelerin kontrolsüz kullanımını tanımlamak amacıyla, 1987 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği’nin DSM-III’ünde de yer almıştır. Birçok yazar da psikolojik bağımlılığı madde kötüye kullanımı olan ancak yoksunluk sendromu göstermeyen olgular için kullanır. Bununla beraber, psikolojik bağımlılık kavramı birçok sorunlu nokta içermektedir. Sadece aşırı madde kullanan ancak yoksunluk sendromu geliştirmeyen bağımlılık veya bağımlıya işaret edebilir. Aşerme düzeyinde madde arayışı davranışı gelişmesi yoksunluk sendromundan tamamen ayrı tutulamaz. Aynı yoksunluk sendromundan sakınmada olduğu gibi bu güçlü arzuyu tatmin etmek için de kişiler birçok yasa dışı kontrolsüz davranış sergileyebilirler. Öte yandan psikolojik bağımlılık terimi özellikle halk arasında daha hafif ve sorun yaratmayan bir bağımlılık olarak anlaşılmaktadır. Örneğin, esrarın fiziksel değil psikolojik bağımlılık yaptığı, hatta sigaradan bile zararsız olduğu şeklinde şehir efsaneleri üretilmekte ve madde kötüye kullanan alt kültürlerde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu tür söylemler madde deneme kararsızlığı içinde olan gençlerin ekstazi, esrar ve kokain gibi bazı maddeleri daha kolay ve çekinmeden denemelerine neden olabilmektedir. Psikolojik bağımlılık yine halk arasında yaygınlaştırılan algıya göre irade gücü ile bırakılabilecek bir bağımlılık türü olarak kabul edilmektedir. Bu yanlış inanışlar maddelerin zararlı ve daha az zararlı gibi kategoriler şeklinde algılanmasına ve daha az zararlı kategoride yer alanların daha kolay denenmesine neden olmaktadır. Son yıllarda uyarıcıların kötüye kullanımındaki artışın altında psikolojik bağımlılık teriminin yanlış kullanılması veya anlaşılmasının da önemli bir payı olabilir. Bu nedenlerle psikolojik bağımlılık terimi madde bağımlılığında tek başına bir model olarak kabul edilmediği sadece fiziksel bağımlılık modelinin yoksunluk sendromu ile eşleştiremediği bazı bağımlılık türlerini açıklamasına yardımcı olarak kullanılmıştır.

### Pozitif Pekiştiri Modeli

Fiziksel bağımlılık modelinin de zaman içinde birçok tartışmalı noktası ortaya çıkmıştır. Daha önce de belirttiği üzere kokain gibi oldukça kompulsif bir şekilde kötüye kullanılan bazı maddelerin morfin ve alkol gibi şiddetli yoksunluk belirtileri oluşturmaması bu tip maddelere gelişen bağımlılığın açıklanmasında güçlük yaratmıştır. Öte



yandan güçlü fiziksel bağımlılık geliştirdiği bilinen eroinin gerek bazı insanlarda gerekse bazı deney hayvanlarında fiziksel bağımlılık oluşturmadığı, ancak kompulsif biçimde kullanıcıların bu maddeyi kullanmaya devam ettiği gözlenmiştir. Bazı fiziksel bağımlılık oluşturan maddelerin sayısı az da olsa bazı bireylerde ani olarak kesildiklerinde yoksunluk sendromu ortaya çıkarmaması veya bu bireylerde yoksunluğun oldukça hafif seyretmesi de bu modelin başka bir tartışmalı yanıdır (McKim, 2000). Bu tür olgular için psikolojik bağımlılık teriminin yetersiz kalması bilim insanlarını bağımlılığın oluş mekanizması ile ilişkili olarak yeni arayışlara yöneltmiş ve bağımlılığın mekanizmasını açıklamak için pozitif pekiştiri modeli ortaya konulmuştur.

Deney hayvanlarında kendine ilaç verme (drug self-administration) yönteminin geliştirilmesi ve bağımlılık araştırmalarında kullanılması pozitif pekiştiri modelinin gelişmesine önemli bir katkı sağlamıştır. Deney hayvanlarında belli tip bağımlılık modellerinin geliştirilmesi madde bağımlılığı ile ilişkili araştırma ve geliştirme faaliyetlerine kuşkusuz çok önemli bir katkı sağlamıştır. Bu modellerle ilişkili ayrıntılı bilgi kitabın ilgili bölümünde yer almaktadır (bakınız Bölüm III). Burada pozitif pekiştirideki önemi nedeni ile kısaca kendine ilaç verme modelinden söz edilecektir. Modelin esası deney hayvanının jügüler venine yerleştirilen bir katater vasıtası ile bir pedala bastığı zaman belli bir doz etken madde (ilaç veya bağımlılık yapan madde) içeren bir solüsyonu alması esasına dayanır. Bu model ilk olarak, deney hayvanlarında insandakine benzer şekilde kendi özgür iradeleri ile kendilerine istedikleri doz ve sıklıkta madde vermesini sağlayacak bir düzenek kurma çalışmaları sırasında geliştirilmiştir. Bu sistem iki pedallı da olabilir. Deney hayvanı bir pedala bastığında serum fizyolojik, diğer pedaldan ise ilaç veya madde alabilir. Böyle bir sistemde deney hayvanlarının morfin, etanol, kokain, amfetamin ve nikotin gibi bağımlılık yapıcı maddeleri pedala sık sık basarak kendilerine enjekte ettikleri gözlenmiştir.

Pozitif pekiştiri ilk bakışta birçok kimse tarafından keyif, öfori veya kendini iyi hissettiren pozitif bir etki ile ilişkili gibi anlaşılır. Buna göre pozitif pekiştirici bir uyarıya sahip olan bir durum, madde veya ilaç deney hayvanı veya insana kendini keyifli ve iyi hissettirir. Bu yaklaşım kısmen doğrudur. Pozitif pekiştiricilerin bir kısmı kendini iyi hissettirici etkilere sahiptir. Bununla beraber, bazı çalışmalarda eğitim döneminde deney hayvanına uygulanan elektrik şoku da pozitif pekiştirici olabilir (Kelleher ve Morse, 1964), fakat kendini iyi hissettirmez. Pozitif pekiştiri sadece keyif verici bir etkinin deneyimlenmesi olarak anlamak ve ifade etmek hatalıdır. Pozitif pekiştiri daha doğru bir ifade ile “herhangi bir davranışın yapılış sıklığını artıran bir stimulus” olarak tanımlayabiliriz. Pozitif pekiştiri bu bölümün ilerleyen bölümlerinde değinileceği gibi beynin motor ve öğrenme-bellek gibi fonksiyonlarını da kapsayan karmaşık bir döngü içinde gerçekleşir. Pozitif pekiştirinin aksine bir davranışın yapılma sıklığını azaltan stimuluslar da söz konusudur ve bunlar negatif pekiştirici adını alır.

### **Pozitif Pekiştiriciler Olarak Bağımlılık Yapan Maddeler**

Eğer bir madde pozitif pekiştirici etkiye sahip ise ve bu madde deney hayvanı tarafından bir pedala basılarak kendine enjekte edilebiliyorsa, deney hayvanının pedala basış sayısı ve sıklığındaki artış basitçe aldığı maddenin pozitif pekiştirici bir stimulus oluşturduğuna işaret edebilir. Bu yaklaşım 1968 yılında Pickens ve Thompson tarafından sıçanlarda kokainin etkileri üzerinden test edildi. Sıçanların jügüler veninine bir kata-

ter yerleştirilerek kataterin ucu içinde kokain solüsyonu bulunan bir infüzyon pompasına bağlandı. Daha sonra sıçan iki pedalı ve bir stimulus ışığı olan küçük bir kabine yerleştirildi. Geçici bir süre kabinde tutulan sıçanların su ve yem almalarına izin verildi. Sabah saat 09:00'dan gece saat 23:00'e kadar kabinde tutulan sıçanlar bu süre içinde iki pedaldan birine basmaları halinde jügüler ven yoluyla 0.5 mg/kg kokain alıyordu. Diğer pedalla basmaları halinde ise herhangi bir ilaç alamıyorlardı. Bu yöntemle birkaç gün içinde sıçanlar her bir saatte 8-12 kokain infüzyonu alacak şekilde pedala basmayı ve kendilerine kokain enjekte etmeyi öğrenmişlerdi. Sonuçta sıçanlar bastıkları zaman kokain aldıkları pedalı keşfetmişler ve ona diğer pedaldan çok daha fazla sayıda basmışlardı. Araştırmacılar kokain alınan ve etkisiz olan pedalların yerini değiştirmeleri de kısa süreli bir araştırmadan sonra sıçanlar tarafından yine öğreniliyor ve sonuçta kokain veren pedala basılıyordu. Bu sistem açıkça kokain vermeye yarayan pedala sürekli basılarak kokain alındığını ve kokainin etkilerinin pozitif pekiştirici özelliği olduğunu gösteriyordu (Pickens ve Thompson, 1968). Burada pozitif pekiştiriye işaret eden hareket kokainin alınabildiği pedala sürekli olarak basılmasıdır. Bu çalışmada eğer kokain tamamen kaldırılır ve yerine serum fizyolojik verilirse pedala basma davranışının giderek azalarak zaman içinde tamamen kaybolduğu da gözlenmiştir.

Daha sonra bu yöntem kullanılarak birçok maddenin ve ilacın pozitif pekiştirici bir stimulus oluşturup oluşturmadığı test edilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda barbitüratlar, benzodiazepinler, psikomotor stimulanlar (amfetamin, kokain vb.), opiyatlar, LSD gibi halüsinojenler, etanol, kafein ve nikotin gibi bağımlılık yapan birçok maddenin deney hayvanlarında kendine verme (self-administration) özelliği olduğu, yani pozitif pekiştirici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (McKim, 2000).

### **Başka Yollar ile Maddeleri Kendine Uygulama**

Deney hayvanlarında ilaç veya maddeleri enjeksiyon yoluyla kendilerine verebilmeleri için farklı teknikler de kullanılmıştır. Bunlar arasında doğrudan yemek borusundan geçerek mideye yerleştirilen bir kanül aracılığıyla gerçekleştirilen intragastrik uygulama, beyin spesifik bir noktasına yerleştirilen bir kanül aracılığıyla çok küçük dozlarda ilacın doğrudan beyne verilmesini sağlayan intrakranial uygulama ve bir kanül yoluyla doğrudan beyin ventrikülleri içine madde verilmesini sağlayan intraventriküler uygulama sayılabilir.

İlaç veya maddeler enjeksiyon dışında başka yöntemlerle de alınabilir. Bunlar arasında en sık kullanılan yöntemler inhalasyon yolu ve oral yoldur. Inhalasyon yolu ile alınan ilaçlar akciğerlerden süratle sistemik dolaşıma geçerek etkilerini gösterirler. Deney hayvanlarının oral yoldan kendi istediği kadar ilaç veya madde almalarına izin veren yöntemler de mevcuttur. Bu yöntemlerden biri olan sıvı diyet tekniği ile alkol verme daha çok deney hayvanlarında alkolün etkilerini ve alkol bağımlılığını araştırmak için sık kullanılan bir yöntemdir (Uzbay ve Bizarro, 2010).

### **Tiksinti Verici/Hoşa Gitmeyen (Aversive) Stimulus Oluşturma ve İlaçlar**

Bazı ilaç ve maddeler kendine verme yolu ile alındığında kendini iyi hissettiren pozitif pekiştirici etki yerine hoşa gitmeyen özellikleri olan etkiler de oluşturabilirler. Deney hayvanları bu etkileri kısa sürede öğrenerek böyle etkilere sahip olan maddelerin alınmasını durdururlar, yani bu tip maddeleri kendilerine vermezler. Bu tip etki oluşturu-

ran ilaç dışındaki uyarılara deney hayvanlarına eğitim sırasında uygulanan elektrikli ayak şokunu örnek verebiliriz. İlaç veya maddelerin hoşla gitmeyen etkileri olup olmadığını test etmek için de pozitif pekiştirici etkiyi test etmekte kullanılan düzenekler kullanılır. Deney hayvanı hoşla gitmeyen etki oluşturan ilaçları almaz. Bu tip ilaç veya maddeler arasında LSD gibi halüsinojenler, klorpromazin gibi antipsikotik ilaçlar ve imipramin gibi antidepresanlar sayılabilir (McKim, 2000).

## Pozitif Pekiştiri Modelinin Problemli Noktaları

### *Pozitif Pekiştiri Paradoksu*

Bağımlılığı pozitif pekiştiriye kullanarak açıklamaktaki en önemli sorunlardan biri, pozitif pekiştirici etkiye sahip bazı maddeleri kullanmanın sonuçlarının acı verici, organizmayı hastalandıran ve kullanılmamasını gerektirecek ölçüde sağlığını bozacak etkiler oluşturmalarıdır. Örneğin, maymunların kokain ve amfetamini kendilerine vermelerine belli bir süre izin verilmesi halinde, zamanla beslenme ve uyku gibi temel ihtiyaçları uzun süreli olarak ihmal etmeye başladıkları gözlenmiştir. Sonuçta alınan madde vücut sağlığını bozan bir etken olarak görev yapmakta ve denek aşırı şekilde madde kendine uygulamaya bağlı olarak aşırı dozdan veya maddenin neden olabileceği ani beyin kanaması gibi nedenlerden dolayı hayatını kaybedilmektedir. Bu insanlara kokain ve amfetamin gibi maddeleri kullanmanın ekonomik ve fiziksel açıdan yıkıcı etkileri olduğunu göstermektedir. Birçok insan tarafından kokainin böyle etkileri olduğu iyi bilinir. Hatta bu etkileri çok iyi bilen hekim, eczacı gibi sağlık profesyonelleri tarafından da bu madde kötüye kullanılmaktadır. Burada kokainin zararlı bazı etkilerinin olduğu gerçeği pozitif pekiştiriye ters bir motivasyon kaynağıdır ve buna rağmen deneklerde kokain kendine uygulama davranışının sıklığının artması açıklanması güç bir paradoks oluşturmaktadır. Bağımlıların kendileri de sık sık kokain gibi ilaçları belli bir süre kullandıktan sonra hoşlanmadıkları ve keyiften çok sıkıntı çektikleri bir süreç yaşadıklarını, bu süreçte maddeyi bırakmak veya ondan uzaklaşmak istediklerini ifade etmektedirler. Madde kullanıcıları bu süreçte sıklıkla tedavi için hekimlere veya kliniklere başvurumaktadırlar. Bir madde nasıl hem bir kişinin onu kullanmasını teşvik edecek ve sürdüreceği ölçüde pozitif pekiştirici ve aynı anda aynı kişinin onu bırakmak istemesini teşvik edecek ölçüde hoşla gitmeyen (aversif) etkiler oluşturabilir? Harvard Üniversitesi'nden Dr. Gene Heyman da yazdığı bir makalede *"eğer bağımlılık yapan bir maddeyi kullanma pozitif pekiştiriye denk ise, neden kullanıcılar onu bırakmak istiyor?"* sorusunu sormuştur (Heyman, 1996).

Böyle bir paradoks sadece ilaç veya maddelere özgül değildir ve pozitif pekiştirici özelliğe sahip başka olaylar veya nesneler de söz konusudur. Yiyecek gibi daha klasik pekiştiriciler de insanlarda zarara neden olabilir. Aşırı yiyen insanlarda obezite sorunu olduğunu, buna bağlı olarak fiziksel hareketlerde yavaşlama ve yaşam konforunda azalma, kalp damar hastalıkları, diyabet ve kanser gibi hastalıkların ortaya çıkması ve ayrıca aşırı yemenin toplumun genelinde eleştirilen ve kabul görmeyen bir davranış olduğunu biliyoruz. Seksüel aktivite de pozitif pekiştirici bir uyarıya sahiptir. Bununla beraber, burada da seksüel temas ile geçebilen hastalıklar ve istenmeyen gebelik gibi hoşla gitmeyen (aversif) motivasyon unsurları söz konusudur. Gerçekte, ilaç veya bağımlılık yapan maddeleri de kapsayan birçok pozitif pekiştirici bunları kullanan kişileri tedavi



olmaya ve onları kullanmayı bırakmaya motive eden negatif zararlı etkilere de sahiptir. Burada sorulacak soru şudur: Cörünüşe göre pozitif pekiştirmeyi kapsayan bu aşırı ve zarar verici davranış pozitif pekiştirmeyi hakkındaki standart bilgilerimizle açıklanabilir mi?

Pozitif pekiştirici etkinin maddenin zararlı etkileri bilinmesine rağmen devam etmesi pozitif pekiştirmenin maddeyi aldıktan hemen sonra ortaya çıkmış olması ve zararlı etkilerin çok daha geç oluşması ile açıklanabilir. Operant koşullamanın iyi bilinen bir prensibi “eğer bir sonuç (ortaya çıkan etki) gecikmişse onun davranışı kontrol etme yetisi azalır” şeklindedir. Örneğin, kişi alkol almasını izleyen dakikalar içinde keyif duyumsuyor ve alkolün “akşamdan kalma” olarak adlandırılabilen artık etkileri ancak uzun saatler sonra ortaya çıkıyorsa, kişide artık etkilerden daha çok keyif verici etkiler anımsanacak ve kişi yeniden alkolü deneyecektir. Burada zararlı ve istenmeyen etkilerin daha geç oluşması madde alımını sürdürme davranışı üzerinde bir kontrol sağlayamadığı gibi keyif verici etkinin hemen duyumsanması sürekli madde alımını teşvik edici yönde etki oluşturmaktadır.

### Döngüsellik (circularity)

Pozitif pekiştirmeyi modeli ile karşımıza çıkan diğer bir problem madde kullanımına döngüsel bir tanımlama getirmesidir. Eğer biz bir maddenin bir davranışı artırdığından dolayı pozitif pekiştirici olduğunu söylüyorsak, daha sonra bir maddenin pozitif pekiştirici olduğunu söyleyerek madde kullanımını açıklayamıyoruz. Bu ikilemden bir çıkış yolu pozitif pekiştirmenin davranıştan başka bir terim ile açıklanması olabilir. Çünkü yukarıda da açıkladığımız gibi bağımlılık yapan maddelerin neden olduğu etkiler her zaman davranışı teşvik edecek yönde olumlu etkiler olmamaktadır. Bunların yıkıcı ve istenmeyen etkileri de vardır. Yani pozitif pekiştiriciler her zaman zevk verici veya hoş a gıdici bir şey olmak zorunda değildir. Öte yandan zevk veya haz subjektif bir durumdur ve bilimsel bir kavram olarak tanımlanması güçtür. Buna rağmen, pekiştirmenin daha kabul edilebilir açıklamaları vardır.

Bu ikilemden iki yolla kaçınabiliriz. Yapılan araştırmalar pozitif pekiştirmeyi üzerinde uzlaşmak adına bize bir şeyler söylüyor. Bir ilacın pozitif pekiştirici olduğunu söylediğimiz zaman birçok başka durumdan daha belirgin olarak biz bu ilacın belli bir davranışı artırdığını ya da teşvik ettiğini biliyoruz. Bunun anlamı, bizim bu davranışı kontrol edecek ilaçları öngörmemize ve anlamamıza yardımcı olacak pozitif pekiştiriciler için hâlihazırda kabul gören ve tanımlanmış prensipleri kullanabileceğimizdir. Bu noktada eğer belli bir ilaç veya madde kendisinin alınmasını teşvik eden bir davranış oluştuyorsa pozitif pekiştirici olarak kabul edilebilir.

İkinci olarak, son zamanlarda yapılan araştırmalarla beyinde pozitif pekiştirmeyi ilişkili bölgeler ve beyin devrelerinin somut bir biçimde ortaya konmuş olmasıdır. Motivasyon ve pozitif pekiştirmeyi ilişkili beyin devrelerinin ve bunların çalışma prensiplerinin anlaşılması pozitif pekiştirmeyi fenomeninin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamaktadır.

### Madde Bağımlılığında Nöroplastisite Hipotezi ve Modeli

Nöroplastisite ya da beyin esnekliği kavramı günümüzde giderek önem kazanan yeni bir yaklaşım gibi sunulsa da ilk ortaya atılışı ve gelişimi 20. yüzyılın ilk ve ikin-

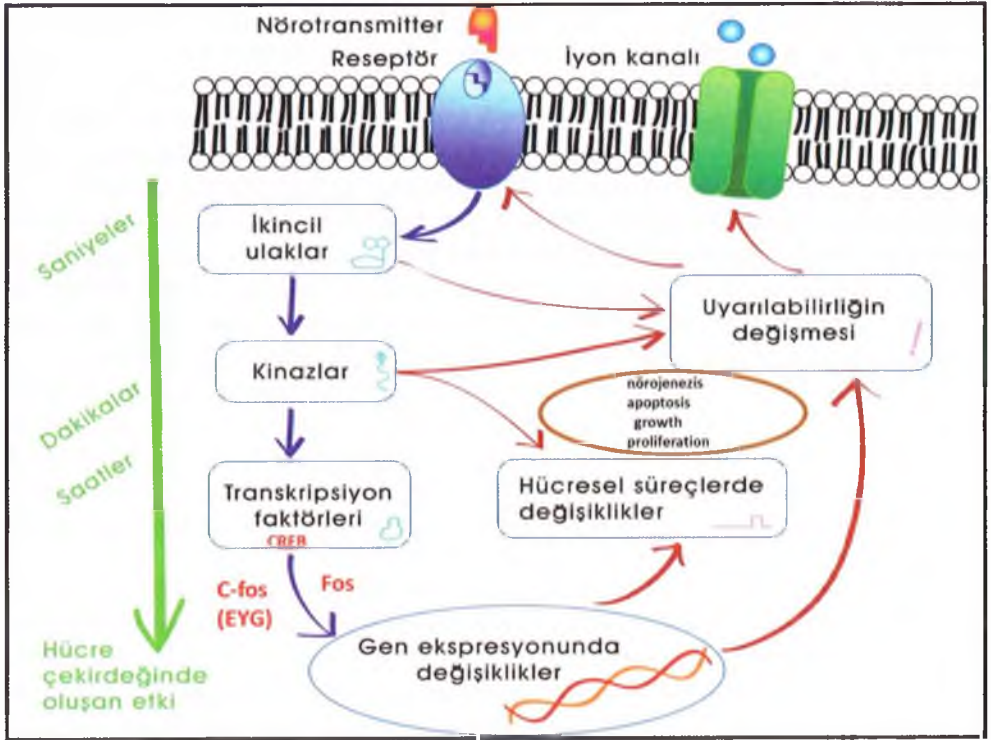


ci çeyreğinde gerçekleşmiştir. 1906 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü İtalyan Camillio Golgi ile paylaşan İspanyol nörobilimci Santiago Ramon Y Cajal 1928 yılında yazdığı kitabında *"Merkezi sinir sisteminin anatomik, fizyolojik, genetik ve metabolik temel birimi tek bir nörondur ve nöronlar kendi aralarında sinapslar üzerinden iletişim kurmaktadır"* diyordu (Cajal, 1928). Cajal aynı zamanda yaş ilerledikçe ortaya çıkan demansın sinaptik bağlantılar arasındaki iletişimin yetersizliğine neden olan bir patolojiden kaynaklanabileceğini de ilk ifade eden bilim insanıdır. Cajal nöronların duruma göre kendi aralarında bağlantılar kurabildiğini ve iletişim içinde olduğunu da düşünüyordu. Cajal'ın fikirlerinden beslenen Kanadalı psikolog Donald Hebb 1949 yılında yayınladığı *The Organization of Behavior* (Davranışın Organizasyonu) isimli kitabında daha sonradan *"Hebbian Teori"* olarak kabul görecektir olan önemli saptamalarda bulunmuştur. Hebb'e göre yeni şeyler öğrenerek beynimizi değiştirebiliriz ve bu değişiklik nöronal düzeyde oluşmaktadır. Beyin, sinaptik düzeyde değiştirdiği bağlantılarla kendini sürekli olarak yeniden modelleyebilmektedir. Nitekim Hebbian Teori, sinaptik plastisite, nöroplastisite veya beyin plastisitesi kavramının temelini oluşturmuştur. Bugün öğrenme başta olmak üzere beynin dinamik işlevlerini kendi esnekliğine yani nöroplastisine borçlu olduğunu biliyoruz.

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. Nöroplastisite gelen uyarının niteliğine göre beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu ağların yapısal özellikleri ve 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 (Uzbay, 2005; 2011).

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 (nörogenesis, apoptosis, 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 (McEwen ve Chattarji, 2004; Reagan ve ark., 2007) alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin şiddetini hafifletici etkisi (Uzbay ve ark., 2006a) bu görüşü destekler niteliktedir. Ancak tianeptinin yakın tarihlerde bağımlılık yapma potansiyeli nedeni ile kontrollü reçeteye alınması buradaki etkilerinin tedaviden çok yerine geçme şeklinde olabileceğini düşündürmektedir.

Bağımlılık yapan maddeler ilgili bölümlerinde ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi kronik olarak kullanıldığında sadece böbrekler, karaciğer ve akciğerler gibi itrah (atım) organlarında birikerek hasar oluşturmazlar, asıl hasarı beyinde yaparlar. Kronik madde kullanımı nöronların sadece program dışı ölümüne ve beyin içinde duyu ve düşünceyi yöneten belli bölgeler arasındaki sinir bağlantılarını da hasara uğrattırır. Legal bir madde olarak tüketilen alkolün deney hayvanlarında 15 gün süre gibi nispeten kısa süreli kronik tüketiminin bile hipokampusta anlamlı nöron kayıplarına neden olduğu gösterilmiştir (Yılmaz ve ark., 2014). Bu tür nöron kayıpları ve sinaptik yetersizlikler

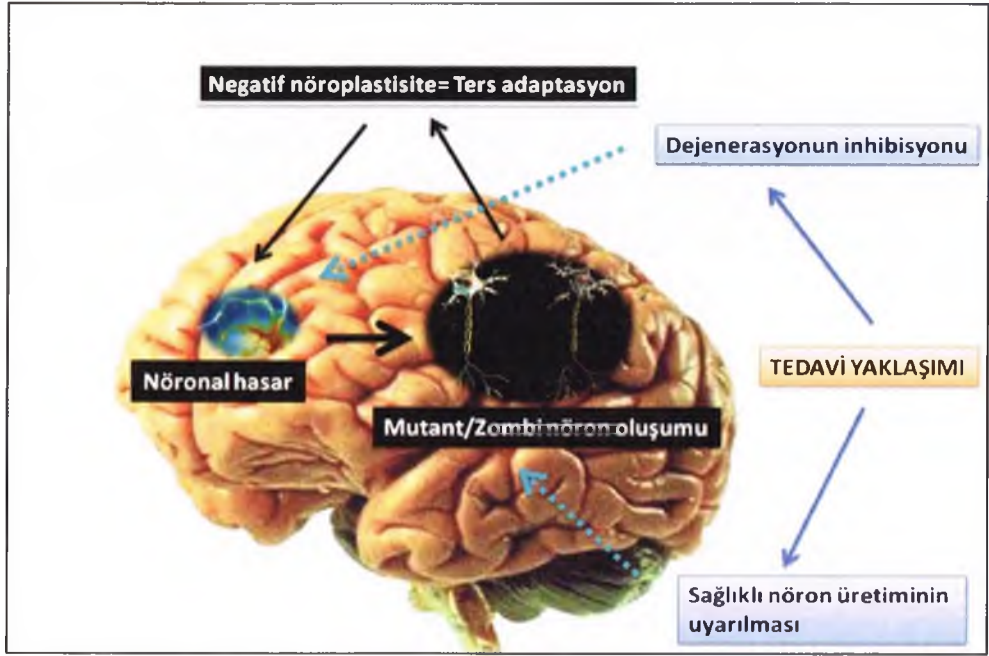


**Şekil 18.** Nöronlar arası sinyal iletim elemanları ve sinyal iletim süreci (Uzbay, 2007).

madde bağımlılığında zamanla ortaya çıkan ciddi davranışsal bozuklukların, nörolojik hastalıkların ve yoksunluk krizi sırasındaki bazı belirtilerin de nedenidir.

Günümüzde bilim insanları radikal bir şekilde tedavi edilemeyen şizofreni, Alzheimer, otizm ve Parkinson hastalığı gibi beyin kökenli hastalıkları anlamaya çalışırken beynin kendi dinamik yapısı ve esnekliği içinde düşünerek daha etkili tedaviler üretmeye çalışmaktadırlar. Son yıllarda depresyon da dahil olmak üzere tanı ve tedavi odaklı bakış açısı sadece belli bir reseptör, gen veya enzim sisteminden ziyade sisteme daha bütüncül bakmaya ve olayı daha bütüncül görmeye odaklanmaya başladı. Beyin çevresel ve içeriden gelen uyarı bombardımına karşı kendi içinde gerekli değişiklikleri ve tadilatları yaparak adapte olur. Adapte olmadığı anda sorun var demektir ve birçok hastalık belirtisi ortaya çıkar. Bazen de dışarıdan veya içeriden gelen uyarıya ters bir adaptasyon veya yetersiz adaptasyon söz konusudur. Bu durumda ortaya çıkan tablo yine hastalık belirtisidir.

Tam olarak ne demek istiyorum? Daha önce de belirttiğimiz gibi beyinde yaklaşık olarak 100 milyar nöron bulunur. Nöronlar arasında sürekli bir iletişim söz konusudur ve bu daha önceden sentezlenerek vezikül adı verilen keseciklerde depolan ve "sinaps" denilen iki sinir arasındaki bağlantı noktasına salıverilen kimyasallar aracılığı ile yürütülür. Sinaps bir nöronun aksonu, dendriti veya gövdesi (presinaptik bölge) ile diğer sinirin aynı bölgeleri arasında (post sinaptik bölge) tesis edilen ve bu iki nöron arasında yer alan ve sinaptik aralık veya yarık da denilen, Ångström derece (santimetrenin 100 milyonda biri, 0.1 nanometre veya 100 pikometre) ile ifade edilebilen boşluğun birlikte



**Şekil 19.** Önemli beyin hastalıklarında nöronal hasar veya sağlıklı nöron oluşumu sağlıklı veya olması gerektiği gibi sinaptik bağlantılar kurulamamasına neden olur. Madde bağımlılığında sözü edilen ters adaptasyondan da bu mekanizma sorumlu olabilir. Tedavi için hem nöron dejenerasyonunun engellenmesi hem de sağlıklı nöron üretilebilmesi gereklidir.

oluşturduğu yapıdır. Her nöron saniyede 100 defaya varabilen bir hızla diğer nöronlara elektrik sinyalleri gönderir ve bunlar veziküllerdeki beyin kimyasallarının salıverilmesine neden olur. Beyinde başta monoaminler olmak üzere her birinin işlevi ve sorumluluğu farkı olan birçok kimyasal vardır. Bunlara yenileri de eklenmektedir.

Beynin işlevselliği açısından belki de en önemli birimi nöronların birbirleri ile iletişim kurma noktası olan sinapstır. Beyindeki 100 milyar nöron birbirleri ile sayısız sinaps kombinasyonları oluşturma yeteneğine sahiptir. Tek bir nöron, komşu nöronlarla yaklaşık olarak 10.000 değişik bağlantı kurabilir. Öyle ki, beyin bir kum tanesi kadar parçasında yaklaşık bir milyar sinaps bulunabilir. Ya da başka bir ifade ile beyin dokusunun tek bir santimetre küpünde, Samanyolu'ndaki yıldızların sayısı kadar sinaptik bağlantı bulunduğunu söyleyebiliriz. Beyindeki sinaps sayısı sabit değil, değişken ve dinamiktir. Beyin duruma ve ihtiyaca göre yeni sinapslar oluşturabilir, mevcut sinapsları devre dışı bırakabilir veya mevcut sinapsların aktivitesinde değişiklikler oluşturabilir. Duyguların oluşması, yorumlanması, kararlar alınması, duygu ve düşüncelerin davranışlara yansması, zihin, zeka kısaca beyin kökenli tüm işlevler sağlıklı sinapsların kurulması ve birbiri ile iletişim kurması ile mümkündür. Sinaps olmaksızın işlevsel anlamda nöronlar tek başlarına bir anlam ifade etmezler.

İki nöron arasında sinapslar üzerinden iletişim "sinyal transdüksiyon kaskadı" dediğimiz bir sistem içerisinde gerçekleşir. Bu sisteme veziküllerden salıverilen nörokimyasalın kendisi, sinaptik aralığı geçtikten sonra bağlandığı reseptör, bu reseptöre bağlı G proteinleri, cAMP ve cGMP gibi ikincil ulaklar, ikinci nöronun hücre içinde yer alan kinazlar, cFos gibi erken yanıt genleri ve CREB (cAMP yanıt verici element bağlayan protein) gibi transkripsiyon faktörleri dahildir (Şekil 18).



Tüm sistem üzerinde sinyal bir bayrak yarışındakine benzer şekilde elemandan elemana iletilerek ikinci nöronun çekirdeğinde gen ekspresyonu sonucunda tamamlanan olaylar dizgesi kısaca sinaptik plastisite olarak yorumlayabileceğimiz durumu oluşturur. Süreç sonunda çekirdekte yapılan yoruma göre yeni nöronların oluşması (nörojenezis) veya nöron ölümü (apoptozis), yeni sinapsların oluşması veya var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi, postsinaptik sinyal transdüksiyon sistemlerinde iletimin yeniden düzenlenmesi ve nihayet hücre çekirdeğinde transkripsiyon faktörlerinin katılımıyla sinyalin yorumlanması veya yeni bir DNA'nın oluşturulması söz konusu olabilir. Yeni oluşan nöron bazen sağlıklı değil mutant ya da terörist bir nöron da olabilir (Şekil 19). Bu tür nöronların oluşturduğu sinapslar da sağlıklı olmayacak veya normal işleyişten sapmaya neden olacaktır. Sağlıklı sinaps kuramayan ve iç veya dış strese yeterince adapte olamayan, yani sinaptik plastisiteyi yönetemeyen ya da mutant / terörist nöron üreten beyin hastalanır.

Bağımlılık yapan maddeler kullanım süresine, kişinin yatkınlığına ve bu yatkınlığı etkileyen çevresel faktörlerin katkısına göre bahse konu nöronlar arası sinyal iletim sisteminin bir veya birden fazla elemanını etkileyerek doğrudan hücre ölümüne, gereksiz ve hatalı nöron üretimine veya hatalı sinaptik bağlantılara neden olabilirler. Maddeye şiddetle aşerme ve madde alınmadığında ortaya çıkan ve kişiyi madde alımına mecbur bırakan yoksunluk krizi böyle bir hatalı veya ters adaptasyonun bir sonucu olabilir. Yine bu ters adaptasyon dürtüsel limbik sistem ile iradi frontal korteks arasında insan sağlığı lehine olan karar verme ve yorum yapma süreçlerini düzenleyen sinir ağlarının ve sinaptik bağlantıların bozulması veya olması gerektiği gibi olmaması ile sonuçlanabilir.

Bu yaklaşım madde bağımlılığının karmaşık ve çok faktörlü mekanizmasını daha kolay anlamamıza yardımcı olmaktadır. Ayrıca şizofreni ve Alzheimer gibi başka önemli beyin hastalıklarında olduğu gibi (Iqbal ve Grundke-Iqbal, 2011) madde bağımlılığının tedavisinde de daha radikal yaklaşımlar geliştirilmesine de yol açabilir. Eğer madde bağımlılığı beyin esnekliğinin tersine adaptasyon şeklinde çalışması ile ilişkili ise bu ters adaptasyonu tekrar eski haline döndürebilecek bir aşı veya tedavi yaklaşımı ile hastalık daha etkili veya kökten bir tedaviye kavuşabilir. Bu nedenle bu tip beyin hastalıkları için aşı ve ilaç geliştirme çalışmalarında bilim insanları dikkatini daha çok Şekil 19'da ifade edilen hasarlı nöronu onarabilecek, yeni ve sağlıklı nöron üretebilecek ve olasılıkla maddenin toksik etkileri sonucu bozulmuş veya hatalı hale gelmiş olan hücre çekirdeğindeki gen ifadesini (ekspresyon) yeniden eski haline döndürebilecek stratejiler geliştirmeye vermişlerdir. Bu tip çalışmalar madde bağımlılığının radikal tedavisi veya önlenmesi için geleceğe yönelik olarak umut vermektedir.

## İNSANLARDA VE DENEY HAYVANLARINDA KENDİNE MADDE VERME

Madde alma davranışı gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarda ayrıntılı bir şekilde araştırılmış ve bu konuda yüzlerce makale yayınlanmıştır. Bu konuda deney hayvanları ile ilişkili bilgilerimiz insanlara göre çok daha fazla ve ayrıntılıdır. Bazı yöntemlerin deney hayvanlarında başarı ile kullanılması ve bu çalışmalardan değerli

veriler elde edilmesi bazı bilim insanlarını bu yöntemleri insanlara da adapte ederek çalışmalar yapmaya yönlendirmiştir. Bu yaklaşımın öncüleri Massachusetts'deki McLean Hastanesi'nden Nancy Mello ve Jack Mendelson olmuştur. Bu araştırmacılar yaptıkları öncül bir çalışmada hastanede bulunan ve böylece tutarlı bir medikal denetim altında bulunması kolay olan maaşlı gönüllüleri denek olarak kullanmışlardı. Bu çalışmaya sadece bir madde kullanımı öyküsüne sahip olan veya daha önce spesifik bir ilacı kullanmış olan kişiler dahil edilmiştir. Bu kişilerin sağlıkları ve davranışları çalışma süresince dikkatli bir şekilde izlenmişti. Bunlara ekstra para kazanabilmeleri için bir butona basma veya bir egzersiz bisikletine binme veya bir doz madde elde etme seçeneğini işaretleme gibi operant görevler verildi. Bu çalışma planı deney hayvanları ile yapılan operant görevlere benzerdir ve muhtemelen basitçe bize bağımlıların doğal çevrelerinde iken gözlenen davranışlarından kendine madde verme davranışı hakkında bir şeyler söyleyebilir. Örneğin, araştırmacılar böyle bir çalışma deseni içinde farklı doz ve tipteki maddelerin etkilerini plasebo ile karşılaştırabilirler. Ayrıca testin geçerliliği, maddenin veriliş yolu ve madde elde etmek için sarf edilmesi gereken efor gibi başka değişkenleri de manipüle edebilirler; aynı zamanda başka ilaçların etkilerini kontrol edebilirler ve test ilacı vasıtasıyla davranışta oluşan değişiklikleri dikkatle gözleyebilir ve ölçebilirler. Yukarıdaki çalışma protokolünde denekler pekiştirici etkisi olan maddeler ile ilişkili seçeneği doğal olarak ve beklendiği gibi daha çok tercih ediyordu ve böylece maddenin pekiştirici özelliği başka değişkenler ile karşılaştırmalı olarak test edilebiliyordu (Mello ve Mendelson, 1987).

İlaçların pozitif pekiştirici olup olmadığını anlamaya yönelik başka bir yöntem de Spiga ve Roache (1997) tarafından kullanılmıştır. Burada deneklere çeşitli renklerdeki kapsüller içinde plasebo veya ilaç sunuluyordu. Böylece denek eğer ilacı plasebodan daha çok tercih ederse ilacın pozitif pekiştirici bir etkisi olabileceği anlaşıyordu.

Bu yöntemlerin en önemli dezavantajı etik yönden ciddi sorunlara sahip olmasıdır. Böyle bir yöntem ile daha önce hiç madde kullanmamış kişilerin ilk kez madde ile karşılaştıklarındaki davranışlarını değerlendirmek de etik sınırlılık nedeniyle günümüzde mümkün değildir.

İnsanlar ve deney hayvanlarında benzer deney düzeneklerinden elde edilen veriler pekiştiri konusunda türler arasında ciddi bir farklılık olmadığına işaret etmiştir. Bununla beraber bazı ilginç farklılıklar da söz konusudur. Örneğin deney hayvanlarında esrarın etkili maddesi olan THC kendine uygulamayı artırmamaktadır. Türler arasında gözlenen bu gibi nadir farklılıkların nedeni ise henüz bilinmemektedir. Belki test ortamı veya veriliş yolu bu farklılıklara yol açıyor olabilir. Öte yandan söz konusu madde alkol ise bu tür deney protokollerinde deney hayvanları ile insanlar arasında birbirine oldukça yakın bir davranış kalıbı gözlenmektedir (McKim, 2000).

### Teşvik Edicilik (Özendiricilik/Incentive)

Birçok başka konvansiyonel pekiştiriciler gibi, ilaçların veya bağımlılık yapan maddelerin de pekiştirici yetenekleri sürekli ve sabit değildir. Yiyecek bir konvansiyonel pekiştiricidir. Bazı damak zevkine fazla hitap eden lezzetli yiyecekler güçlü pekiştirici olabilirken, bu kadar lezzetli olmayan ve besleyici özelliği olan başka yiyecekler kısıtlı bir etkinliğe sahip olabilir. Bu tip yiyecekler insan veya deney hayvanı aç iken pekiştirici özelliği sahiptir, ancak beslenme tamamlanıp doyulduktan sonra pekiş-

tirici özellikleri ortadan kalkar. Bu durum genellikle farklı yiyeceklerin teşvik edici (özendirici) özelliklerinin farklı olabileceği veya bir yiyeceğin teşvik edici değerinin farklı zamanlarda farklı olabileceği gerçeğine işaret etmektedir.

Benzer şekilde ilaçların veya bağımlılık yapan maddelerin teşvik edici (özendirici) değerleri değişik koşullara bağlı olarak farklılık gösterebilir. Aşağıda bağımlılık yapan maddelerin teşvik edici özellikleri ve teşvik ediciliği, dolayısıyla ilaç kendine uygulamayı etkileyen faktörler ayrıntılı olarak irdelenmiştir.

### **Farklı İlaçların Teşvik Edici Değerleri**

Aynı farklı yiyeceklerde olduğu gibi, ilaçların pozitif pekiştirici değerleri birbirinden farklıdır. Pozitif pekiştirici değeri yüksek olan ilaçlar genellikle kötüye kullanma potansiyeli veya bağımlılık yapma potansiyeli bulunan veya yüksek olan ilaçlardır. İlaçların kötüye kullanılma veya bağımlılık yapma potansiyellerini saptamak için çeşitli operant deneysel teknikler kullanılır. Özellikle yeni geliştirilmekte olan ilaçların bağımlılık yapma potansiyellerinin olup olmadığının geçerli yöntemlerle test edilmesi ve olası bir bağımlılık yapma riskinin insanlar üzerinde denemeye geçmeden önce belirlenmesi son derece önemlidir. Ayrıca tedavide kullanılan mevcut ilaçların sınıflandırılması ve prospektüslerinde yer alan özelliklerinde de kötüye kullanma ve bağımlılık potansiyeli ile ilişkili bilgilerin mutlaka yer alması zorunludur.

### **Yanıtlama Hızı**

Geleneksel pekiştiricilerle pekiştirici özellik arttıkça organizmanın verdiği yanıt da çabuklaşır. Örneğin, sıçanlar pedala bir kez bastığında aldığı üç yem peletine, pedala basınca aldığı tek peletten daha hızlı yanıt verir. Buradan hareketle deney hayvanlarının pekiştiricilik arttıkça ilaçlara daha hızlı yanıt vermesi beklenir. Yani pekiştiricilik arttıkça deney hayvanının ilaca verdiği yanıt aynı ölçüde daha hızlı olur. Bununla beraber ilaçların veya bağımlılık yapan maddelerin özellikle farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanan bazı sorunlar söz konusudur. Bunların birincisi ilaçların veya bağımlılık yapan maddelerin farmakokinetik özellikleri çerçevesinde etkilerinin farklı zamanlarda başlaması ve etki sürelerinin birbirinden farklı olmasıdır. Bazı ilaç ve maddelerin metabolitleri de benzer veya farklı farmakolojik etkilere sahiptir ve bunların etki süreleri oldukça uzun olabilir. Öte yandan bazı ilaçlar kanda zirve konsantrasyonlarına yavaş yavaş ulaşarak uzun süre kandaki etkin konsantrasyonlarını sürdürebilirler. Bu tip ilaç ve maddelere deney hayvanlarının yanıtı daha yavaş olmaktadır. Kısa etki sürelili ve kan zirve konsantrasyonuna çok hızlı ulaşan ilaçlarda ise yanıt oldukça hızlıdır.

Yanıt hızı deney hayvanının yanıt verme yeteneği ile de ilişkilidir. Burada örneğin bir pedala basarak yem alma söz konusu ise deney hayvanının bu eylemi öğrenme yeteneği ve kapasitesi de yanıt hızında belirleyici bir faktördür. Öte yandan birçok ilaç kendine uygulama yeteneğini değişik boyutlarda etkileyebilir. Örneğin, maymunlar oldukça yüksek pekiştirici etkisi olan pentobarbitalin anestezi dozlarını kendilerine verdiklerinde hızla uyurlar. Bu daha fazla ilaç kendine uygulamayı engelleyen bir durumdur. Sonuçta pentobarbital yüksek pekiştirici etkiye sahip olmasına rağmen kendine verme hızı düşük olan bir ilaçtır. Bunun nedeni ilacın hipnotik ve güçlü sedatif etkileridir. Buna zıt olarak kokain kendi etkileriyle kendine verme hızı oldukça yüksek bir ilaçtır.



### Giderek Artan Oran (Progressive Ratio) Programı

Yukarıda bahsedilen problemler “gittikçe artan oran programı” kullanılarak azaltılabilir. Bu programda, denek kendine bir doz ilaç veya madde verebilmek için gerekli eylemi sabit bir sayıda yapmak zorundadır. Örneğin, bir tek doz ilaç veya maddeyi bir pedala basarak kendine verebiliyorsa öncelikle bir doz alabilmek için sabit bir sayıda pedala basması gerekir. Bu programda daha sonraki dozları alabilmek için pedala basma sayısının geometrik bir şekilde artması gerekmektedir. İlk doz 10 kez pedala basarak (FR 10, sabit oran 10/ fixed ratio 10) alınabiliyorsa; ikinci doz için 20 (FR 20), 3. doz için 40 (FR 40), 4. doz için 80 (FR 80) kez pedala basmak gerekmektedir. Programda ilacın veya maddenin alınabilmesi için gereken en yüksek basış sayısı “kırılma noktası” olarak tanımlanır ve bu denegin pekiştiriciyi (ilaç, madde veya yiyecek) almayı bıraktığı noktadır (McKim, 2000).

Pekiştirici olmayan ilaçlarla karşılaştırıldığında, pekiştirici ilaçlar böyle bir programda deney hayvanını kendine uygulama prosedürünü yerine getirmek üzere çok daha fazla çalışmaya teşvik eder ve ilaç veya maddenin kırılma noktası ne kadar yüksekse pekiştirici özelliği o derece yüksek kabul edilir. Yani ilaç veya maddeler kırılma noktasının yüksekliği ölçüsünde kötüye kullanma ve bağımlılık yapma potansiyeline sahiptir.

Bununun dışında, bir denegin giderek artan oran programında yanıt verme yeteneği üzerine ilaç veya maddenin etkisi üzerinden de ilaçların pekiştirici değerleri ölçülebilir (Rowlett ve ark., 1996).

### Seçenek Yöntemi

Oldukça basit bir yöntemdir. Bu yöntemde deney hayvanlarına iki pedal seçeneği sunulur. İlk aşamada, pedallardan birine basılınca A ilacı alınır. Diğer pedalin önemi yoktur. Buna basılınca herhangi bir ilaç, madde veya pekiştirici başka bir madde alınmaz. İkinci aşamada, diğer pedala basıldığında B ilacı alınırken A pedalı boş bırakılır. Bu prosedür deney hayvanı A ve B ilaçlarını uygun pedala basarak almayı öğreninceye kadar ve her iki maddeyi de eşit ölçüde alacak şekilde sürdürülür. Son aşamada sistem denek ilk pedaldan A ilacını ve ikinci pedaldan B ilacını alabileceği şekilde programlanır ve denegin en çok hangi pedala bastığı veya hangi ilacı tercih ettiği saptanır. Diğerine göre anlamlı ölçüde daha fazla tercih edilen veya daha fazla alınan (kendine verilen) ilacın pozitif pekiştirici etkisi daha yüksektir.

Bu teknik özellikle kokain başta olmak üzere psikostimülanların birbirleri ve başka ilaçlara göre pekiştirici etkinliklerini karşılaştırmada sık kullanılır. Bu yöntemde deney hayvanlarını eğitmek için genellikle kokain kullanılır. Kokainin bu yöntemle saptanan kendine uygulama sıklığı, yani pozitif pekiştiriciliği oldukça yüksektir ve başka ilaçlara karşı karşılaştırmada referans olarak kullanılır.

Bu teknikte test edilen ilaç veya maddelerin yüksek dozları düşük dozlarına göre daha pekiştiricidir. Yani ilaçların yüksek dozları ile daha yüksek sıklıkta kendine uygulama gerçekleşir. Bu tip psikostimülanların çok yüksek dozlar arasında bu kadar belirgin bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bununla beraber pekiştiricilik yeteneği bu ilaçların çok yüksek dozlar kullanıldığında azalmaktadır (Depoortere ve ark., 1993).

### Genetik Farklılıklar

İlaç kendine uygulama yöntemi çalışmaları çevresel olduğu kadar program ile ilişkili faktörlerden de etkilenir ve buna bağlı olarak sonuçlar etkilenebilir. Çevresel

değişkenler (ısı, ışık, nem, gürültü vb.) mümkün olduğunca sabitlenerek ve değişik programlarda denekler iyi eğitilip eğitim süresi yeterli tutularak test prosedürüne adaptasyonları tam olarak sağlanarak test kalitesi artırılır ve bu tip faktörlerden kaynaklanan bireysel farklılıkların önüne geçilebilir. Bununla beraber, yöntem ilaç veya madde kullanımını etkileyen bireyler arasındaki biyokimyasal ve genetik farklılıkları dışlayamaz. Bu tür farklılıklar doğrudan sonuçlara yansiyabilir. Bununla beraber yöntem farklı cins ve türdeki deney hayvanlarının belli bir maddeyi kendine uygulama davranışları arasındaki farklılıkları incelemek amacıyla da kullanılabilir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar deneklerin biyokimyasal metabolik farklılıklarının ilaç alma veya ilaç kendine uygulama davranışını etkileyebileceğine işaret etmiştir (George ve ark., 1991).

Bazı fare ve sıçan cinsleri arasında etanol tercih etme ve etanol kendine uygulama davranışları bakımından farklılıklar vardır. Ayrıca laboratuvarlarda etanol tercih eden sıçan ve farelerden yola çıkılarak belli bir nesil sonra tamamen etanolü tercih eden, normallere göre daha çok etanol tüketen, etanolün etkilerine daha duyarlı ve kısa sürede daha şiddetli bir fiziksel bağımlılık elde edilebilen deney hayvanları üretilmiştir (Fadda ve ark., 1991; Lobina ve ark., 1997). Benzer genetik farklılıklar kokain ve opiyatlar ile de saptanmıştır (George ve Goldberg, 1989; George, 1997).

İlaç veya madde kendine uygulama çalışmalarında deneklerin genetik profillerine bağlı davranış farklılıkları hesaba katılmalıdır. Öte yandan bu yöntem farklı genetik zemine sahip deneklerin belli bir ilaç veya maddeyi kendine uygulama davranışının incelenmesi ve karşılaştırılmasında da kullanılabilir.

### **İstenmeyen Semptomlardan Kurtulma**

Bağımlılık yapan bazı maddelerin anksiyete, ağrı ve uykusuzluk gibi kişinin yaşam kalitesini düşüren ve istenmeyen bazı hastalık belirtilerini hafifletici veya tamamen ortadan kaldırıcı etkileri vardır. Tüm opiyatlar güçlü ağrı kesici özelliktedir. Alkol tarihte bilinen belki de en eski anksiyolitik. İlk kullanıldığında ve aşırı olmayan dozlarında anksiyeteyi ciddi ölçüde hafifletir. Benzodiazepinler halen bilinen en etkili anksiyolitik ilaçlardır. Ayrıca bazılarının güçlü hipnotik etkileri de vardır. Tüm bu maddelerin ve psikostimülanların motivasyonu artırıcı ve öfori yapıcı etkileri depresif duygu durumunu da düzeltebilir. Bu örneklerde de görüldüğü gibi maddeler bazen ağrı, acı, gerginlik ve düşük motivasyonun hafifletilmesi amacıyla da kötüye kullanılabilirler. Gerçekte bu tür semptomatik etkileri bazı maddelerin kötüye kullanım potansiyelini ciddi biçimde artırmaktadır. Bağımlılık yapan maddelerin bu tür farmakolojik etkileri ile kötüye kullanılma sıklıkları arasında doğru bir orantı söz konusudur.

Özellikle ilaç olarak da reçetelenen bağımlılık yapan bazı maddeler bu özellikleri nedeni ile kontrollü reçeteler ile alınabilmektedir. Bağımlılık yapma potansiyelinin bilinmemesi nedeni ile 1960'lı yıllarda barbitüratlar ağrı, uykusuzluk ve anksiyete ile birlikte seyreden birçok hastalığın semptomatik tedavisinde oldukça sık kullanılmışlardır. Bu dönemde barbitürat bağımlılığında büyük bir artış gözlenmiştir. Barbitüratların ve daha sonra benzodiazepinlerin kontrollü reçeteler ile verilmesi bu ilaçların kötüye kullanılma ve bağımlılığında azalmaya yardımcı olmuştur.

İstenmeyen semptomlardan kurtulma isteği ve buna bağlı olarak sık sık kimyasallara başvurma özellikle kronik ağrısı olan ve günlük yaşamın getirdiği zorluklar-

la başa çıkmakta zorlanan kişilerde daha fazladır. Bu insanlar arasında sırf ağrı ve sıkıntıyı azaltma isteği ile ilaç veya bazı maddeleri kötüye kullanmaya başlayan ve bağımlı olan birçok olgu rapor edilmiştir.

Yukarıdaki bilgi ve düşüncelere zıt bazı gözlem ve veriler de mevcuttur. Amfetamin ve benzeri stimülan maddeler motivasyonu artırırken aynı zamanda iştah kaybına da neden olmaktadır. Buna göre depresif kişilerin düşük motivasyonu artırmak ve obezlerin de kilo vermek amaçlı olarak bu tip ilaçları kötüye kullanması beklenirken bu tip kişiler arasında psikostimülan kötüye kullanımı yaygın değildir (de Wit ve Johanson, 1987). Rahatsız edici semptomlardan kurtulma amaçlı ilaç veya madde kötüye kullanımında ağrı ve anksiyete daha baskın görünmektedir. Depresyonun tedavisinde bağımlılık yapmayan birçok antidepresan seçeneğinin bulunması belki başka riskli ilaçların tercih edilmemesine yardımcı bir etken olabilir.

### **Yapılmak İstenen Görevlere Yönelik Olarak Madde Kullanma Tercihi**

Burada ifade edilmek istenen maddelerin etkilerinden yararlanarak bir görevin daha iyi yapılabilmesini sağlayan veya tam tersine maddenin bir görevin yapılmasını riske sokucu etkilerinin bulunması ve bunların kendine uygulama veya vermeme tercihini etkileyebilmesidir. Örneğin bir kişi alkol aldıktan sonra taşıt kullanmanın riskli olduğunu biliyorsa normal durumda alkol aldıktan sonra taşıt kullanmaya talip olmayacaktır. Öte yandan yetiştirmesi gereken bir iş nedeni ile veya bir sınav çalışmak amacıyla sabaha kadar uyanık kalması gereken bir kişi amfetamin gibi bir maddeyi uykusuzluğuna ve çalışma performansına katkı sağlamak için kötüye kullanabilir. Sürücü örneğine tekrar dönersek eğer kişi sabaha kadar taşıt kullanmak zorundaysa uykusunu kaçırmak ve sürüş performansını artırmak için stimülan maddeleri kötüye kullanabilir. Sporcuların başarılı dereceler elde etmek için performanslarını artırmak amacıyla birçok yasaklanmış maddeyi kötüye kullanmaları (doping) da göreve yönelik maddeyi kullanmaya iyi bir örnektir.

Birçok bağımlılık yapan maddenin bazı semptomları düzelttiği için kendine uygulama potansiyellerinin yüksek olmasının yanı sıra akademik başarı, spor başarıları ve bazı çok iddialı olmayan performans gerektiren günlük faaliyetlerin daha iyi yapılmasına sağladıkları katkılar da söz konusudur ve bu özellikleri de kendine verme sıklığını, dolayısı ile kötüye kullanım potansiyelini artıran bir etkidir. Bununla beraber alkol/stimülan ve sürücü örneğinde olduğu gibi bağımlılık yapan maddelerin yapılacak görevin niteliğine göre destekleyici veya tam tersine kötüleştirici etkileri olabilir. En basit şekilde örneklersek sınav için gece sabaha kadar uyumamak zorunda olan öğrencinin tercihi alkol değil, kafein veya başka stimülanlar olacaktır.

### **Stres**

Stres sıklıkla insanlarda ilaç veya madde kullanımına yönelmenin bir mazereti olarak sunulmaktadır. Deney hayvanlarında da stres ile kendine madde verme ilişkisi ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen bilgiler stresin deney hayvanlarında kokain, opiyatlar ve etanol gibi bağımlılık yapan ilaç ve maddelerin kendine verilmesini artırdığını ve buna ilave olarak deney düzeneklerinde bunların teşvik edici/pekiştirici değerlerini yükselttiğine işaret etmektedir (Piazza ve Le Moal, 1998).



Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda stres yaratıcı etkenler olarak kuyruğu sıkıştırma, sosyal izolasyon, kendisinden daha agresif başka deneklerle aynı ortamda tutma ve ne zaman geleceği belli olmayan ayak şoku uygulama gibi yöntemler kullanılabilir. Örneğin gebelikleri döneminde strese maruz kalan annelerden doğan sıçanlarda amfetamin kendine uygulama böyle bir strese maruz kalmayan annelerden doğan sıçanlara göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (Deminière ve ark., 1992).

Bu tip stresler esnasında glukokortikoid hormonların düzeylerinde anlamlı artışlar olduğu bilinmektedir. Glukokortikoidlere stres hormonları da denmektedir. Glukokortikoidler NAc'de dopamin salıverilmesine neden olurlar ve bu nedenle pekiştirici olarak etki ettikleri birçok kez belirtildiği üzere iyi bilinmektedir. Stres hormonları ve dopamin arasındaki bu ilişki nedeniyle stres mezolimbik dopamin sistemini uyarıcı ve ilaç veya maddelerin pozitif pekiştirici değerlerini artırıcı özelliğe sahiptir.

Pekiştirici özelliği olan ilaç veya maddelere sürekli maruziyette olduğu gibi, stres yaratan bir uyarıya sürekli maruz kalma da mezolimbik dopamin sisteminde duyarlılaşmaya neden olur. Strese uzun süreli maruziyet strese neden olan uyarı ortadan kalktıktan çok sonra ilaç veya maddelerin teşvik edici değerlerinin hala yüksek olmasına neden olabilir.

Deneyisel alkol bağımlılığı çalışmalarında aç deney hayvanlarının tok deney hayvanlarına göre daha fazla etanol tükettiği gözlenmiştir. Bu nedenle deneyisel alkolizm çalışmalarının en önemli modellerinden biri olan sıvı diyet tekniğinde deneklerle belli bir sıvı diyet içinde sunulan etanol dışında başkaca bir besin verilmez. Bu tip çalışmalarda denek için gerekli kalori diyet içinde alınan etanolden ve sıvı diyetin diğer elemanlarından sağlanır (Lieber ve DeCarli, 1989; Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay ve Bizarro, 2010) (ayrıntılı bilgi için bakınız Bölüm III). Bununla beraber açlık sadece etanol gibi kalorik olan maddelerin değil kokain ve disosiyatif bir anesteziik olan fensiklidin (PCP) gibi kalorik olmayan maddelerin de kendine verilmesini teşvik eder. Susamanın da açlıkla aynı şekilde teşvik edici etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Carroll ve Meisch, 1984). Açlık ve susama gibi mahrumiyetler yukarıda tartışılan stresin bir yansıması da olabilir. Çünkü gerek açlık gerekse susuzluk, uzun sürdüğünde organizmada stres yapan bir uyarıcıdır.

### **Başka İlaçlarla Daha Önce Edinilmiş Deneyimin İlaç Kendine Uygulamaya Yansıması**

Bazı ilaç ve maddeleri daha önceden kullanmış olma başka bazı ilaç veya madde-nin kendine uygulama sıklığını etkileyebilir. Bu etkileşim türe ve maddeye göre değişkenlik de sergileyebilir. Örneğin, daha önceden kokain alan deneklerde kokain yerine bir benzodiazepin olan diazepamın verilmesi durumunda deneklerin diazepamı almayı ret ettikleri veya kendilerine vermedikleri, ancak diazepam yerine bir barbitürat olan pentobarbitali ise kendilerine vermeye devam ettikleri gösterilmiştir (Bergman ve Johansson, 1985). Güldüren gaz olarak da bilinen uçucu bir anesteziik olan nitroz oksidin sık ve yüksek dozda alkol alanlarda daha pekiştirici olduğu gösterilmiştir (Cho ve ark., 1997). Öte yandan ılımlı doz ve sıklıkta alkol kullananlarda diazepam gibi benzodiazepinleri daha fazla kötüye kullanma eğilimi olduğu da bilinmektedir (de Wit ve Johanson, 1987).

Kendine uygulama ile ilişkili ilginç bilgilerden biri de benzodiazepin ailesinin prototip ilacı olan diazepamın başka sedatif hipnotiklerin aksine deney hayvanlarında kendine verme özelliğinin bulunmamasıdır. Diazepam kendine verme özelliği olmayan (no self-administered) ilaçlar arasında listelenmektedir (McKim, 2000). Bununla beraber diazepamın diğer benzodiazepinler gibi fiziksel bağımlılık yaptığı ve kontrollü reçete ile verildiği ise bilimsel bir gerçektir. Diazepamın deney hayvanlarında ilaç kendine uygulamayı neden teşvik etmediğinin nedeni bilinmemektedir. Buradaki etkisizlik türe bağlı veya deneysel düzeneğin uygulanan deneğe uyumsuzluğu ile ilişkili olabilir.

### **Aynı İlaçla Daha Önce Edinilmiş Deneyimin İlaç Kendine Uygulamaya Yansıması**

Bu duyarlılaşma kavramı ile birlikte ele alınması gereken bir konudur. Daha önce ilgili bölümde de bahsedildiği gibi bazı maddeler, özellikle de stimülanlar aralıklı ve ardışık kullanımlarında gittikçe artan bir teşvik ediciliğe sahiptirler. Bunun motor aktivitede bir artış olarak gözlenen duyarlılaşmanın bir yansıması olması kuvvetle muhtemeldir. Duyarlılaşma konusunun ilaç kendine uygulama ve bağımlılıktaki rolü ayrı bir başlık altında ve daha ayrıntılı bir şekilde bu bölümün sonuna doğru ele alınmıştır.

Fiziksel bağımlılık gelişmiş olması ilaç veya madde kendine uygulama için gerekli bir durum değildir. Bununla beraber herhangi bir maddeye fiziksel bağımlılık gelişmiş olması onun kullanıcı tarafından alınma şeklini ve sıklığını dolayısı ile kendine uygulama sürecini etkiler. Bu konuda çok ayrıntılı araştırmalar yapılmamıştır ve bilinenler eski verilere dayanmaktadır. Yoksunluk sendromu oluşması birçok maddenin pekiştirici gücünü etkileyebilir. Örneğin, morfine fiziksel bağımlılık geliştirilmiş maymunlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, denekler yoksunluğa girdikleri sırada gerçekleştirilen testlerde morfin kendine uygulama hızı ve sıklığında anlamlı artış olduğu gözlenmiştir (Thompson ve Schuster, 1964).

Morfin ve kodein gibi opiyatlara fiziksel bağımlılık gelişmiş olan deney hayvanlarında “giderek artan oran programı” uygulandığında yoksunluğa giren hayvanlarda kırılma noktası (deneğin pedala daha fazla basmayarak pekiştirici almayı bıraktığı nokta) yoksunluğa girmeyenlerden çok daha yüksektir (Yanagita, 1987).

Etanol yoksunluğu sırasında kırılma noktası daha hafif bir yükselme gösterirken, diazepam yoksunluğu aynı programda kırılma noktasını hiç etkilememektedir (McKim, 2000).

### **Yeniden Ateşleme (Priming)**

Bağımlılık yapan maddelerin ateşleyici etkileri yıllardır çalışılmaktadır ve birçok pekiştirici uyarı ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Bir pekiştiriciyi yanıtlamanın pekiştiricinin önceden planlanmadan rastgele sunulması ile uyanılabileceği gösterilmiştir (de Wit, 1996).

İlaçların yeniden ateşleyici etkileri 1987 yılında Stewart ve de Wit tarafından gösterilmiştir. Bu araştırmacılar maymunları bir pedala bastıklarında kokain ve eroin infüzyonu alabilecekleri bir sistemde eğittiler. Daha sonra ilacı keserek bu yanıtın (pedala basmanın) giderek azalıp sönmesini beklediler. Belli bir süre sonra ilacın rastgele yeniden sisteme verilmesi pedala basma, yani ilaçları tekrar kendine uygu-

lama davranışının ortaya çıkmasına neden olmuştur (Stewart ve de Wit, 1996). Aynı prosedürün başka bağımlılık yapan maddelerle de olduğu gösterilmiştir.

Yeniden ateşleme alkoliklerdeki kontrolü kaybederek aşırı içme fenomenini açıklamak için kullanılmaktadır. Alkol bağımlılığı tedavisi görerek uzun süre alkolü bırakan alkolikler tek bir doz alkol almaları halinde kontrolsüz bir şekilde yeniden içmeye başladıklarını ifade etmişlerdir. Klinik gözlemler de bunu doğrulamaktadır. Bu durum sadece alkolde değil birçok başka maddede de gözlenmektedir. Yeniden ateşleme özelliği madde kullanmanın nüks etmesi (relaps) sırasında birçok madde ile sıklıkla gözlenmektedir.

Yeniden ateşlenme maddelerin sistemik dolaşımına verilmesi, oral yoldan alınması veya inhale edilmesi dışında doğrudan VTA'ya injekte edilmeleri ile de gözlenir. Buna stres yapan bir uyarı da neden olabilir (de Wit, 1996). Alkol veya sigara gibi bağımlılık yapıcı maddeleri uzun süre bırakanlarda yaşamın akışı içinde karşılaşılan ağır bir stres sonrası yeniden ateşlenme ile eskisinden daha fazla madde kullanma ile karakterize nüks olgularına sıklıkla rastlanmaktadır.

### **Koşullanmış Teşvik Edicilik**

Nötral bir stimulusun pekiştirici bir stimulus ile eşleştirilmesi halinde klasik koşullanma yoluyla pekiştirici bir özellik kazanabileceği yıllardır bilinmektedir. Daha önce ilaç veya maddelerin çevre ile koşullanmış pekiştirici özelliklerinden bahsedilmişti. Burada söz konusu olan mekanizma da aynen buna benzer. Koşullanmış pekiştiricilik veya koşullanmış teşvik edicilik birçok farklı yöntem kullanılarak gösterilmiştir.

### **Belli Bir Yere Koşullama**

Bu deney düzeneğinde kendine özgü özelliklere sahip birbirinden bir kapı ile ayrılmış iki farklı bölmesi olan bir kutu kullanılır. Pozitif pekiştirici özelliği olan bir ilaç veya madde enjekte edildikten hemen sonra denek kutunun diğerinden farklı özelliklere sahip birinci bölümüne alınır ve ilacın olası etkilerini bu bölmede hisseder. Bu işlem yeterli sayıda yapılarak deney hayvanının ilacın etkileri ile bulunduğu ortamı eşleştirmesi sağlanır. Daha sonra deney hayvanına serum fizyolojik gibi inert bir sıvı enjekte edilerek aynı işlem bu kez kutunun ilk bölümden farklı özelliklere sahip ikinci bölümünde tekrarlanır. Eğitim işlemi bittikten sonra deney hayvanına test edilecek ilaç veya madde enjekte edildikten sonra aradaki kapı kaldırılır ve denek iki bölmeyi birbirinden ayıran bölüme bırakılır. Daha sonra kutunun iki farklı bölümünde geçirdiği süre kaydedilir. Eğer denek pekiştirici özelliğe sahip ilacı aldığı bölmede anlamlı ölçüde daha uzun zaman geçiriyorsa test edilen maddenin eğitimde kullanılan maddeye benzer pozitif pekiştirici özeliği vardır. Aksi durumda verilen maddenin pekiştiri yapıcı bir etkisi yoktur (Van der Kooy, 1987). Bu tür bir düzenekte ilaç veya maddenin verildiği yer deney hayvanına pekiştirici etkileri anımsatan bir koşullanmış stimulus oluşturmıştır.

### **İkinci Bir Uyarı ile Koşullama**

Bu düzenek normal ilaç kendine uygulama sisteminin modifiye edilmiş bir şeklidir. Burada denek pekiştirici özelliği olan bir ilaç veya maddeyi pedala basarak kendine vermeden hemen önce veya tam pedala basarken ışık veya ses gibi ikinci bir uyarı daha gelir. Bir süre sonra denek ışık veya ses geldiği zaman pedala basacağını ve



pekiştirici maddeyi alacağını öğrenir. Böylece gelen ikinci uyarı pekiştirici maddeyi almak üzere yapılacak olan pedala basma görevinin koşullayıcı uyarıcısı olarak çalışır (Katz ve Goldberg, 1987). Böyle bir sistemde ikinci uyarı olarak daha çok ışık kullanılır. Işık deney hayvanlarına 10, 20 gibi basışlar ile (FR programları) sunulur. Giderek artan oran programında her 10, 20, 40, 80 vb. gibi basış sonrası ilaçla birlikte ışık uyarısı da gelir. Nikotin ile gerçekleştirilen bir çalışmada, böyle bir yöntem kullanıldığında deneklerin ikinci uyarı olmayan normal prosedüre göre daha fazla pekiştirici, yani nikotin aldığı gözlenmiştir (Goldberg ve ark., 1981).

Daha önce bir ilacın veya maddenin koşullanmış etkilerinin birçoğunun telafi edici veya ilacın koşullanmamış etkilerine zıt yönde olduğunu tartışmıştık. Eğer ilaç veya madde ile ilişkili uyarı telafi edici bir etkiye neden oluyorsa, ikinci uyarı (yani ışık) ilaçla birlikte verildiğinde ilacın etkisini azaltacaktır. Yani daha önce tolerans bölümünde tartışıldığı gibi koşullanmış toleransa neden olacak ve ilaç veya maddenin koşullanmış teşvik edici etkisi ortaya çıkmayacaktır. Yer tercihi ve ikinci uyarı ile koşullanmanın gösterdiği gibi bir pekiştirici ilaç veya madde ile eşleştirilmiş stimulus da pekiştirici özellik kazanmaktadır. Bunun anlamı şudur: Eğer koşullanmış uyarı ve ilaç benzer etki oluşturuyorsa, ilaç ve uyarının birlikte sunulması ilacın etkisini artırmakta ve duyarlılaşmaya neden olmaktadır.

Koşullanmış pekiştiricilerin ilaç kendine uygulama ve nüks oluşmasında rolü olduğu yıllardır bilinmektedir. Sigaranın görüntüsü ve kokusu, bir enjektörün görülmesi, içki alınabilecek bar gibi bir mekânın ortamı veya deniz kenarında rakı balık görüntüsü gibi madde kullanımını teşvik edici uyarılar tümüyle ilaç veya madde kullanımını teşvik eden ve nüks oluşumuna neden olan ikinci bir uyarı kaynağıdır. Madde bıraktırma tedavilerinde bu tür ikinci uyarılardan bağımlıların uzak tutulması veya bunlara karşı uyarılması da kullanılan yöntemler arasındadır (Silverman ve Bonate, 1997).

### Kendine Verme ve Bağımlılıkta Duyarlılaşmanın Rolü

Deney hayvanları daha hızlı ve güçlü duyarlılığa neden olan ilaç veya maddelere duyarlılık yapmayan veya hafif duyarlılık yapanlara göre daha hassastır. Teşvik edici duyarlılaşma teorisi bağımlılık davranışını açıklarken duyarlılaşmadaki bu değişikliği kullanır. Deney hayvanlarının daha aktif olmasının mezolimbik dopamin sistemdeki aktivite artışı ile doğrudan ilişkili olduğu iyi bilinmektedir.

### Teşvik Edici Duyarlılaşma ve Özlem

Bu teori 1993 yılında Terry Robinson ve Kent Berridge tarafından ileri sürülmüştür (Robinson ve Berridge, 1993a). Bu araştırmacılar “ilaç özlemi” kavramını ortaya attılar ve bunu daha önce kullanılmış olan psikoaktif bir maddenin etkilerini tekrar deneyimlemek için şiddetle arzulama hissi olarak tanımladılar. Bu arzu bağımlı olan kişilerde çok şiddetlidir ve bağımlılığın özelliklerinden biri olarak tanımlanır. Özlem kavramı subjektif bir durumu ifade eder ve bunun bilimsel davranışsal bir terim olarak kullanılması konusunda bilim insanları arasında ortak bir fikir yoktur (Markou, 1993). Robinson ve Berridge spesifik beyin mekanizmalarının duyarlılaşması ile ilişkisinden dolayı özlemin tekrarlayan madde kullanımı ile daha da güçlenen dikkat çekici teşvik ediciliğin bir yansıması olarak ortaya çıktığının düşünülebileceğini belirterek konuyu kavramsal bir derinlik kazandırmışlardır.

Dikkat çekici teşvik ediciliği anlamak için tekrar daha önce şekil 15'te vermiş olduğumuz beyin devreleri, motivasyon ve pozitif pekiştiriciliğin nöroanatomi ve nörokimyası konusuna dönmemiz gerekiyor. Mezolimbik dopamin sistemini aktive eden iki tür uyarı söz konusudur: Bunların birincisi yiyecek gibi doğal pekiştiriciler, ikincisi ise geçmişte kullanıldığı için pekiştirici etkisi daha önceden bilinen ve dikkat çekici bir teşvik ediciliğe sahip olan ilaç veya maddelerdir. Her iki durumda da a) uyarı organizma tarafından fark edilir ve dikkate alınır, b) uyarı davranışı aktive eder ve c) aktive olmuş davranış doğrudan gelen uyarı yönündedir. Gelen uyarı yiyecek gibi dikkat çekici bir teşvik ediciliğe sahipse yiyecek hemen fark edilir. Deney hayvanı daha aktif hale geçer ve ortaya çıkan aktivite doğrudan yiyeceğe yönelir. Sonuç olarak denek yiyeceğe ulaşır ve onu yer.

Teşvik edici duyarlılaşma teorisi beynin motivasyon kontrol mekanizmaları ile ilişkilidir. Bir stimulusun teşvik edici değerinden sorumlu kısım mezolimbik dopamin sistemidir. Bu sistemin pekiştirici özelliklere sahip olan ilaç veya maddeler tarafından aktive edildiğini daha önce belirtmiştik. Eğer bu tür ilaç veya maddeler tekrarlayan şekilde alınırsa bu aktive edici etkilere duyarlılaşma gelişir ve böylece ilaç veya maddenin pekiştirici etkisi ilk kullanıldığı zamana göre anlamlı farklılık gösterecek şekilde giderek artar. Bir pekiştiricinin (ilaç veya madde) tekrarlayan dozlarda peş peşe sunulması bunun dikkat çekici ölçüde teşvik edici bir özellik kazanmasına da neden olacaktır. Nitekim ne zaman pekiştirici bir ilaç veya madde alınsa veya daha da önemlisi, pekiştirici bir stimulus ile eşleştirilmiş bir ilaç veya madde alınsa, beyin mezolimbik dopaminerjik sistemi aktive olacak ve doğrudan gelen stimulusa yönelen bir motivasyon yaratacaktır. Eğer mezolimbik dopaminerjik sistem daha önceden bu ilaç veya maddeye karşı duyarlılaşma kazanmışsa, ortaya çıkan aktivasyon ve çekicilik çok daha yüksek olacaktır. Teşvik edici duyarlılaşma teorisine göre, bu sistemin aktivasyonunun öznel sonucu yiyecek, ilaç, madde vb. ihtiyaca yönelik nesneleri sadece elde etmeyi istemek iken, duyarlılaşmış olan sistemin öznel deneyimi ise aynı nesnelere karşı duyulan şiddetli özlemdir.

Teşvik edici duyarlılaşma teorisi ilaç veya madde kötüye kullanımının birçok yönünü açıklayabilir. İlk olarak ilaç veya madde bağımlılığının nasıl geliştiğini tanımlar. İlaç veya madde ilk kez kullanıldığında çok güçlü bir pekiştirici değildir. Ancak tekrarlayan kullanımlarda giderek artan bir pekiştiricilik gücü kazanır. Daha fazla kullanıldığında pekiştiricilik gücü daha da artar ve giderek ilaç veya madde kullanımı kontrol edilemez ve davranışın bir parçası haline gelmeye başlar.

Bu teori ayrıca bir ilaç veya madde ile ilişkili uyarının neden bu ilaç veya maddeye yönelik şiddetli bir özleme yol açtığını da açıklayabilir. Dopamin sisteminin duyarlılaşmasının sürekli ve spesifik stimulus ile ilişkili olması nedeniyle ilaç veya maddeyi kullanmaya şiddetli özlem veya arzu ilaç veya madde alımının tamamen bırakılmasının üzerinden ancak çok uzun süreler geçtikten sonra hafifler veya sönebilir. Ekstazi, nikotin ve kokain gibi bazı stimulanlara bağımlı olanlarda madde kullanımını bıraktıktan yıllar sonra bile ciddi nüks riski vardır ve bu bu kişilerde maddeyi çağrıştıran küçük bir uyarı bile sıklıkla kullanımı tetikleyerek yeniden kullanmaya neden olur.

Dikkat çekici teşvik ediciliğin duyarlılaşması daha önce denenmiş olan bir ilacın veya maddenin daha sonraki denemelerde neden daha fazla kullanıldığını da yine beynin ödül sistemi olan mezolimbik dopaminerjik sistem duyarlılaşması üzerinden açıklamaktadır.

Robinson ve Berridge (1993a) beyin sisteminin aktivasyonunun öznel etkisinin haz veya zevk değil basit bir isteme duygusu olduğunu ileri sürmüştür. Bu yaklaşım aslında madde kullanıcıları ile ilişkili birçok olguda bizzat bağımlılar tarafından ifade edilen maddeyi kullanmaya devam etikleri zaman daha fazla zevk almadıkları ve kendilerini kötü hissettikleri ile ilişkili ifadeleri açıklayabilir. Bu yaklaşım doğal olarak tüm maddeleri ve bağımlılık tiplerini de kapsamamaktadır. Bazı maddeleri kullananlarda maddeden veya kişiden kaynaklanan nörobiyolojik nedenlerle duyarlılaşma gelişmeyebilir. Duyarlılaşma gelişmediği noktada da giderek artan arzu veya özlem yerine sadece maddeyi isteme hissi ortaya çıkacaktır. Bu his madde alımını sürdürmeyi diğer kadar motive etmeyebilir. Daha önce de ayrıntılı bir şekilde tartışıldığı gibi kişinin madde kullanımını sürdürmesi için mutlaka duyarlılaşma gelişmesi gerekmez. Fiziksel bağımlılık gelişmesi ve yoksunluk krizinin istenmeyen belirtilerinden korunmak için de kişi madde alımını sürdürebilir. Fiziksel bağımlılık gelişimi, duyarlılaşma ve madde kullanımı ilişkisi daha fazla araştırılması gereken bir konu gibi görünmektedir.

### Madde Kullanımının Tercih Edilmesi

Bu başlık altında teşvik edici veya pekiştirici değer göz önüne alındığında bir ilaç veya maddeyi başka bir ilaç veya maddeye veya herhangi bir etkisi olmayan inert bir maddeye tercih etme davranışının nedenleri ve bunu etkileyen iç ve dış faktörler değerlendirilmiştir.

Pozitif pekiştiri ile ilişkili olarak ilaç kullanımını dikkate almak faydalıdır, fakat tek bir pozitif pekiştirici izole edilmiş bir davranış üzerine etkili değildir. Bununla beraber, deneysel çalışmalarda pozitif pekiştiricinin etkileri genellikle izole edilmiş deneklerde değerlendirilir. Şöyle ki, denek genellikle tamamen izole edilmiş ayrı bir kafestedir, yalnızca tek bir pekiştirici stimulus söz konusudur ve bir pedala basma gibi sadece bir yanıt kayıt edilir. Bu durum doğal olarak oldukça yapaydır ve olayın gerçekteki gelişme biçimini tam olarak yansıtmamaktadır. Davranış üzerinde yapay ortamın getirdiği kontrol edilemeyen değişkenlerin yarattığı etkileri en aza indirmek bu tip deneyler için gereklidir ve ancak böyle bir ortam yaratılabildiği zaman davranış ve pekiştirinin davranış üzerine etkisini daha sağlıklı bir şekilde değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Gerçek şu ki yaşadığımız dünya ve yakın çevremiz laboratuardaki deney ortamından çok daha fazla ve karmaşık pekiştiricilerle doludur. Bunların insan üzerine etkileri de doğal olarak laboratuvar ortamından daha çok yönlü ve karmaşıktır.

Skinner kutusu içine yerleştirilmiş olan bir sıçan bir pedala düşük hızla, orta hızla veya yüksek hızla basarak bir pekiştiriciyi değişen hızlarda ve miktarlarda alabilir veya hiç pedala basmayarak pekiştiriciyi alma davranışını hiç yapmayabilir. Denek bulunduğu ortamda tümü pekiştirici tarafından kontrol edilen ve bizim hemen ve dikkatli bir şekilde odaklanmadığımız koklama, kaşınma, çevreyi araştırma, uyuma veya başka birçok cazip başka aktivite yapabilir. Yani deney hayvanının pedala basma hızı veya sıklığı sadece pekiştirici tarafından kontrol edilmez, birçok başka etken de burada işi karıştırıcı bir biçimde devreye girebilir. Sonuç olarak bir deney hayvanının bir pedala basarak bir pekiştirici almasına göre bir program yaparız ve bunu uyguluyoruz; ancak bu program yukarıda belirttiğimiz başka pekiştiricilerden veya pekiştirici gibi davranan dış faktörlerden etkilenecektir. Örneğin uyku ihtiyacı



aynı yiyecek gibi pekiştirici bir özelliğe sahiptir. Denek uyumak istiyorsa ve uyku gereksinimi yiyecek gereksiniminden daha fazla ise burada uyku daha güçlü bir pekiştirici olarak pedala basılarak alınan yiyecek pekiştiricisinin önüne geçecek ve bunun etkisini değiştirecek veya tamamen ortadan kaldıracaktır. Böyle bir durum pedala az basma veya hiç basmama ile sonuçlanabilir.

Bu tür çalışmalar yapılırken deneklerin başka etkilere uzak tutulması için gerekli tedbirler alınmalı ve düzenlenmeler yapılmalıdır. Bunlar arasında deneklerin uyku saatlerinde deneye alınmaması, deneyin yapıldığı ortamda dikkatin pedal dışında başka yerlere kayabileceği öğelerin uzaklaştırılması, yiyecek pekiştirici kullanılabilecek kadar aç olması gibi konular sayılabilir.

Yeni bağımlıların oluşmaması ve bağımlılık yapan maddelerin denenmemesi için gençleri uyarmaya yönelik olarak sık kullanılan bir slogan “sadece madde kullanmaya hayır de” şeklindedir. Bu ifadeden anlaşılan madde kullanımı seçeneğinin tercih edilmemesi ile insanların madde kullanımından uzak durabileceğidir. Gerçekte ise durum maddeyi kullanmayı tercih etmek veya etmemek ya da madde kullanımı ile başka bir eylem arasında tercih yapmak şeklindedir. Bir kişi veya bir bağımlı madde kullanmayı veya kullanmamayı tercih edebilir. Madde kullanmamayı tercih ettiği zaman onun yerine başka bir eylemi yapmayı da tercih edebilir. Madde kullanımına tercih edilen eylemin de pekiştirici özellikleri olabilir. Madde kullanmak yerine beyin ödül sistemini uyaran başka aktivitelerin yapılması insanları madde kullanımından uzak tutmanın etkili yollarından biri olabilir. Kişinin kendi ürettikleri ile takdir görmesi, örneğin iyi bir sanatçı, sporcu veya başarılı bir akademisyen olması, en azından keyif alabileceği başka yararlı üretken aktivitelere katılması da beyin mezolimbik dopamin sistemini en az maddeler kadar uyarır ve duyarlılaşma sağlayabilir.

Bir maddeyi kullanma kararı maddeye ulaşma kolaylığı, maddeye ulaşmayı sağlayan yolların cazibesi ve maddenin kendi teşvik edici etkileri ile doğrudan ilişkilidir. Madde arama ve kullanma davranışını daha iyi anlamak için deney programları, maddenin temin edilebilirlik özellikleri, pekiştirici değeri veya kötüye kullanım potansiyelinden daha fazlasını bilmeye gereksinimimiz var. Bunlar dışında organizmanın çevresinde yer alan başka pekiştiricileri ve bu pekiştiricileri etkileyebilecek başka aktiviteleri veya nesneleri de hesaba katmak durumundayız. Bütün bunları da hesaba katarak konuyu birlikte değerlendirdiğimizde insanların veya deney hayvanlarının alternatifler arasında nasıl seçim yaptığını ve neden bağımlılık yapan maddeleri tercih ettiklerini daha iyi anlayabiliriz.

### **Seçenekler Arasında Seçim Yapmak**

Tek pedal yerine iki farklı pedaldan pekiştirici almaya izin veren eşzamanlı pekiştirici alma programları geliştirilmiştir. Bu düzenekte iki pedal vardır ve denek her iki pedaldan da pekiştiriciyi alabilir. Pedallar alınacak pekiştirici miktarına göre değişecek şekilde programlanabilir. Örneğin bir fare veya sıçan sol taraftaki pedala basarak pekiştiricinin (örneğin yiyecek peleti) tamamını, 5 dakikada, sağ taraftaki pedala basarak ise aynı miktarı 10 dakikada alabilir. Burada denek aynı miktarda pekiştiriciyi soldaki pedala sağdakine göre iki misli daha fazla basarak almak zorundadır. Denek bu süreçte soldaki pedalı tercih eder ve sağdaki pedal ile ilgilenmez ise kendisine sunulmuş olan pekiştiricilerin tümünü alamayabilir. Diğer pedalı tercih ettiğinde ise muhtemelen yemin tamamını alacaktır ancak görevin tamamlanması

daha uzun sürecektir. Nitekim soldaki pedalda zaman harcama alınan pekiştiriyi azaltırken, sağdaki pedalla ilgilenme daha fazla zaman harcamaya neden olacaktır. Bu durumda denek yanıtlarına temel oluşturan pekiştiriciyi daha fazla almak üzere pedallar arasında ayarlayacaktır. Pekiştiricinin teşvik edici gücü ne kadar fazla ise o kadar kısa sürede en fazla yanıtı verecek, diğer bir ifade ile en fazla yemi en kısa sürede veren pedalı, yani daha fazla pedala basmayı tercih edecektir.

### Eşleştirme Yasası

*Eşleştirme yasası* herhangi bir alternatifi elde etmek üzere verilen yanıtın relatif hızının alternatif ile ilişkili pozitif pekiştiricinin relatif hızı ile eşleştirilmesini ifade eder (McKim, 2000). Yani, yukarıda tanımlanan deney hayvanının sağdaki pedalın sunduğu alternatifi alabilmesi için soldaki pedala verilen süre içinde sağdakinden iki misli daha fazla sayıda basması gerekliliğidir. Eşleştirme yasasına göre, deneyi yapan kişi deney hayvanının sol pedal üzerinden verdiği yanıtları programı değiştirmeden, ancak sağ pedal üzerinden verdiği yanıtları programı değiştirerek kolayca değiştirebilir. Eğer sağ pedal ile ilişkili program 10 dakikada pekiştiriciyi almak yerine 2.5 dakikada alacak şekilde değiştirilirse, eşleştirme yasasına göre deney hayvanı sağ pedalda sol pedaldakine göre iki misli daha fazla zaman harcamayacaktır. Bu durumda, eşleştirme yasası deney hayvanının iki alternatif arasındaki pedala basış tercihini nasıl dağıtacağını matematiksel olarak öngörmeyi kolaylaştırmaktadır. Bununla beraber gerçek yaşamdaki durum çok daha karmaşıktır.

Sadece farklı uyarıların pekiştiriciyi etkileme şekli ve kapasitesi farklı değildir, ilaç veya bağımlılık yapan maddeler örneğinde de görüldüğü gibi, uyarının pekiştirici değeri pekiştiricinin miktarı, gecikme süresi (pekiştiriciyi almak için harcanan süre) ve organizmanın o anda etkilenebileceği iç fizyolojik ve dış çevresel faktörler gibi birçok iç ve dış faktörden de etkilenebilmektedir. Yine de aynı prensip uygulanabilir: Bir organizma sunulan alternatifler içinde yanıtını relatif pekiştirici güç doğrultusunda verecektir.

Nitekim, gerçek yaşamda, kişinin seçenekler arasındaki tercih etme davranışını sunulan seçeneklerin pozitif pekiştirici etkisi veya gücünün yanı sıra bazı çevresel faktörler de belirleyecektir. Kişi pozitif pekiştirici etkisi olan bir ilaç veya maddeyi pozitif pekiştirici etkisi olmayan bir ilaç veya maddeye göre daha fazla tercih edecek ve buna uygun görevi yerine getirecek davranışı sergileyecektir. Eğer ilaç veya maddeye ulaşım kolay ise can sıkıntısı, yoksulluk, işsizlik, ekonomik durumu düzeltebilecek fırsatların veya sosyal etkileşimin olmaması gibi çevresel faktörler güçlü bir madde kötüye kullanım davranışına katkı sağlayacak ve bağımlı olmayı kolaylaştıracaktır. Alkol ve madde bağımlılığının ekonomik güçlük yaşayan kitlelerde, cezaevi gibi özgürlüklerin kısıtlı olduğu ve stresin yüksek olduğu yaşam koşullarında ve savaş dönemlerinde ve savaş alanlarında daha çok görülmesi bir tesadüf değildir. Ekonomik ve sosyal kısıtlılıklar ile strese bağlı ruhsal sıkıntılar arasındaki ilişki bilimsel çalışmalarla birçok kez ortaya konulmuştur. Bununla beraber, bu durumlarda ilaç veya madde kullanımına katkı sağlayan en önemli faktör stresten ziyade insanın kendini iyi hissetmesini sağlayacak (yani mezolimbik dopamin sistemini uyaracak) alternatif sağlıklı pekiştiricilerin olmaması veya bunlara ulaşabilmekteki zorluktur. Ekonomik gücü yerinde olmayan veya yeterli sosyal olanakları olmayan biri kendisine keyif verecek sanat, spor vb. hobilere ulaşmakta zorluk yaşayacaktır. Öte yandan sürekli terör veya savaş ortamında olma yaşamı teh-

dit eden ciddi hasar görme endişe ile birlikte denetimin azalması ve maddelerin kolay elde edilebilmesi kişinin bu tür maddeleri kullanmaya yönelmesini kolaylaştırmaktadır.

Örneğin, Vietnam savaşına katılan Amerikan askerleri ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda cephede bulunanlarda yüksek oranda eroin kullanımı saptanmıştır. Ülkeye döndüklerinde bunların büyük bir kısmı eroin kullanımını bırakmış, ancak gelişen fiziksel bağımlılık ve bunun neden olduğu yoksunluk sendromu nedeniyle madde kullanımına devam etmek zorunda kalmıştır (Robbins ve ark., 1974). Burada dikkati çeken nokta eroin kullananların cephe koşullarında ve evlerinden uzakta iken bu maddeyi sürekli kötüye kullanmaları ve bırakmayı hiç düşünmemeleri, ülkeye dönüp normal yaşam koşullarına ulaştıklarında bırakmayı düşünmeleri ve bu yönde çaba sarf etmeleridir. Bu örnek stres yaratan dış faktörlerin madde kötüye kullanımı ile ilişkisini göstermektedir.

Sıçanlarda gerçekleştirilen ilginç bir çalışmada da sosyal aktiviteye açık ve daha iyi koşullarda yaşayan deneklerin izole edilen ve daha fazla strese maruz kalanlara göre oral yoldan daha az morfin tükettikleri saptanmıştır (Alexander ve ark., 1981).

Bu durumlar çerçevesinde ilaç veya madde kullanımına göz atmak, ilaç veya maddelerin ilk kullanılışlarını nelerin etkilediği, bağımlılığın ilaçla tedavisinin nasıl daha iyi olabileceği ve tedavi sonrası nükslerin nasıl önlebileceği ile ilişkili bilgilerimize katkı sağlayabilir. Alternatif başka pozitif pekiştiricilerin de bulunduğu bir çevrede ilaç veya maddeye yönelme veya onu kötüye kullanmaya eğilim diğer pekiştirici faktörlerin ilaç veya maddeye yönelmeyi güçleştirmesi veya engelleyebilmesi nedeniyle daha düşüktür. Böyle bir durumda pekiştirici özelliği olan başka bir ilaç veya maddenin daha ulaşılabilir (örneğin daha ucuz olması, legal olması vb.) olması da diğer madde yerine bunun kullanılmasına yol açabilir; ancak bu durum sonuçları itibarı ile bağımlılık tedavisine veya bağımlılığın önlenmesine bir katkı sağlamaz. Bağımlılığın önlenmesi açısından önemli olan alternatif pekiştiricilerin spor, sanat, yararlı hobbiler ve keyif alınacak üretken faaliyetler gibi legal elemanlar olmasıdır. Mezolimbik dopamin sistemini uyarak keyif almayı sağlayan alternatif pekiştiricilerin davranış üzerinde dominant olması bağımlılık yapan maddelerden uzak durmak için iyi bir yol olduğu kadar, tedavinin başarısında da önemli bir katkı sağlayıcı etkindir.

İlaç veya madde olmayan pekiştiricilere bir alternatif olarak ulaşma olanağının aniden ortadan kalkması veya kısıtlanması madde bağımlılarında nüks için oldukça önemli bir etkindir. Örneğin, alkolizm tedavisi ile alkolü bırakmış olan alkol bağımlılarında iş veya ailede yaşanan ani kayıplar sonrası tekrar alkole dönme ve bağımlılığın nüksü sık karşılaşılan bir durumdur. Buna zıt olarak, aile hikâyesi ve iş yaşamında adaptasyonu daha iyi olgularda alkolizmin tedavi başarısı yüksektir ve nüks oranı daha düşüktür.

Madde bağımlısı olanlarda ilaç olmayan alternatif pekiştiricilerden yararlanma olanağı, bağımlılık yapan maddenin sosyal yaşamı doğrudan etkilemesi nedeniyle oldukça kısıtlı kalabilir. Örneğin, alkol veya başka bir illegal madde bağımlısı olan bir kişinin aile ve iş ilişkileri madde kullanımı nedeni ile zaten bozulmuş olmaktadır. Bu kişilerin spor ve başka yararlı hobbilerle ilgilenme veya bunları kullandığı bir maddeye alternatif pekiştirici olarak kullanma şansı da içinde bulundukları alt kültürün yaşam tarzı nedeniyle neredeyse yoktur. Bu durumda alternatif pekiştiriciler bağımlı olanlara katkı sağlamaktan ziyade yeni bağımlıların oluşmamasına katkı sağlamaktadırlar. Öte yandan, iyi planlanmış bir bağımlılık tedavisinde tedavinin başarısına katkı sağlama olasılıkları vardır.



Eğer eşleştirme mekanizmaları ilaç tercihini kontrol ediyorsa ve eğer ilaçlar veya maddeler alternatif pekiştirici aktivitelere ulaşma olasılığını ve bunların değerini düşürüyorsa (yani ondan çok daha yüksek pekiştiriciliğe sahipse), ilaç veya madde kullanımı kontrol dışı kalabilir. Bu duruma en çok maddenin bağımlınının yaşamını kontrol ettiği fiziksel bağımlılıkta ulaşılır. Fiziksel bağımlı alternatifleri tercih etse bile ağrı ve acı ile karakterize yoksunluğu yaşamama arzusu maddeyi kullanmayı teşvik eden çok güçlü bir pekiştirici olarak rol oynayabilir.

## DAVRANIŞSAL EKONOMİ: ARZ VE TALEP

İnsanların alternatifler arasında zamanlarını ve paralarını nasıl harcayacaklarına katkı sağlayacak faktörlerle ilişkili araştırma tek başına psikologların ilgi alanı içinde değildir. Ekonomistler buna benzer problemleri yıllardır incelemektedir. Onlar genellikle tüketicinin parasını tüketici hakları çerçevesinde nasıl harcaması gerektiği ve fiyatlar düştüğü veya yükseldiği zaman parayı harcama tercihlerinin tüketiciyi nasıl etkileyeceğini incelerler. İlginç olarak bu yaklaşım ve sorgulama tarzı davranışsal deneysel çalışmalarda da uygulanır ve psikolog, psikofarmakolog, nörolog ve psikiyatrist gibi davranış bilimlerinin ana profesyonelleri çok defa ekonomistlerle aynı yanıtlara ulaşırlar. Operant davranışın anlaşılabilmesi için ekonomik prensiplerin uygulanmasına davranışsal ekonomi denir (McKim, 2000).

Davranışsal ekonomide cevaplanabilen en temel sorulardan biri herhangi bir ürünün fiyatını artırabilmek için bu ürüne talebin nasıl oluşturulacağıdır. Eğer ürün bir ilaç ise, bunun fiyatının artması talebin azalmasıyla mı sonuçlanacaktır, yoksa aynı durumda kullanıcının ilacı kullanmaya devam etmesi mi söz konusu olur?

Ekonomistler burada iki olasılıktan söz ederler: Eğer kullanıcı yeterli ödeme gücüne sahip olmasa bile ilaç için öncekine göre aynı miktarda veya daha fazla tüketmeye yönelirse bu esnek olmayan talep olarak adlandırılır. Eğer kullanıcı fiyattaki artışa paralel olarak ilacı daha az tüketme eğilimine girerse buna da esnek talep denilir. Daha iyi anlamak için örneklemek gerekirse; su, yiyecek ve korunma gibi temel ihtiyaçlar esnek olmayan talepleri oluştururken, eğlence ve seyahat benzeri etkinlikler esnek taleplerdir.

Carroll (1993) yaptığı bir deneysel çalışma ile bu tip bir çalışmanın nasıl yapılacağını ve elde edilen sonuçların nasıl ifade edilebileceğini ortaya koymuştur. Carroll çalışmasında bir pedala bastığında su sağlayan sistem içinde PCP alabilen rhesus maymunlar kullandı. Deneklerin 4, 8, 16, 32, 64 ve 128 gibi geometrik olarak giderek artan pedal sayılarına basarak PCP içeren sıvıya ulaşabileceği bir FR programı kullandı. Bu çalışmada ilacın her mg'ına 415 pedala basmaya kadar giderek artan yanıt alınmıştır. Dolayısı ile her mg'a 415 pedala basış esnek olmayan talebi temsil etmektedir. İlaç için daha yüksek bir bedel ödemek gerekiyorsa yani her mg için 415'ten daha az pedala basmak gerekiyorsa bu durumda yanıt giderek azalmakta ve esnek talep oluşmaktadır. Kokain, barbitüratlar, d-amfetamin ve ketamin gibi bağımlılık da yapabilen maddeler için maymunlarda ve kemirgenlerde benzer yöntemle esnek ve esnek olmayan talep noktaları saptanabilmektedir. Test maddesinin bağımlılık potansiyeli arttıkça esnek olmayan talebe yönelik yanıt artmaktadır. Bu yöntemle yeni keşfedilmiş ilaç moleküllerinin bağımlılık yapma potansiyelleri bağımlılık yaptığı bilinen ilaç veya maddelerle karşılaştırmalı olarak saptanabilir (McKim, 2000).

### **Yerine Geçme (Substitution)**

Ekonomik çalışmalar tüketiciye yönelik başka ürünlerinin mevcut ve elde edilebilir olmasının taleple ilişkili esneklik kavramını etkilediğini göstermiştir. Bifteğin fiyatı yüksekse veya daha öncekine göre artmış ise tüketicinin tercihini daha ucuz olan tavuk etine yöneltmesi örneğinde olduğu gibi, birbirinden tamamen ayrı ve farklı iki ürün birbirinin yerine geçebilir. Bazen de iki ürün birbirini tamamlayıcı nitelikte olabilir ve bu durumda bir ürünün fiyatı artmış ise her iki ürünün kullanımı azalabilir. Örneğin, insanlar ekmeklerinin üzerine daima tereyağı sürerek ekmek ve tereyağını mutlaka birlikte tüketiyorlarsa, ekmek veya tereyağının fiyatındaki artış her iki ürünün tüketimini azaltacaktır.

Daha önce tanımlanan arz talep ilişkisi çerçevesinde yerine geçme özelliğinin tüketicinin tavrını etkilemesine yönelik araştırmalar vardır. Örneğin “bazı pekiştirici türleri ilaçların yerine geçebilir mi” ve “yerine geçme durumlarında bir ilaca talebin esnekliği etkilenebilir mi” gibi soruların yanıtları aranmış ve buralardan elde edilen yanıtlar gerek bağımlılık tedavisinde gerekse bağımlılık yapan maddelerin kontrolüne yönelik politikalarda dikkate alınmıştır.

### **Bağımlılık Yapan Maddelerde Birbirinin Yerine Geçme**

Sigara bağımlılarında gerçekleştirilen bir çalışmada, deneklere belli miktarda para verilerek sürekli tercih ettikleri fakat pahalı olan sigara markası ile tercih etmedikleri daha ucuz sigara markası seçenekleri sunuldu. Deneklerin ellerindeki mevcut para sürekli tercih ettikleri sigarayı satın almaya yetecek miktarda ise tercih ettikleri markayı alarak tütün içmeyi sürdürdüler. Yeterli paraları olmadığında ise tercih ettikleri markanın tüketimini azalttılar, ancak daha ucuz olan ve satın alabilecekleri markaya yönelerek yine tütün içimini sürdürdüler. Sonuç olarak deneklerin tükettikleri sigara miktarı, dolayısı ile aldıkları nikotin miktarı değişmedi (DeGrandpre ve ark., 1993). Bu örnekte pahalı tütün ile ucuz tütünün alınan total miktar değişmeyecek şekilde birbirinin yerine geçtiğini görüyoruz.

### **İlaç veya Madde Özelliği Taşımayan Bir Pekiştiricinin İlaç veya Bağımlılık Yapan Maddenin Yerine Geçmesi**

Bağımlılık yapan ilaç veya maddelerin birbirlerinin yerine geçmesi çapraz bağımlılık olgusu da dikkate alındığında beklenmeyen bir durum değildir. İlginç olarak bağımlılık yapan maddelerin veya ilaçların dışında kalan bazı pekiştiriciler bu maddeler ile yer değiştirme özelliği gösterirler. Buna en iyi örnek yapılan deneysel çalışmalarda şeker, sakarin veya başka tatlandırıcılarla tatlandırılmış solüsyonlar alternatif olarak sunulan deneklerde morfin, amfetamin ve etanol kendine uygulama azalmakta ve PCP elde etmek için pedala basış sayıları düşmektedir. Tatlandırılmış solüsyonlar ortamdan çekildiğinde denekler eski tüketim seviyelerine ulaşmaktadırlar (Kanarek ve Marks-Kaufman, 1988; Carroll, 1993; McKim, 2000). Burada şekerin veya tatlandırılmış ürünlerin bağımlılık yapan maddelerin kısmen yerine geçme özelliği taşıdığı görülmektedir. Ancak, şeker ve aşırı yağlı yiyeceklerin de başka bir bağımlılık türü olan yeme bağımlılığı ile ilişkisi söz konusudur. Bu konu üzerinde kitabın son bölümünde durulacaktır.

Yukarıdaki bilgi ve örnekler ilaç veya madde kullanımındaki artma veya azalmaların alternatiflerin (yerine geçenler) fiyatı (elde edilebilirlik) ile ilişkisine işaret etmektedir.

# Bağımlılık Yapan Maddeler ve Özellikleri

## ALKOL VE ALKOL BAĞIMLILIĞI

İçki yapımında kullanılan etil alkol kafein ve tütünden sonra dünyada en yaygın kötüye kullanılan maddedir. Alkol etkilerinin insanlar tarafından keşfi ve kullanılması ile ilişkili ilk kaynaklar M.Ö. 3000-4000 yıllarına kadar uzanır. Eski Mısır, Mezopotamya, Yunan ve Roma uygarlıklarında alkolün kullanıldığı, hatta hastalıkların tedavisi için Mezopotamya'da reçete tabletlerine yazıldığı görülmektedir (Uzbay, 1981). Bununla beraber, alkol kullanımı yazılı tarih öncesine kadar gider. İnsanın alkolün öforizan etkilerini ilk kez keşfi de muhtemelen fermente olmuş bal veya meyvenin tadılması veya yenmesi ile gerçekleşmiştir. Planlı bir üzüm tarımı yapılması ve fermentasyon tekniklerinin kullanılarak içilebilecek nitelikte alkol elde edilmesi M.Ö. 6000 civarında bugünkü Ermenistan'ın Karadeniz'e yakın bölümlerinde gerçekleşmiş ve buradan Anadolu'ya, Mısır'a ve İsrail'e ulaşmıştır. Daha sonra Roma'ya ve buradan da tüm Avrupa'ya ve dünyaya yayılmıştır (McKim, 2000).

Yakın zamanlarda yayınlanan önemli bir araştırmanın sonuçları atalarımızın alkol ile tanışıklığının ve alkol tüketiminin çok daha eskilere dayandığını kanıtlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Santa Fe Üniversitesi'nden biyolog Matthew Carrigan'ın çalışması alkol metabolizmasına katkı sağlayan alkol dehidrojenaz (ADH) enziminin 70 milyon yıllık evrim tarihini yeniden oluşturdu ve günümüzden en az 10 milyon yıl önce yeryüzünde varlığını sürdüren atalarımızın bu enzim üzerinde alkolü sindirebilecek genetik bir mutasyona sahip olduğunu ortaya koydu. Bu dönemde yaşayan atalarımız tabii ki alkol fermentasyonunu bilmiyorlardı; ancak o dönemde gerçekleşen iklimsel döngü nedeni ile ağaçtan düşmüş meyveleri yerden toplayarak yemeye başlamışlardı. Dalından yere düşen meyveler iklime de bağlı olarak daha fazla alkol içermekteydi ve evrimsel olarak vücutta bu alkolü metabolize etmeye yönelik enzim değişiklikleri de gerçekleşmişti (Carrigan ve ark., 2014). Süreç sonrasında da insanlar beslenme zinciri içinde alkolden faydalanacak ve rahatlıkla metabolize edebilecek enzim sistemine sahipti. Alkol, zaman içinde insanların daha yüksek



etanol içeren çeşitli içecekleri geliştirmesi ile sağlık açısından sorun oluşturmaya başlamıştır. Bu düşünceye göre, insanoğlu henüz alkollü içecekleri fazla tükettiği zaman aldığı etanolü rahatça metabolize edebilecek ve zararlı etkilerini ortadan kaldıracak bir genetik sistem geliştirememiş veya alkolün yüksek dozlarına adape olamamıştır.

Alkol ortaçağ boyunca bazı din ve kültürler tarafından ritüel olarak ayinlerde de kullanılmıştır. MS 571’de ortaya çıkan Müslümanlık alkollü yasaklamıştır. Müslüman toplumlarda alkole karşı tepkide şarabın Hristiyanlıkta kutsal bir içki kabul edilmesi ve dini ritüelin bir parçası olmasının da katkısı söz konusudur. Alkol kullanımı ve tüketimi özellikle Müslüman topluluklar dışında Avrupa ve Kuzey Amerika’da alkollü içkilerin çeşitlenmesini de izleyerek artmıştır. Aşırı alkol kullanımı ve alkolizme dair gözlemler mevcut olmakla beraber Müslüman dünyası dışında 1700’lerin sonuna kadar alkole tıbbi veya toplumsal anlamda ciddi bir karşı çıkış söz konusu değildir. 1785 yılında alkole karşı çıkışı ile tanınan Dr. Benjamin Rush alkolün fiziksel, sosyal ve moral zararlarına dikkat çeken “An Inquiry into the Effects of Ardent Spirits” (Keyif Verici Alkollü İçecekler Üzerine Bir Sorgulama olarak çevrilebilir) başlıklı yazısını yayınladı. Bu yazı alkol karşıtı ilk etkili yazılı doküman olma özelliğine sahiptir. Rush alkolün zararlarına dikkat çeken, bunu izleyen başka yazılar da yayınlamıştır. Rush’ın yazdıklarına ilk zamanlar çok fazla kulak asılmasa da 1800’lerin başlarından itibaren Rush ve yazdıkları çok güçlü bir toplumsal alkol karşıtı hareketin başlangıcı olmuştur. Bu hareket Kuzey Amerika ve Avrupa’da alkol karşıtı birçok yasanın çıkmasına ve 1900’lerin başlarında alkolün Kuzey Amerika başta olmak üzere tamamen yasaklanmasına yol açmıştır (McKim, 2000).

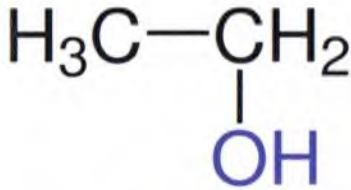
Alkolün yasaklanmasının iki önemli sonucu olmuştur. Birincisi alkol üretimi ve ticaretinin mafyanın kontrolüne girerek kaçakçılığının ortaya çıkmasıdır. İkincisi ise alkole ulaşamayanların kalitesiz üretim veya etil alkol yerine metil alkol gibi öldürücü başka alkol formlarını kullanması sonucu alkol zehirlenmeleri ve alkolden ölümlerde gözlenen artışlardır. Alkolün tamamen yasaklanması kullanımını azaltmadığı gibi kaçakçılığı üzerinden illegal örgütlere menfaat sağlarken, daha fazla insanın alkolden daha çok zarar görmesine yol açmıştır. Bir süre sonra Amerika ve Avrupa’nın yasakçı ülkeleri bu politikalarından vaz geçerek mafyanın alkol ticareti yapmasının önüne geçmiştir. Hükümetler alkollü serbest bırakırken iki noktaya dikkat etmişlerdir. Bunların birincisi üretiminin denetlenmesi ve metil alkol gibi toksik başka ürünlerin tüketiminin önüne geçilmesidir. İkincisi ise kullanımına yaş bazında kısıtlama getirilmesidir. Alkollü ürünler alkolün serbest olduğu hiçbir ülkede reşit olmayan, 18 yaşın altındaki genç ve çocuklara satılamaz. Amerika Birleşik Devletleri’nin birçok eyaletinde bu yaş sınırı 21’dir. Ülkemizde de yaş sınırı 18 olarak belirlenmiştir. Ancak alkolün doğrudan beyine olan etkileri, 18 yaşın halen ergenlik dönemi olduğu ve beyin gelişiminin dinamik bir şekilde bu süreçte devam ettiği göz önüne alındığında alkol satışı için yaş sınırının 21 olması daha doğru bir yaklaşım gibi görünmektedir. Ülkemizde alkol kullanımını kısıtlamak üzere vergilerin oldukça yüksek tutulması söz konusudur. Alkollü içkiler uygulanan yüksek vergi politikaları nedeni ile birçok başka ülkeye göre oldukça pahalıdır.

Ülkeler diğer bir önlem olarak alkollü içkilere kolay ulaşılması engelleyebilirler. Amerika’nın bazı eyaletlerinde alkollü içkiler genellikle zor ulaşılabilir mekanlarda ve belli saat dilimleri arasında satılmaktadır. Geceleri saat 10 ile sabah 6 arasında

ülkemizde de alkol satışı yasaklanmıştır. Ayrıca alkolün satışını yapabilecek yerlerin kapsamı da giderek daraltılmaktadır. Bu tür önlemler doğru gibi görünse de stokçuluğa ve daha fazla alkol tüketimine yol açabilmektedir. Öte yandan alkol kullanımı davranışı coğrafi özellik ve toplumsal baskı ile de ilişkilidir. Daha az ışık alan kuzey ülkelerinde alkol tüketimi önemli bir sorundur. Alkole sert yasaklar uygulayan ülkelerde de alkol kaçakçılığı ve merdiven altı üretim ile alkol tüketimi oldukça yüksektir. Komünist dönemde Sovetler Birliği'ni oluşturan ülkeler ile Doğu Almanya ve Çekoslovakya gibi bu rejime bağlı doğu bloku ülkelerinde aşırı alkol tüketimi ve alkolizm ciddi bir sorun oluşturmıştır. Alkolizm bulunduğu coğrafi bölge ve yönetim biçimi itibarı ile Türkiye için ciddi bir tehdit oluşturmaz iken fiyatının sürekli artırılması ve satış saatlerinin kısıtlanması maalesef kaçakçılığı ve stoklamayı teşvik etmektedir. Nitekim son zamanlarda ülkemizde sahte içkiye bağlı ölüm vakalarında artış görülmektedir. Alkol kısıtlanmaya çalışılırken alkol kullanım yaşının hala 18 olması ve alkolle birlikte kullanıldığında ve tek başına aşırı dozda bazen duyarlı gençlerde ani ölüme yol açabilen çeşitli enerji içeceklerinin serbestçe satılması ve hatta reklamının yapılması son derece manidardır. Kronik alkol kullanımı ve alkolizm aşağıda ayrıntılı bir biçimde ele alınacağı üzere dikkate alınması ve üzerinde durulması gereken bir problemdir; ancak alkol üretimi ve satışı ile ilişkili politikaların ülke gerçekleri doğrultusunda yeniden gözden geçirilmesinde yarar vardır.

## ÇEŞİTLİ ALKOLLER

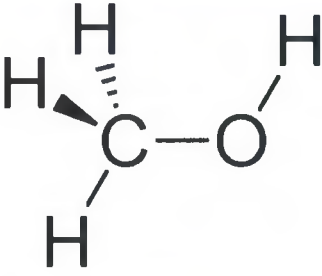
Alkoller kimyasal olarak alifatik hidroksil grupları içeren bileşiklerdir. Etil alkolün (etanol) (Şekil 20), cilt antiseptiği şeklinde kullanılması dışında, ilaç olarak fazla bir önemi yoktur. Ancak alkollü içkiler şeklinde alınması nedeniyle, bazı kişilerin ilaçtan da sık kullandıkları bir maddeyi oluşturur. Ayrıca, alkolizm diye de adlandırılan alkol bağımlılığı, kişi üzerindeki ve çevresindeki komplikasyonları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.



Şekil 20. Etil alkol (etanol).

Tıbbi önemi olan diğer alifatik alkoller metanol ve etilenglikol'dür ( $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$ ). Ancak bunların keyif verici etkisi yanında, belirgin akut toksik etkileri de vardır ve toksikoloji yönünden önemlidirler.

Alkollü içki kültüründe ve klinikte; alınan alkollü içki miktarı Amerikan literatüründe "içki" (drink) birimi ile ifade edilir. Bir "içki" 13 g (yaklaşık 16 ml) saf etanole eşdeğer alkollü içki miktarıdır. Buna göre, viskinin veya rakının yaklaşık 35 ml'si veya bir küçük şişe rakının 1/10'u, şarabın 120 ml'si veya biranın 360 ml'si bir "içki" sayılır (Uzbay, 2009).



Şekil 21. Metil alkol (metanol)

## ETİL ALKOLÜN FARMAKOKİNETİĞİ

Ağız yolundan alınan etanol, mide-barsak kanalından pasif difüzyonla hızlı bir şekilde ve tam olarak absorbe edilir. Absorpsiyonun hızı, sıvı olması, küçük moleküllü olması ve iyonize olmaması ile ilişkilidir. Oral yoldan alındıktan en fazla 5 dakika sonra kana geçer. Aç karna alındığında alınan miktarın yaklaşık %20'si mideden, geri kalanı ince barsaktan absorbe edilir. İnce barsaktan olan absorpsiyonun hızı, mideden olana göre daha fazladır. Normal bir kişide tek dozu maksimum kan konsantrasyonuna 40–60 dakikada erişirken, gastrektomili hastalarda bu süre çok daha kısadır (yaklaşık 20 dakika). Mide dolu olduğunda absorpsiyonu yavaşlar; ayrıca bu durumda midenin boşalma süresinin uzaması nedeniyle ince barsağa geçişi gecikir. İnce barsağa gelen alkolün hepsi buradan absorbe edilir; alkol kolona erişemez, ancak rektal yoldan uygulanan etil alkol kolon mukozasından da kolayca absorbe edilir.

Alınan içkide etanol konsantrasyonu yüksekse, konsantrasyon farkının fazlalığı nedeniyle pasif difüzyonla absorpsiyonu daha hızlı olur. Şarap ve bira gibi nispeten düşük oranda alkol içeren içkilerden daha yavaş absorbe edilir. İçkideki alkol oranı çok yüksek olursa, pilorospazm gelişir ve alkolün ince barsağa geçişi engellendiği için absorpsiyon gecikebilir. Alkol ve alkollü losyonlar koklandığında, akciğer alveollerinden az da olsa alkol absorbe edilir.

Alkol vücutta bütün sıvı kompartmanlarına kolayca geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Vücut boşluklarındaki sıvılarda (BOS ve aköz hümeur 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 erkeklerdekinden biraz daha azdır (kadınlarda 0.6 l/kg, erkeklerde 0.7 l/kg). Bu nedenle aynı miktar alkol alan aynı vücut ağırlığındaki bireylerde kan alkol düzeyi; kadınlarda, erkeklerle göre daha yüksek olur. Öte yandan kadınların vücut ağırlığı erkeklerinkinden daha azdır. Bu da aynı miktar alkol alan kadın ve erkek arasındaki konsantrasyon farkının oluşmasına katkıda bulunur.

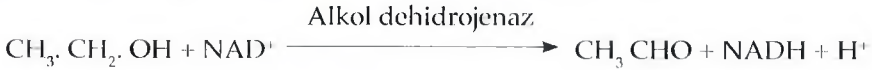
Vücuda giren alkolün %98'i biyotransformasyon suretiyle elimine edilir. Vücuda fazla alkol girmişse bu oran %90'a kadar inebilir. Geri kalan kısmı, akciğerlerden alveollerden nefese atılmak, böbreklerden idrar içine itrah edilmek ve ter bezleri tarafından salgılanmak suretiyle uzaklaştırılır. Ekspirasyon havasındaki alkol konsan-



trasyonu, kandaki konsantrasyonu, gecikmeksizin ve düzenli bir oranda yansıtır; aradaki oran 1: 1300 kadardır. Bu nedenle nefesteki alkol kandaki miktarın oldukça iyi bir göstergesidir. Bu özelliği nedeni ile nefesten alkol ölçümü trafik kontrollerinde ve alkollü trafiğe çıkmanın caydırılmasında halen sıkça kullanılmakta olan pratik bir yöntemdir. Bu özellik idrardaki alkol için pek geçerli değildir. Bu nedenle diğer başka maddelerin aksine idrarda alkol ölçümünün fazla bir pratik değeri yoktur.

Alkol esas olarak karaciğerde ve daha ufak ölçüde diğer dokularda metabolize edilir. Diğer dokular içinde alkolün en fazla metabolize edildiği yer mide mukoza-sıdır. Alkolün biyotransformasyonunda birinci basamak, asetaldehide oksidlenme-sidir. Bu olay sıfır derece kinetiğine göre, alkol konsantrasyonundan bağımsız bir hızda cereyan eder. Söz konusu dönüşüm iki yolak üstünden olur (Uzbay, 2009):

**a) Alkol dehidrojenaz (ADH) yolu:** Bu enzim esas olarak karaciğer hücrelerinin sitoplazma içinde bulunan ve çinko içeren sitosolik bir enzimdir. Mutad dozda alkol alındığında dönüşüm bu yolak üstünden olur; fazla miktarda alkol alınmışsa, büyük kısmı gene bu yolak üzerinden metabolize edilir; enzimin Km değeri oldukça düşüktür (0.26–2 mM). Reaksiyon aşağıdaki denkleme uyar.



Denklemden de görüldüğü gibi alkolün oksidasyonu, nikotinamid adenin dinükleotid kofaktörü'nün (NAD<sup>+</sup> nin), NADH'ye indirgenmesi olayına kenettir. İndirgenmiş NADH'nin NAD<sup>+</sup>'ye rejenere olması, ileride daha ayrıntılı olarak değinildiği gibi, alkolün biyotransformasyonunda hız kısıtlayıcı etkeni oluşturur. Bu nedenle; bu olaya kenetli yukarıdaki reaksiyon etanol metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamaktır. NAD<sup>+</sup> rejenerasyonu (NADH'nin oksidlenmesi) olayı, karaciğer hücresinde piruvatın laktat'a, oksaloasetatin malat'a indirgenmesi ve benzeri indirgenme olaylarına kenetlenmiş bir şekilde olur. Bu nedenle, alkol alındığında hepatositlerde piruvat/laktat oranı oldukça azalır. Kronik olarak fazla alkol alanlarda hepatositlerin oksijen ve ATP tüketimi hızlanır. NAD<sup>+</sup> nin rejenerasyon hızının kısıtlı olması nedeniyle NADH/NAD<sup>+</sup> oranı yükselir. Yağ asitleri ve ürik asit birikir. Piruvatın azalması nedeniyle glukoneojenez bloke edilir. Hepatositlerde oksijen tüketiminin artması ve alkolün solunumu deprese etmesi nedeniyle hipoksemi yapabilmesi; karaciğer lobülleri içinden akıp sentrilobüler bölgeye gelen kanın oksijen miktarını azaltır ve sonuçta bu bölgede dejenerasyon ve nekroza neden olur. Kronik alkol alanlarda karaciğer yağlanması ve hasarının temel nedenlerinden biri budur.

ADH'nin üç alt tipi tanımlanmıştır. Yukarıda sözü edilen, tip 1 ADH'dir. Bu tür ADH'yi kodlayan üç gen ayırt edilmiştir. ADH1, ADH2 ve ADH3 genleri diye adlandırılan bu genler tip 1 ADH enziminin sırasıyla alfa, beta ve gama alt birimlerini kodlarlar. Son iki alt birimi kodlayan ADH2 geni ve özellikle ADH3 geni polimorfizm gösterir. Bu durum alkolün asetaldehide dönüşme hızının bireyler arasında farklılık göstermesine katkıda bulunur.

ADH3 polimorfizmi popülasyonun %40–50'sinde, ADH2 polimorfizmi ise %10'dan azında görülür. Polimorfik iki alel gama1 ve gama2 olarak adlandırılmıştır. Gama1 fenotipi alkolün hızlı yıkılması ve gama2 fenotipi yavaş yıkılması ile ilişkilidir. Gama2 için homozigot olanlarda alkolizm, gama1 için homozigotlarda ise alkole

bağlı karaciğer gibi hedef organ bozukluğu ve orofarenks kanseri daha sık görülür. Öte yandan orta derecede (günde 1-2 "içki") alanlarda görülen plazma yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyi yükselmesi ve myokard infarktüsü riski azalması, gama2 homozigotlarda diğer fenotiplere göre daha fazladır (Hines ve ark., 2001).

**b) Mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar:** Karaciğerde endoplazmik retikulumda yerleşmiş olan bu enzimlerin etil alkolün oksidasyonunu yapan bölümüne, mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS) adı verilmiş ve daha sonra bunun sitokrom P450 sisteminin alt tiplerinden biri olan CYP2E1 enzimi olduğu anlaşılmıştır. Alkolü oksidleyen mikrozomal oksidazın Km değeri, önceki enziminkinden 4-40 kez daha yüksektir. Bundan dolayı CYP2E1'in az veya orta dozda alınan alkolün oksidasyonuna katkısı fazla değildir ve alkol konsantrasyonu yükseldiğinde artışla orantılı bir biçimde devreye girer. Kronik olarak alkol alanlarda bu enzim otoindüksiyona uğrar. Bu yolak üzerinden olan oksidlenmeye, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH'nin) NADP'ye oksidlenmesi eşlik eder ve olay aşağıdaki denkleme uyar:



Alkolün oksidasyonunda ikinci basamak, asetaldehidin asetik aside dönüşümüdür. Asetaldehidin %90'dan fazlası bu reaksiyona girer. Olayı NAD'ye bağımlı mitokondriyel bir enzim olan aldehyd dehidrojenaz (ALDH) katalizler. Bu olaya karaciğer mikrozomal enzimlerinin katkısı düşük derecededir. İkinci basamaktaki dönüşümün hızı, birincininkinden çok daha fazladır; bundan dolayı, alkol alındıktan sonra vücutta asetaldehid birikmez. Bu maddenin kandaki konsantrasyonu alkolünün %1'i kadardır. Alkoliklerde muhtemelen mitokondrilerin bozulmasına bağlı olarak asetaldehid oksidasyonu yavaşlar. Asetaldehiden oluşan asetik asit kısmen metabolize edilerek CO<sub>2</sub> ve suya dönüşür.

Asetaldehid'in büyük kısmının oksidlenmesinden sorumlu ALDH türü, ALDH2 enzimidir ve bu enzim de polimorfizm gösterir. Bunun da iki formu (izoenzimi) vardır. Bunlardan biri (ALDH2), pratik bakımdan inaktif sayılabilecek kadar düşük etkilidir. Buna sahip olan kişiler, normal (hızlı) forma sahip olup da disülfiram almış kişilere eşdeğerdir. Düşük etkililik bakımından homozigot veya heterozigot olan yavaş inaktivatör bireyler, az miktarda alkol aldıklarında bile, kanda asetaldehid birikeceğinden kolayca ciltte kızarma ve diğer asetaldehid reaksiyonu belirtileri ortaya çıkar. Düşük etkililik aleli sıklığı Japonya'da araştırılmış ve alkole bağlı karaciğer hastalığı olanlar arasında %7 bulunmuştur; kontrol grubunda bu oran %35'tir. Bu durum, düşük etkililik genotipin, alkolik karaciğer hastalığına karşı koruma sağladığını gösterir. Bu genotipi olan yavaş inaktivatörler alkole dayanıksız olduğundan, genotipin alkolizme karşı koruma sağlaması olasılığı da vardır. Düşük etkililikli ALDH2 aleli doğu Asya ırklarında nispeten sıktır (Japonlarda %24, Çinlilerde ve Korelilerde aşağı yukarı %15'tir). Yavaş inaktivatörlerde, klorpropamid ve tolbutamid gibi hafif ALDH2 inhibitörü oral antidiyabetikler asetaldehid reaksiyonuna neden olabilir. Avrupa ırklarında ve Türklerde normal (hızlı) asetaldehid inaktivasyonu yapan enzim formu (ALDH2) aşağı yukarı %100 oranında bulunur (Goedde ve ark., 1992).

Alkol metabolize eden karaciğer dışı dokulardan en önemlisi olan mide mukozasında, ALD etkinliğinin, kadınlarda erkeklerdekinin yaklaşık yarısı kadar ve mide mukozasından absorbe edilen alkolün oradaki yıkılma hızının erkeklerdekinin yaklaşık 1/4'ü kadar olduğu saptanmıştır. Erkek ve kadınlar arasındaki alkole duyarlılık farkı, kısmen bu olaya dayanır.

Alkoliklerde CYP2E1 indüklenir; fakat alkol, vücutta bulunduğu süre boyunca bu enzim akut olarak inhibe edilmiş durumdadır. Bu durum, alkolün diğer bazı ilaçlarla (örneğin barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi) karmaşık bir şekilde etkileşmesine neden olur.

Alkolün asetaldehide dönüşümü alkol konsantrasyonuna bağlı olarak hızlanır. Konsantrasyon 100 mg/100 ml düzeyine eriştiğinde hız maksimuma erişir. Bundan sonra konsantrasyon artsa bile alkolün biyotransformasyon hızı sabit kalır. Bunun nedeni enzimin doygunluğa erişmiş olması değil, fakat hidrojen akseptörü olarak gerekli NAD<sup>+</sup> koenziminin NADH'den rejenerasyon hızının kısıtlı olmasıdır. Normal bir insanda saatte ortalama 150 mg/kg alkol metabolize edilir ve bu 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde saatte yaklaşık 11 g (veya 2/3 "içki") alkol yıkıldığını gösterir. Buna göre normal bir erişkin yarıyariya sulandırılmış rakının yaklaşık 50 ml'sini bir saatte inaktive edebilir. Ancak alkol metabolizmasının maksimum hızı oldukça fazla bireysel farklılık gösterir. Alkoliklerde veya sosyal içici olarak kronik alkol alanlarda alkolün biyotransformasyon hızı, enzim indüksiyonu nedeniyle, fazlalaşmıştır. İntravenöz yoldan 1-2 g/kg dozunda verilen fruktoz, alkol yıkımında çabuk başlayan bir artma yapar. Açlık ve proteinden fakir diyet alkol metabolizmasını yavaşlatır.

Bir gram alkolün metabolize edilmesi 7 kilokalorilik enerji oluşturur; bunun 2/3'ü asetik asidin yıkılması sırasında olur. Bu duruma göre alkolün kalori değeri karbonhidrat ve proteinlerinkine (4 kcal/g) göre daha yüksek, fakat yağinkine göre (9 kcal/g) daha düşüktür. Bu açıdan alkol besinlere benzer kalorik değeri olan bir maddedir. Kronik alkol tüketen bağımlılar etil alkolden günde 1800-2000 kcal alabilirler ki bu, fazla efor sarfetmeyen bir insanın günlük kalori ihtiyacına eşittir.

Etil alkol alındığı miktara ve kandaki miktarına bağlı olarak santral sinir sisteminde öforiden koma ve ölüme kadar değişen etkilere neden olur (Tablo 4). Dünya Sağlık Örgütü de günlük tüketilen alkol miktarını bağımlılık oluşturma riski bakımından erkekler ve kadınlar için ayrı ayrı derecelendirmiştir (Tablo 5).

Buna göre günlük alkol alımı erkekler için 60 kadınlar için 40 g'ı geçtiğinde bağımlılık riski yüksektir. Akılda tutulması gereken nokta buradaki miktarların ortalama bir tahmine dayalı olduğudur. Genetik ve çevresel faktörler buradaki miktarları kişiye özel olarak değiştirebilir. Erkek veya kadın için düşük kabul edilen alkol miktarı genetik yatkınlığı olan bir bireyde çevresel faktörlerin de devreye girmesi ile yüksek bir risk oluşturabilir.

## ETİL ALKOLÜN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Alkolün en önemli etkileri santral sinir sistemi üzerinde yaygın depresyon ve bu arada disinhibisyon yapmasına bağlı olarak oluşan davranışsal etkilere bağlıdır. Yüksek dozda vücuda girdiğinde genel anestezi oluşturur; fakat bu amaçla kullanılmaz.



**Tablo 4. Kandaki alkol konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan merkezi sinir sistemi etkileri\***

| Kandaki konsantrasyon (mg/100 ml) | Etki                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50–80                             | Öfori, hafif motor bozukluklar, zihinsel etkinlikte azalma                                                                                                                                 |
| 81–100                            | Nistagmus, beceri isteyen işlerin yapılmasında aksama, araba sürme yeteneğinin bozulması, EEG’de alfa dalgalarının aktivasyonu.                                                            |
| 101–200                           | Emosyonel düzensizlik, motor koordinasyonun ileri derecede bozulması (ataksi, yalpalama), EEG’de alfa dalgaların frekansının azalması, daha sonra yavaş dalga periyodlarının belirlenmesi. |
| 201–300                           | Konfüzyon, geveleyerek konuşma, amnezi.                                                                                                                                                    |
| 301–400                           | Stupor ve koma.                                                                                                                                                                            |
| 401–500                           | Koma, ileri derecede solunum depresyonu, bazen ölüm.                                                                                                                                       |
| 500 >                             | Kesinlikle ölüm.                                                                                                                                                                           |

180 mg/100 ml, yaklaşık olarak, 60 ml rakı veya viski veya iki şişe (1000 ml) bira içtikten sonra oluşan konsantrasyonu temsil eder \*(Uzbay, 2009).

**Tablo 5. Günlük alkol tüketiminin DSO derecelendirmesi\***

| Risk       | Günlük saf alkol tüketimi (g) |         |
|------------|-------------------------------|---------|
|            | Erkek                         | Kadın   |
| Düşük      | 1-40 g                        | 1-20 g  |
| Orta       | 41-60 g                       | 21-40 g |
| Yüksek     | 61-100 g                      | 41-60 g |
| Çok yüksek | ≥ 101 g                       | ≥ 61 g  |

\* Paille ve Martini, 2014’ten alınmıştır.

Cerrahi anestezi yapan dozu, öldürücü (bulber paralizi yapan) dozuna çok yakındır. Aradaki fark birbitürlatlarda olduğundan düşüktür. Etil alkolün belli başlı farmakolojik etkileri aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır (Uzbay, 2009).

### Davranış Üzerine Etkiler

Alkol düşük dozlarda alındığında hafif sedasyon yapar. Kişide anksiyete, endişe, sıklılganlık ve sorumluluk duygusunu azaltır ve öfori oluşturur. Davranışın kontrolü üzerindeki baskıyı inhibe eder ve baskı altında tutulan içgüdülerin, isteklerin ve eğilimlerin eyleme dönüşümünü kolaylaştırır. Başlangıçta, konuşma ve hareket etme eğilimini artırırken disinhibisyona bağlı eksitasyon yapar. Yukarıda belirtilen durum, eğlenme amaçlı toplanmış bir grupta (örneğin düğünde veya eğlence partisinde) belirgin olarak ortaya çıkar. Eğer kişi az miktarda alkolü evinde yatmadan önce uykuyu kolaylaştırmak için almışsa meydana gelen etkiler sedatif ve hipnotik ilaç alındığında oluşanlardan pek farklı olmaz. Bununla beraber, alkol alınması

uyku kalitesi ve kaliteli bir uyku bakımından iyi bir yaklaşım değildir. Öte yandan, alkolün psişik etkisi çevreye, beklentiye ve alınış amacına göre farklılık gösterebilir. Alkol, kişide kendini kontrol ve özleştirme yeteneğini azaltır. Zihinsel yorumlama ve mantık uygulama yeteneğini bozar.

Alkolün etkisi altında kognitif yeteneklerde azalma olur. Zihinden aritmetik işlem yapılması ve beceri isteyen işlerin hatasız yapılması zorlaşırken psikomotor testlerde başarı oranı düşer. Alkol atletik performansı düşürür. Ancak aşırı inhibisyon ve çekingenlikten doğan bir baskı altında yapılan bazı işler az miktarda alkol alındıktan sonra daha iyi yapılabilir. Sosyal strese bağlı taşikardi gibi kardiyovasküler cevapları, tip A kişilikli olanlarda düşük dozlarında hafifletebilir.

Alkolün ve taşıt kullanmanın çağımızda çok kişinin günlük yaşamına girmesi nedeniyle, alkollü iken taşıt kullanmaya bağlı kazalar önemli bir sosyal sorun oluşturmaktadır. Trafik kazalarının büyük bir kısmında sürücünün veya yayanın alkol almış olduğu saptanmıştır. Trafik kazası yapma olasılığı, kan alkol konsantrasyonu ile doğru orantılı bir şekilde artar. Taşıt kullanamayacak kadar sarhoş olmanın sınırını, sarhoşluğun hafif kademesinde psikolojik testler veya basit nörolojik muayenelerle saptamaya olanak yoktur. Bu sınırın yasal olarak saptanması, birçok ülkede kanda alkol konsantrasyonunun ölçülmesi suretiyle yapılır. Ancak alkol kanda hızlı elimine olan bir madde olduğundan suç anında kandaki konsantrasyonu kan alım süresi uzarsa saptanamayabilir. Bu nedenle birçok ülkede ve ülkemizde de uygulandığı gibi, özellikle trafikte nefeste alkol ölçümü yapılması pratik ve etkili bir yöntemdir. İngiltere gibi bazı ülkelerde söz konusu sınır kanda 80 mg/100 ml'dir. Bazı yerlerde de bu sınır 150 mg/100 ml gibi nisbeten yüksek bir değerdir. Ülkelerin koyduğu yasal sınırlarda gelenekler ve toplumun alkole bakış açısı da etkilidir. Daha yüksek değeri sınır kabul etmek alkollü durumda taşıt kullananlara karşı gereksiz ve riskli bir hoşgörüdür. Türkiye'de 11 Haziran 2013 gün ve 28674 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "Bazı Kanunlar ile 375 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamede Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun'un" 19. maddesine göre "Özel otomobil sürücülerin kanda 50 mg/100 ml (0.5 promil) sınırını aşmayacak kadar alkollü içki almalarına müsaade edilir. Bu oran diğer taşıt sürücüler için 20 mg/100 ml'dir (0.2 promil). Herhangi bir kazaya sebebiyetle kanda alkol miktarı 1 promil'in üzerinde ise ilave ceza uygulanır.

Alkol, denge ve motor koordinasyonda önemli bir merkez olan serebellumun (beyincik) fonksiyonlarında bozulmalara neden olur. Bu durumdan hareketle pratik bir "serebellar fonksiyon testi" ile kişinin alkollü olup olmadığı veya aldığı alkolün davranış ve eylemlerini sağlıklı bir şekilde yapıp yapamayacağı saptanabilir. Bu testte denneğin gözleri kapalı iken, bir ayağını diğerinin hemen önüne koymuş durumda yalpalamadan durabilmesi istenir. Kişinin bu eylemi gerçekleştirme yeteneği kandaki alkol konsantrasyonu ile orantılı bir şekilde bozulur. Özellikle kronik veya akut yüksek dozda alkol alımı ayrıca iç kulaktaki denge organını da bozar ve buna bağlı olarak pozisyonel nistagmus ortaya çıkabilir.

Alkolün, afrodizyak etkisi olduğu ileri sürülmüş ise de bu bilimsel olarak gerçek değildir. Moral inhibisyonu ve çekingenliği kaldırdığı için cinsel arzuyu ve girişimciliği artırabilir. Ancak, erkeğin seksüel eylemde performansını artırmadığı gibi aşırı miktarda alınmışsa cinsel performansı düşürür. Alkolün kronik kullanımının da cinsel işlev bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Özellikle erkek alkoliklerde cinsel

işlev bozuklukları önemli bir sorundur (Fagan ve ark., 1988; Schiavi, 1990; Beckman ve Ackerman, 1995).

### **Kardiyovasküler Etkiler**

Alkol alındığında cilt damar yatağında genellikle belirgin vazodilatasyon olur. Periferik damar rezistansı düşer. Ciltte kızarma olur ve terleme artar. Barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi benzer ilaçlar davranışlar üzerinde depresyon oluşturan dozlarda vazodilatasyon yapmazlar. Bu bulgu alkolün düşük dozda alındığında yaptığı vazodilatasyonun santral etkiden ziyade damar düz kası üzerindeki direkt etkisine bağlı olduğunu düşündürür. Son zamanlarda yapılan incelemeler alkolün yaptığı vazodilatasyonun, ondan oluşan asetaldehide bağlı olduğunu göstermiştir. Asetaldehid oldukça güçlü bir vazodilatördür. Düşük dozlarda damar içi infüzyonu belirgin vazodilatasyon ve şiddetli baş ağrısı yapar.

Alkol cilt damarlarında oluşan vazodilatasyon nedeniyle kişiye ısınma duygusu verir. Bunun için soğuk mevsimlerde dışarı çıkmadan önce, üşümeyi azaltmak amacıyla alkol alınması yanlış ve sakıncalıdır. Vazodilatasyon ciltte ısı kaybını artırır. Buna ilave olarak soğuk ortamda alınan alkol hipotermi oluşturur ve donmayı kolaylaştırır. Bu nedenle ısınma amaçlı olarak soğuk ortamda alkol alınması ölümcül sonuçlara yol açabilir.

Alkol koroner ve serebral kan akımlarını artırmaz. Alkolün anginası olan hastalarda EKG’de bir değişiklik yapmaksızın ekzersize bağlı ağrıyı azalttığı ve önlediği saptanmıştır. Bunun, alkolün periferik damar rezistansını düşürerek kalbin yaptığı işi azaltması ile veya anginal nöbeti tetikleyen psişik gerginliği gidermesi ile ilgisi olabilir. Alkol mutad miktarlarda alındığında analjezik etki yapmaz. Sıçanlarda, alkol alan insanlarda oluşan düzeye uyan konsantrasyonlardaki alkolün in vivo deneylerde pial damarlarda büzülme ve in vitro deneylerde serebral arterlerde spazm yaptığı saptanmıştır.

Alkol kalp atış hızını azaltabilir. Bu etkinin asetaldehide bağlı olması muhtemeldir. Orta miktarda alındığında, genellikle kan basıncı düşmesine bağlı olarak gelişen refleks sempatik uyarı nedeniyle kalp hızını ve atış hacmini artırabilir.

Orta veya fazla miktarda alkol uzun süre alındığında myokard kontraktilitesinde azalma olur. Bu etkinin asetaldehidin myokardda sempatik sinir uçlarındaki noradrenalin deposunu azaltmasına (depleasyona) bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum myokard fonksiyonu normal düzeyde olanlarda kısa sürede bir sorun oluşturmayabilir.

Yukarıda belirtilen ve genellikle vazodilatör olan bölgesel etkisi dışında, alkolün periferik damar rezistansını artırıcı etki potansiyeli de vardır. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda günde 20 ml’nin üstünde aşırı ve sık alkol alınması kan basıncını yükseltir ve ilaçlarla düşürülmesini zorlaştırır.

Deneyisel incelemeler, alkole maruz kalan damar endotel hücrelerinde endojen doku plazminojen aktivatörü (t-PA, tissue plasminogen activator) üretiminin arttığını göstermiştir. Orta derecede, uzun süredir alkollü içki kullananlarda plazma t-PA düzeyinin, hiç içmeyenlere veya seyrek içenlere göre yaklaşık %30’a varan bir oranda yükselmiş olduğu bulunmuştur (Ridker ve ark., 1994).

Uzun süre orta miktarda (günde en az 1 “içki” gibi) alkollü içki alanlarda myokard infarktüsü riski azalır. Azalma ADH3 gama2 aleli bakımından homozigot olan



ve alkolü yavaş yavaş yıkan erkeklerde en fazla olmaktadır (göreceli risk 0.14 (0.04–0.45 GA%95) (Hines ve ark., 2001).

### Solunum Üzerine Etkiler

Asetaldehid oluşumuna bağlı olarak düşük ve orta dozdaki alkol, solunum merkezini stimüle eder ve solunumu hızlandırır. Aşırı dozda alındığında ise solunumu belirgin derecede deprese eder. Akut alkol zehirlenmesinde başta gelen ölüm nedeni solunumun tamamen inhibe olmasıdır.

### Emetik Etkiler

Aşırı dozda alkol alındığında bulantı ve kusma gelişir. Bu, akut alkol intoksikasyonunu önleyen yararlı bir etki gibi gözükür. Ancak mide içeriğinin aspirasyonu ile pnömoni ve bazen, özellikle de bilinç bulanıklığı veya kaybı oluştuğunda boğulmaya neden olabilir. Emetik etkinin alkolü içkinin mideyi tahrişine bağlı olması yanında, santral sinir sisteminde kusma ile ilgili merkezlerin uyarılmasından ileri gelmesi de muhtemeldir. Nitekim intravenöz yoldan infüzyonla alkol verilmesi sırasında bulantı ve kusma sık görülen bir yan tesirdir.

### Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkiler

Akol iştah açıcıdır. Bunda alkolü içkinin lezzeti, öfori hali, inhibisyondan kurtulma ve alkol tarafından mide asid salgısının uyarılması gibi etkenlerin de katkısı vardır. Piyasada mevcut iştah açıcı bazı müstahzarlar şarap içinde çözülmüş bazı acı maddeleri içerirler. Bunların etkisi, esas itibarıyla, taşıyıcı (sıvağ) olarak kullanılan şarap içindeki alkole bağlıdır.

Akol midede antrum bölgesindeki lokal ve belki de santral etkisi ile gastrin salgılanmasını artırır; böylece hidroklorik asid salgısını çoğaltır. Yüzde 7'lik alkol solüsyonu midenin asid salgılama kapasitesini ölçmek için bir test maddesi olarak kullanılabilir. Asid salgılanması üzerindeki etkisi, vagotomi yapıldığında ortadan kalkabilir. Yüksek konsantrasyonda alkol içeren içkiler sulandırılmadan ve fazla miktarda alınırlarsa, midede şiddetli irritasyon, motilitede ve asid salgısında azalma, pilor spazmı, mukus salgısında artma, mide boşalma süresinde uzama ve bir süre sonra bulantı ve kusma oluşur.

Peptik ülserli hastalarda alkol kontrendikedir. Bu hastalığı geçirmiş olan kişiler, gerektiğinde antikolinerjik ve antasid bir ilaçla birlikte arada sırada alkol alabilirler. Alkoliklerin az bir kısmında midede atrofik gastrit gelişir. Barsak motilitesini, mide asid salgısı üzerindeki etkisine bağlı olarak artırır. Fazla miktarda alınan alkol barsak tahrişi ile diyareye neden olabilir. Aşırı miktarda alındığında kolonun hareketlerini deprese eder ve kabızlık yapar.

Akol pankreasın dış salgısını artırır; bu organda da mukoza bariyerini bozabildiği için, aşırı miktarda alkol alınması akut pankreatite neden olabilir.

### Diüretik Etki

Akol hipofiz arka lobundan antidiüretik hormon salgılanmasını inhibe eder. Alkolü içkiler içinde vücuda fazlaca miktarda su girer ve alkolün kendisi de vücutta ekimolar miktarda suya dönüşür. Bu nedenlerle; alkolü içki alanlarda diürez olur. Ancak, diüreze rağmen

her zaman belirgin bir dehidratasyon gelişmez; çünkü içki ile yeterli miktarda su da alınır. Ancak kusma, diyare ve aşırı terleme sonucu su kaybı olmuşsa dehidratasyon gelişebilir.

### Uterus Üzerine Etkiler

İntravenöz yoldan verilen veya ağızdan alınan alkol oksitosin salgılanmasını inhibe ederek oksitosinin uterus kası üzerindeki büzücü etkisini azaltır. Bu etkilerin pratik önemi, alkolün erken doğumun önlenmesi için kullanılmasıdır. Ağrılar başlayıp da kese yırtılacak ve serviks 3 cm'den fazla açılacak kadar zaman geçmemiş ise intravenöz infüzyon şeklinde alkol verilebilir ve böylece erken doğum ağrıları durdurulabilir. Bunun için etanolün izotonik glukoz solüsyonu içindeki %10'luk solüsyonu iki saat süre ile 7.5 ml/kg/saat hızında verilir, daha sonra hız 1.5 ml/kg/saat'e indirilir ve uterus kasılmaları durana kadar devam edilir. Bu tedavi yöntemi hastada belirgin bir sarhoşluk hali oluşturur. Bu indikasyonda beta-mimetik tokolitik ilaçlar (ritodrin gibi) alkol infüzyonuna tercih edilirler (Uzbay, 2009).

### Metabolik Etkiler

Kronik olarak az veya orta miktarlarda alkollü içki kullananlarda plazmada yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyinin arttığı, düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeyinin ise düştüğü saptanmıştır. YDL, kolesterolün dokulardan ve arter çeperinden mobilizasyonunu ve yıkılmak üzere karaciğere taşınmasını sağladığı için ateroskleroz gelişmesini önleyen "yararlı" lipoproteindir. Çeşitli epidemiyolojik incelemelerde alkol kullanma ile koroner kalp hastalığı insidensi arasında ters bir orantı bulunduğu saptanmıştır. Aşırı miktarda alkol kullananlarda ise karaciğer bozukluğu geliştiğinde aterojenik lipoprotein olan DDL'nin düzeyi artmaya başlar. Alkol plazma trigliserid düzeyini daima artırır.

Alkol karbonhidrat metabolizmasını da etkiler. Beslenme bozukluğu sonucu veya iyi beslenenlerde 1-2 gün yiyecek almama sonucu karaciğer glikojen düzeyi düştüğünde, alkol alınması hipoglisemiye neden olur. Bunda alkolün glukoneojenezini inhibe etmesinin rolü vardır. Beslenme sorunu olmayan kimselerde ise aşırı dozda alkol hiperglisemi oluşturabilir.

Alkol karaciğerde pirüvattan laktat oluşumunu artırır ve kullanım süresi veya doza bağlı olarak ketoasidoz oluşturur.

### Endokrin Sisteme Etkisi

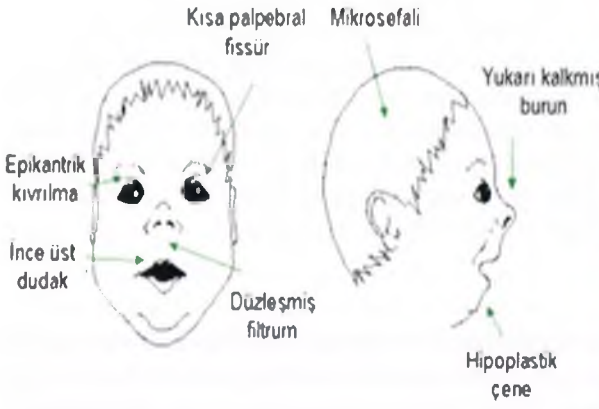
Alkol adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır. Bu etki kısmen asetaldehide bağlı olabilir. Yüksek dozda ise ACTH ve buna bağlı olarak kortikosteroid salgılanmasını stimüle eder. Prolaktin salgılanmasını da artırır. Hipofiz arka lobundan hormon salgılanmasını, daha önce belirtildiği gibi, inhibe eder.

Alkol erkeklerde plazmada testosteron düzeyini azaltır. Bunda hipofiz ön lobundan luteinleyici hormon salgılanmasını inhibe etmesi ve ayrıca direkt etkisiyle de testiste steroidojenezini inhibe etmesi rol oynar. Steroidojenez üzerinde asetaldehid, alkolden daha güçlü ve doğrudan bir inhibisyon yapar. Kanda testosteron düzeyinin azalması seks dürtüsünü azaltır ve ereksiyon bozukluğu gelişmesine yol açar. Alkol bilinmeyen bir mekanizma ile erkeklerde estrogen düzeyini yükseltir. Alkolün seks hormonları üzerindeki etkisi, alkoliklerde belirgin derecede ortaya çıkar. Al-

kolik erkeklerde sperma sıvısında spermatozidlerin sayısı azalır. Erkek alkoliklerin %70–80'i libido azalması, ereksiyon bozukluğu ve kısırlıktan şikayet ederler. Ayrıca jinekomasti ve kıllanmanın azalması gibi feminizasyon belirtileri ortaya çıkar.

### Teratojenik Etkiler

Gebelik esnasında sık alkol alınması, doz pek fazla olmasa bile, fötusta morfolojik bozukluklara neden olabilir. Alkolik gebe kadınlardan doğan bebeklerde bu bozukluklar oldukça sık görülür. Bu duruma fetal alkol sendromu denilir. Alkol fötusta somatik ve mental fonksiyonların gelişmesini kapsayan intrauterin büyüme gecikmesi (retardasyon) yapar. Yenidoğanda görülen belirtiler vücut ağırlığının düşüklüğü, mikrosefali, palpebra aralığının darlığı, burun basıklığı, üst dudak ve kalp-damar anomalileri, kognitif bozukluklar ve bazı nörolojik bozukluklardır (Resim 5). Bu bebeklerin ilk yıl büyümeleri de yeterli olmaz ve zeka indeksleri düşük kalır. Günde 30–60 ml alkol alan gebelerden doğan bebeklerde fetal alkol sendromu belirtilerinin oluşma şansı %10 olarak hesaplanmıştır. Miktarın artmasıyla olasılık daha da artar. Fötüs üzerindeki toksik etkinin esas olarak asetaldehide bağlı olduğu bulunmuştur. Bu nedenle gebelik sırasında alkol kullanılması tavsiye edilmez. Gebe sıçanların alkole maruz kalmasının fötüsün beyin korteksinde nöronların proliferasyonunu ve migrasyonunu bozduğu gösterilmiştir.



Resim 5. Fetal alkol sendromunun özellikleri ve fetal alkol sendromlu bir bebek (dogumoncesihazirlık.com web sitesi).

### Alkolün Organik Toksik Etkileri

Alkoliklerde olduğu gibi uzun süre aşırı miktarda alkol alınması hepatotoksik, nörotoksik, kardiyotoksik ve rabdomiyotoksik (çizgili kası bozucu) etki yapar. Bunlara aşağıda değinilmiştir.

### Alkolün Antiseptik ve Lokal Etkisi

Etil alkolün antiseptik etkisi vardır. Sıyrılmış cilt yüzeyine veya yaraya, antiseptik olarak kullanılan konsantrasyonda (% 70 ağırlık / hacim = %76 hacim / hacim) alkol uygulanması, hücrelerin proteinlerinin çökmesine (denatürasyon) ve kabuk oluşmasına neden olur.



%70'lik alkol tek başına veya %5 oranında fenol katılmış olarak sinir gövdelerinin yanına injekte edilirse, sinir liflerini tahrip eder ve kalıcı lokal anestezi oluşturur. Bu uygulamaya trigeminus nevraltisinde, lomber sempatektomi yapmada ve sinirlerin neoplastik doku tarafından istilası ya da sıkıştırılmasına bağlı kronik ağrılı durumlarda başvurulabilir.

Başka yöntemlerle ağrısı kesilmeyen kanserli hastalarda hipofizin lokal alkol enjeksiyonu suretiyle tahrip edilmesi sonucu analjezi oluşturulabilir. Cerrahi hipofizektomi veya alkolle yapılan kimyasal hipofizektominin hangi mekanizma ile analjezi yaptığı bilinmemektedir.

## ALKOL ETKİLERİNE TOLERANS GELİŞMESİ

Diğer birçok bağımlılık yapan maddede olduğu gibi alkolün öforizan ve depresan birçok etkisine tolerans gelişir ve bu durum kronik alkol kullanımına ve bu esnada dozun artırılarak zararlı etkilerin belirginleşmesine giden süreci destekleyen önemli faktörlerden biridir. Alkole gelişen tolerans üç başlık altında veya dört aşamada incelenebilir (McKim, 2000).

### Akut Tolerans

Alkolün akut alındığında kandaki konsantrasyonunun seyri sırasında gelişen hızlı toleranstır. Birçok kişide alkolün etkileri en fazla kanda ilk belirmeye başladığı sürede hissedilir. Kanda alkol ilk belirmeye ve yükselmeye başladığı dönemde 150mg/100 ml alkol düzeyinde ciddi sarhoşluk belirtileri gözlenirken, kanda alkol düzeyi düşerken 200mg/100 ml düzeyinde birçok kişi hiçbir sarhoşluk belirtisi sergilemeyebilir. Alkolün etkileri kandaki düzeyi pik yapmaya doğru giderken daha çok hissedilir. Alkolün birçok etkisine bu tür tolerans gelişir.

### Kronik Tolerans

Hem insanlarda hem de hayvanlarda alkole hızlı bir şekilde kronik tolerans gelişir. Gelişen toleransın büyüklüğü ve gelişim süresi türe ve ölçülen alkol etkisine bağlıdır. İnsanlarda maksimum tolreans birkaç hafta içinde gelişir ve bu süre içinde kullanılan doz %30'dan %50'ye kadar yükselir. Sıçanlarda yoksunluğu izleyen 2-3 hafta sonra tolerans kaybolur, ancak tekrar alkol verilmesi ile süratle yeniden ortaya çıkar.

### Metabolik Tolerans

Sürekli alkol kullanımı alkolün majör metabolizma yolağında hem alkol dehidrojenaz enzimini hem de mikrozomal etanol metabolize eden sistemi stimüle eder. Bunun sonucu olarak alkolü sürekli kullananlar hiç içmeyenlere göre daha hızlı metabolize ederler ve alkol etkileri içicilerde daha yüksek dozlarla sağlanabilir.

### Davranışsal Tolerans

Alkolün bazı etkilerine gelişen toleransta çevresel faktörlerin davranışı etkilemesi veya bazı psikomotor görevlerin yapılmasındaki zorluk derecesi alkole gelişen toleransın değişiklik sergilemesi söz konusudur. Bununla ilişkili gerek deney hay-

vanlarından gerekse insanlardan verilebilecek birçok örnek vardır. Yapılan bir çalışmada alkol verilen bir grup sıçan treadmillde test edilmiş ve hayvanların büyük çoğunluğunun alkolün motor performansı bozucu etkisine kısa sürede tolerans geliştirdiği gözlenmiştir. Aynı sıçanlara önce treadmillde koyup sonra alkol verildiğinde ise tolerans gelişmediği saptanmıştır (Wenger ve ark., 1981). Burada bir davranışsal testteki performans üzerine alkolün etkilerine gelişen toleransın veriliş süresi ve sırasından etkilendiği görülmektedir.

Alkolün hipotermik etkilerine sıçanlarda gelişen toleransın alkolün verildiği çevreden etkilendiği, hatta hipotermi yerine hipertermi yanıtının ortaya çıktığı da gösterilmiştir. Bu çalışmada sıçanlara bir çevrede serum fizyolojik başka bir çevrede ise alkol verilmiştir. Beklendiği gibi alkol verilen çevrede önce alkolün hipotermik etkilerine tolerans gelişmiştir. İlginç olarak, daha önce sadece salın verilen çevrede deneklere alkol verildiğinde tolerans kaybolmuştur. Daha da ilginç alkol verilen çevrede salın enjekte edildiğinde deneklerin vücut ısılarında artış görülmüştür (Le ve ark., 1979). Bu alkol etkisine telafi edici koşullamaya dayanan toleransa örnek teşkil etmektedir.

Davranışsal toleransın bu türüne karşı ayrıntılı örnekler ve başka çalışmalar daha önce verilmiştir.

## ALKOLÜN KENDİNİ AYIRT ETTİRİCİ ÖZELLİKLERİ

Deney hayvanları etanolü salinden kolayca ayırt edebilecek şekilde eğitilebilirler. Sıçanların 3 g/kg etanol dozunda sadece üç deneme ile ölçütü sağladığı gözlenmiştir. Alkole benzer başka sedatif hipnotik ilaçlarla karşılaştırıldığında da sıçanların alkolü barbitürat grubu diğer ilaçlardan fenobarbital ve pentobarbitale göre salinden ayırt etmeyi çok daha çabuk öğrendiği gösterilmiştir (Overton, 1977; Overton, 1982). Öte yandan alkol ayırt etme klorpromazin, amfetamin ve atropine genellenememektedir (benzememektedir, bu ilaçların yerine geçmemektedir) (McKim, 2000). Alkolün bu etkisi ayrıca 5-HT<sub>1</sub> reseptör antagonistleri ile bloke edilebilirken, haloperidol gibi dopamin reseptör blokörleri etkisiz kalmaktadır. Bu da alkolün bu tip subjektif etkilerine dopaminden çok serotoninin aracılık ettiğini düşündürmektedir (Grant ve Barret, 1991).

## ALKOLÜN NÖRONAL ETKİ MEKANİZMALARI

Alkol tarafından etkilenen reseptör türlerinden en fazla incelenenler eksitator amino asid (EAA) reseptörleri ve GABA-A reseptörleridir. EAA reseptör türlerinden alkole duyarlı olanı, glutamaterjik NMDA reseptörleridir. Alkol bu reseptörleri antagonize eder. Alkolün sedatif ve bellek-azaltıcı etkinliğinin hiç olmazsa kısmen, bu özelliğine bağlı olması muhtemeldir. Kronik alkol verilmesi bu reseptörlerde, adaptif bir değişme sonucu "upregülasyon" (reseptör sıklığında artma) yapar. Kronik uygulamadan sonra alkolün kesilmesi sonucu ortaya çıkan alkol yoksunluk sendromuna hipereksitasyon belirtileri eşlik eder; bu durum, sıklığı artan NMDA reseptörlerinin alkolün inhibitör baskısından kurtulmaları sonucu egemenlik kazanmaları ile açık-

lanabilir. Nitekim hiperekstasyon, NMDA reseptör antagonisti dizosilpin (MK-801) tarafından önlenabilir veya oluşmuşsa önemli ölçüde azaltılabilir. NMDA reseptörlerinin aşırı stimülasyonunun, reseptör kanalı içinden nörona aşırı miktarda  $Ca^{2+}$  girmesi sonucu, nöron ölümüne neden olduğu bilindiğinden kronik alkol alanlarda beyin nöronlarındaki yıkılma ve demans gelişmesi, bu reseptörlerin sıklığının artışı ile ilişkili olabilir. Ayrıca, NMDA reseptör upregülasyonu alkole karşı tolerans gelişmesini de açıklayabilir; nitekim dizosilpin deney hayvanlarında alkole gelişen toleransı geriye döndürebilir. Alkolün küçük dozlarda paradoksik olarak ekstasyon yapması da söz konusu görüş ile uyumlu bir gözlemdir.

Alkol, beyinde ana inhibitör nöromediyatör olan GABA'nın GABA-A tipi reseptörlerini indirekt olarak aktive eder. Alkol, tıpkı barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi, GABA-A reseptör kompleksinin klorür kanallarının açılmasını kolaylaştırır, böylece nöronlarda hiperpolarizasyon yapar. Kronik alkol verilisinin, GABAA-benzodiazepin reseptör kompleksinin afinité kalıbını bozduğu ve anksiyojenik nitelikte olan benzodiazepin reseptörü ters agonisti endojen maddelerin bağlanmasını artırdığı gösterilmiştir. Alkol yoksunluk sendromu sırasında anksiyete ve konvülsiyon gelişmesi, bu olaya bağlanmaktadır.

Alkolün pozitif pekiştirici etkisinde, diğer birçok pozitif pekiştirici ilaç ile olduğu gibi, mezokortikolimbik dopaminerjik etkinliği artırılmasının rol oynadığı mikrodializ incelemeleri ile gösterilmiştir. Alkol verilmesi, nükleus akkumbensten alınan mikrodializ sıvısında dopamin ve metabolitlerinin düzeyini artırır. Alkolün pozitif pekiştirici etkisine, dopaminerjik sistem üzerinden serotonerjik ve opioid sistemin stimüle edilmesi de katkıda bulunur.

Kronik alkol verilmesinin, noradrenerjik nöronlar üzerindeki inhibitör  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerde "downregülasyon" (reseptör sıklığında azalma) yapmak suretiyle, yoksunluk sendromuna eşlik eden santral noradrenerjik sistemin aşırı etkinliğine neden olduğu ileri sürülmüştür.

Kronik alkol kullanımı serotonerjik sistemde de değişiklikler yapabilmektedir. Alkole bağımlı deney hayvanlarında özellikle striatum ve hipokampusta serotonin düzeylerinde düşüşler gözlenmiştir. Sinaptik aralıkta serotonerjik aktiviteyi artıran antidepressanların deney hayvanlarında alkol yoksunluk sendromunu hafiflettiği bildirilmiştir (Uzbay, 2008).

Son zamanlarda ileri sürülen bir görüşe göre de alkolün sinir sisteminde NMDA reseptörleri ile etkileşiminde santral nitrik oksidin (NO) katkısı söz konusudur. Şöyle ki, postsinaptik bölgede L-argininden sentezlenen NO retrograd olarak presinaptik sinir ucuna gelerek burada guanilil siklaz-cGMP sistemi üzerinden sinaps aralığına glutamat salıverilmesini artırır. NMDA reseptör aktivasyonu, stimüle edici özelliğe sahiptir. Bu mekanizmanın alkol yoksunluk krizi döneminde ortaya çıkan ekstatör belirtilerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Uzbay ve Oglesby, 2001). Deney hayvanlarında NO sentaz (NOS) enzimini bloke ederek NO etkinliğini azaltan ajanların alkol yoksunluk sendromu belirtilerini hafifletici etkilerinin NO prekürsörü L-arginin verilmesi ile önlenmesi (Uzbay ve ark., 1997) ve alkol yoksunluğundaki sıçanlarda striatum ve hipokampus gibi önemli beyin bölgelerinde cAMP konsantrasyonlarının yüksek bulunması da (Uzbay ve ark., 2004) bu görüşü destekler niteliktedir.



## ALKOLÜN KONTRENDİKASYONLARI

Aşağıdaki durumlarda alkollü içki alınması ciddi zararlara ve sağlık sorunlarına yol açar:

- Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalar.
- Peptik ülserli veya peptik ülser geçirmiş kişiler.
- İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalar ve idrar yolu enfeksiyonları.
- Pankreas hastalıkları.
- Porfiria.
- Hipertrigliseridemi.
- Serebral kanama öyküsü olanlar.
- Dejeneratif nörolojik durumlar.
- Gebelik.
- Daha önce alkole bağımlılık kazanmış ve detoksifiye (tedavi) edilmiş olma.
- Epilepsi (bu hastalığı olanlarda alkol alınması nöbet eşiğini düşürür ve nöbet sıklığını artırır).

Bütün bu durumlarda alkol alımı kontrendikedir. Hipertansiyonu veya supra-ventriküler kalp aritmisi olanlar alkolü az ve temkinli kullanmalıdırlar. Alkolle zararlı etkileşme yapan ilaçları kullanmakta olan kişiler alkolden uzak durmalıdırlar.

## AKUT ALKOL ZEHİRLENMESİ

Alınan alkol miktarına göre aşırı sarhoşluk veya alkol koması şeklinde kendini gösterir. Hipnotik ilaçlarla, anksiyolitiklerle veya narkotik analjeziklerle birlikte alkolün mutad miktarlarda alınması sonucu da gelişebilir. Alkolün içki şeklinde sık kullanılan bir madde olmasına rağmen akut zehirlenme sıklığının seyrek olmasında fazla miktarda alınan alkolün bulantı ve kusma yapmasının rolü vardır. Sarhoşun kaza yapmaya ve kazaya maruz kalmaya fazla elverişli olması nedeniyle, akut zehirlenme ile birlikte kafa travması bulunabilir ve ona bağlı nörolojik belirtiler zehirlenme belirtilerine ilave edilmiş olabilir. Kusmuğun aspirasyonuna bağlı aspirasyon pnömonisi de akut zehirlenme ile birlikte bulunabilen diğer bir komplikasyonu oluşturur. İleri dönemde hipostatik pnömoni de gelişebilir. Aspirasyon sonucu boğularak ölüm olabilir.

Birlikte bulunan bu belirtiler, akut alkol zehirlenmesinin teşhisinde hekimi yanıltabilir. Hasta soğukta kalmışsa, belirgin derecede hipotermi vardır. Alkol komasında solunum yavaşlamış, kalp hızlanmıştır. Pupillalar normal veya dilate durumdadırlar. Tereddüt edilen durumlarda mümkünse, kanda veya nefeste alkol analizi yaptırılır. Nefes koklanması yanıltıcı olabilir.

Kanda alkol konsantrasyonunun saptanması alkol intoksikasyonu için en önemli ölçütlerden biridir. Bununla beraber kandaki alkol konsantrasyonuna bakarak intoksikasyonun derecesinin kestirilmesi ve davranışsal değişiklikler, alkole yanıt vermede gözlenen bireysel farklılıklar nedeni ile bazı güçlükler neden olabilir. Şöyle ki, farmakokinetik başlığı altında verilen Tablo 4'te de görüldüğü gibi, kan alkol konsantrasyonu 50 mg/100 ml civarında olduğu zaman, çok az kişide klinik belirti verecek derecede akut intoksikasyon görülür. Kan alkol düzeyi 150 mg/100 ml ölçülen birey-

lerin %50'sinden fazlasında alkol intoksikasyonu belirtileri görülürken, 350 mg/100 ml alkol düzeyine ulaşan tüm bireylerin pratik olarak alkol intoksikasyonu belirtilerinin tümünü sergileyebileceği kabul edilir. Kan etanol düzeyinin 450 mg/100 ml'yi aştığı durumda medüller paralizi ve ölüm kaçınılmaz kabul edilir. Bununla beraber, 780 mg/100 ml kan alkol düzeyi ölçüldüğü halde ölmeyen bir kadın hasta rapor edilmiştir (Hammond ve ark., 1973). Bu durum alkolün kişiye bağlı olarak farklı düzeydeki tolerans gelişmesi, metabolizma hızı ve genetik yatkınlıkla ilişkili olarak açıklanabilir.

Alkol komasının tedavisinde, akut barbitürat zehirlenmesinin tedavisinde uygulanan yöntemlere başvurulur; fakat idrarın bazikleştirilmesine gerek yoktur ve diüretiklerle zorlu diürez genellikle tavsiye edilmez. Akut alkol zehirlenmesinin tedavisinde üzerinde önemle durulması gereken iki önlem solunum depresyonunun önlenmesi ve düzeltilmesi ile kusmuğun aspirasyonunun önlenmesidir. Solunum depresyonu ileri derecede değilse kafein, aminofenazol, doksapram ve pentilentetrazol gibi analeptik ilaçların enjeksiyonu solunum depresyonu ve bilinç bulanıklığını ortadan kaldıracaktır. Ancak solunum depresyonu ağır derecede ve hasta komada ise bu ilaçların tedavi değeri yoktur. Bu durumda respiratörle mekanik solunum yaptırılır. Alkol zehirlenmesinin ölümle sonuçlanması 5 yaşa kadar hepatik alkol dehidrojenaz etkinliğinin erişkinlerdeki düzeye erişmemesi nedeni ile küçük çocuklardaki zehirlenmelerde daha sık görülür (Uzbay, 2009).

Hipereksitasyon ve konfüzyon içindeki ajite sarhoşları sakinleştirmek için klorpromazin ve ufak dozda diazepam veya paraldehid enjeksiyonu yapılabilir. Barbitüratlar ve diğer hipnotikler, solunum depresyonunu ve bilinç bulanıklığını artıracakları için ajite durumdaki aşırı sarhoşların tedavisinde kontrendikedirler.

Akut alkol intoksikasyonunda (çocuklarda daha çok olmak üzere) hipoglisemi sık görülür. Hipogliseminin nedeni, esas olarak hepatik glukoneojenezin alkol tarafından inhibisyonudur. Hipogliseminin düzeltilmesi için intravenöz yoldan hipertonik glukoz solüsyonu verilmesi gerekir. Bu durumda glukagon enjeksiyonu hipoglisemiye düzeltmez; çünkü karaciğerdeki glikojen depoları tükenmiş durumdadır. Ketoasidoz, dehidratasyon ve elektrolit denge bozukluğu (kusmaya bağlı hipokalemi gibi), uygun bir elektrolit solüsyonu intravenöz yoldan infüzyonla uygulanarak düzeltilir (Uzbay, 2009).

## ALKOLLE İLGİLİ ETKİLEŞMELER

Alkolün uzun süre kullanılması belirli karaciğer mikrozomal enzimlerini indükler (CYP2E1 gibi). Bu enzimler tarafından yıkılan ilaçların etkinliği, kronik alkol kullananlarda azalmıştır. Ancak alkolün vücutta bulunduğu süre içinde sözkonusu enzimler inhibe edilmiş haldedirler ve bu durum alkolün karmaşık tipte etkileşme göstermesine neden olur. Örneğin alkolik, alkol içmediği zaman barbitüratları alkol kullanmayanlara göre daha hızlı inaktive eder; fakat alkol ile birlikte barbitürat alındığında barbitüratın yıkımı yavaşlar. Bu durumda alkol barbitüratları potansiyalize eder (supra-aditif etkileşme) ve akut zehirlenmeye neden olabilir. Barbitüratlarla tedavi altındaki hastaların alkol kullanmaması gerekir. Ülkemizde bir zamanlar yaygın olarak kullanılan barbitüratlı analjezik ilaçlar biraz alkolle birlikte alındıklarında tam bir sarhoşluk oluştururlar. Bu tür bir kombinasyon, az alkolle "ucuz" sarhoş olmak isteyenler (halk arasındaki adıyla hapçılar) tarafından 1970'lerde yaygın ola-

rak kötüye kullanılmıştır. Bu durum farkedildikten sonra bu tip ilaçların kullanımı kontrollü reçeteye tabi olmuş veya birçok analjezik ilaç formülasyonundan barbitüratlar çıkarılmıştır.

Alkol paraldehid, kloral hidrat, metakalon, enfluran, halotan, eter, kloroform ve karbontetraklorür ile de yukarıdaki tipte etkileşme gösterir. Benzodiazepinler, meprobamat, bazı antidepresanlar (trisiklikler), antiepileptikler ve sedatif antihistaminikler ile alkol arasındaki etkileşme ise esas itibarıyla aditif tiptedir.

Bazı ilaçlarla birlikte alkol alınması asetaldehid sendromuna yol açar. Bu ilaçlar Tablo 6'da listelenmiştir.

Sık kullanılan bir analjezik olan asetaminofenin metabolizması alkoliklerde hızlanır ve hepatoksisitesi artar. Alkol, aspirin ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların mide-barsak mukozası üzerindeki erozyon, kanama ve ülser yapıcı etkilerini artırır. Aspirinin antitrombosit etkisi ve insülinin hipoglisemik etkisi alkol alanlarda aşırı derecede artabilir. Şarap ve bira gibi tiramince zengin alkollü içkiler ile birlikte moklobemid dışındaki MAO inhibitörü ilaçları kullananlarda hipertansif kriz ortaya çıkabilir. Yüksek dozda A vitamini ile birlikte alkol alımında da hepatotoksiste riski belirgin şekilde artar (Uzbay, 2009).

Alkollü içki içenlerde ya da alkoliklerde alkolün, sinir sistemini deprese eden diğer ilaçlarla sinerjistik etkileşme göstermesi sonucu akut intoksikasyon sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaca bağlı krizlerin veya akut klinik durumların en sık görülenlerinin alkol-ilac etkileşmesine bağlı olduğu saptanmıştır. Santral sinir sistemini deprese eden diğer ilaçlarla (hipnosedatif ilaçlar ve opioidler gibi) birlikte alındığında, alkol pek fazla alınmasa bile, ilgili bağımlılık tiplerinde de bahsedildiği gibi öldürücü akut intoksikasyon oluşabilir.

## ALKOL BAĞIMLILIĞI (KRONİK ALKOL ZEHİRLENMESİ)

Alkol, ciddi bağımlılık oluşturan ve böylece kişiyi kompulsif olarak alkol içmeye sevk edebilen bir maddedir. Alkol bağımlılığı, diğer bazı ilaç bağımlılığı durumlarında olduğu gibi kendini psikotik belirtilerle gösterir. Alkole fiziksel bağımlılık gelişmesi ge-

**Tablo 6. Alkol ile birlikte alındığında asetaldehid sendromuna neden olan ilaçlar**

|                       |
|-----------------------|
| Oral antidiyabetikler |
| klorpropamid          |
| tolbutamid            |
| Metronidazol          |
| Kloramfenikol         |
| Furazolidon           |
| Sefalosporinler       |
| Kloramfenikol         |
| Griseofulvin          |
| Nitrofurantoin        |
| Prokarbazin           |
| Mepakrin              |
| Varfarin              |



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

### Alkol Tipi Bağımlılık (Alkolizm)

Birçok bakımdan seatif-hipnotik tipi bağımlılığa benzer; bu nedenle, bazı kaynaklarda alkol-barbitürat tipi bağımlılık diye tek bir tip tanımlanır. Alkol, barbitüratlar ve diğer hipnosedatif ilaçlar arasında çapraz bağımlılık ve çapraz tolerans ilişkisi vardır.

Alkol batı kültüründe çeşitli vesilelerle sık kullanılan bir maddedir. Toplumca kabul edilen alkol kullanılışı ile bağımlılık arasındaki sınır oldukça görecelidir. Aşağıdaki ölçütler geçerli ise alkol bağımlılığının (alkolizmin) başladığı kabul edilir: (a) Kişinin “normal” kabul edilen miktarların üstünde alkollü içki almaya başlaması, (b) Toplumun kabul ettiği durum ve zamanlar dışında alkol kullanmaya başlaması, (c) Yeterli alkol stokunu bulundurma takıntısının başlaması. Bu başlangıç döneminden sonra bağımlı diğer bazı dönemlerden geçerek sonunda, içme özlemini kontrol edemez hale gelir, kısır döngüye girer ve takıntılı bir şekilde içmeye başlar. İçmediği zamanlarda yoksunluk belirtileri ortaya çıkar.

Gelişmiş batı ülkelerinde alkolizm ve alkol kötüye kullanımı en fazla parasal zarara neden olan sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri’nde 1988 yılı itibariyle 10 milyon kadar erişkinin (erişkin nüfusun % 7’sinin) ve 3.3 milyon gencin alkolle ilgili bir sorunu olduğu kestirilmiştir; alkolizmin direkt ve indirekt sonuçlarından etkilenen kişilerin (olgu yakınları dahil) sayısı ise yaklaşık 40 milyon kişi olarak bildirilmiştir. Bu ülkede olguların tedavi giderleri yılda yaklaşık 13.5 milyar dolar olarak ve alkolle ilgili sorunların topluma toplam zararı, üretkenlik kaybını da ekleyerek yaklaşık 117 milyar dolar olarak kestirilmiştir (Cleary ve ark., 1988).

Alkol tipi bağımlılığın başlıca özellikleri şunlardır (Kayaalp ve Uzbay, 2009):

- Psşik bağımlılık değişik derecededir. Orta derecede bir özlemden önüne geçilemeyen bir aşermeye kadar değişebilir.
- Fiziksel bağımlılık geç olarak ve alınan miktar bir hayli fazlaştıktan sonra ortaya çıkar. Araya giren ve alkoliğin alkol almasını birden engelleyen bir hastalık hali de yoksunluğa neden olabilir. Alkol yoksunluk sendromunun özellikleri ve belirtileri aşağıda açıklanmıştır. Uzun süredir alınan alkolün birden kesilmesi yanında kan alkol düzeyinin hızlı düşüşü de etyolojide rol oynar; bu nedenle yoksunluk sendromu bazen kısa süre aşırı miktarda alkol alınmasından sonra kandaki alkol düzeyi azalırken de ortaya çıkabilir.
- Barbitürat tipi bağımlılıktan ve diğer bağımlılık tiplerinin çoğundan farklı olarak psikotoksik belirtiler ile birlikte çeşitli organlarda anatomopatolojik bozukluklar da ortaya çıkar.

Alkolizm ile sosyal içici olarak kronik alkol kullanılışını birbirinden ayırt etmek gerekir. Kronik olarak alkollü içki kullanan her kişi mutlaka alkolik değildir; fakat ona adaydır.

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 yatkınlık non-Mendeliyen kalıtım kalıbı gösterir. Evlat edinilmiş kişilerde gelişen alkol bağımlılığının onların yanlarında yetiştikleri (adoptif) ana-babanın durumu ile mi yoksa gerçek (biyolojik) ana-babanın durumu ile mi ilişkili olduğu 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 (Kayaalp ve Uzbay, 2009).

Alkoliklerde; alkolle ilgili semptomlar, kalıtım kalıbı ve kişilik yapısı bakımından iki alt-grup ayırt edilmiştir (Kayaalp ve Uzbay, 2009). Bunlar tip 1 ve tip 2 alkolizm diye adlandırılmıştır; ancak bütün alkoliklerin bu iki gruptan birine girdiği anlaşılmamalıdır. Bu iki tip uç (ekstrem) alt grupları temsil eder 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. Bunlar alkolik olmaktan suçluluk ve korku duymalarına rağmen içerler. Antisosyal değildirler. Adli olaya pek neden olmazlar ve genellikle alkol etkisi altında şiddete başvurmazlar. 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 kadehi kaldıramaz duruma gelene kadar içerler (kontrolü yitirme davranışı). Alkole olan psikik bağımlılıkları, ilk tipin aksine belirgin değildir. İçme krizi esnasında sıklıkla şiddete başvururlar ve adli olaylara karışırlar. Alkol kullandıkları için suçluluk veya korku duymazlar. Antisosyal kişilik yapısına sahiptirler. Bu yapıdaki kişiler, tip 1’deki “pasif bağımlı” kişilik yapısı için sayılan niteliklerin tersine sahiptirler. Atak (impulsif), düzensiz, çevreye önem vermeyen, soğuk, pervasız, sebatlı ve macera sever kişilerdir. Tip 2 alkolizmde, genetik predispozisyon, tip 1’dekinden daha belirgindir ve tip 2 çoğunlukla erkeklerde görülür.

Kronik alkol kullananlarla (akşamcılar), alkolikleri ayırt ettiren başlıca ölçütler şunlardır (Uzbay, 2009):

- Alkolik alkolü kontrolsüz bir şekilde mutad yer, zaman ve vesileler dışında da kullanır.
- Kronik alkol kullanan aldığı alkolün günlük uğraşlarını etkilemesinden çekinecek kadar bilinçlidir; alkolik ise günlük uğraşlarının alkol alımını etkilemesinden çekinecek kadar “bilinçsiz”dir.
- Alkolikte alkolü içki tedarik etme takıntı halindedir ve alkolsüz kalma korkusu dayanılmaz bir derecededir.
- Alkolik, alkolün sağlığını, çevresi ile ilişkilerini, çalışma yaşamını, ailesine karşı görevlerini ve ekonomik durumunu bozduğunu umursamayacak kadar alkol özlemi içindedir ve alkolün bu zararlarını bilmesine karşın içmeye devam eder.

Alkolizm veya kronik alkol kullanımı dört nedenden dolayı tıbbi sorun oluşturur: (a) Kronik toksik belirtilerin sağlığı bozması, (b) Akut alkol intoksikasyonu sonucu kalıcı hasarlar veya ölüm olması, (c) Alkol yoksunluğu sendromu, (sadece içki bula-mama sonucu değil, fakat hastaneye yatma ve benzeri elverişsiz durumlarda alkol alamama sonucu da olur) ve (d) Alkol etkisine bağlı adli problemler (alkol etkisi altında kaza yapma ve kazaya maruz kalma riskinin artması vb.)

Amerikan Ulusal Alkol Kötüye Kullanımı ve Alkolizm Enstitüsü'nün (NIAAA) veri-lerine göre (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1978) alkol sadece tra-fik kazaları ile değil, aynı zamanda başka kazalar ve ciddi adli suçlar ile de ilişkilidir. Ya-pılan değerlendirmelerde alkol sanılanın aksine birçok illegal maddeye göre daha fazla kaza ve adli suçlar ile ilişkili bulunmuştur. NIAAA'nın bu konudaki bir raporundan özetlenen veriler Tablo 7'de görülmektedir. Bu tabloda toplumda gözlenen adli veya kaza ile ilişkili sorunların total popülasyon içinde alkol ile ilişkili oranları verilmektedir.

Bu tablodaki en dikkat çekici verilerden biri hapishanede yatma ile sonuçlanan tüm adli olayların %83'ünün bir şekilde alkol ile ilişkili olmasıdır.

Alkolizme eşlik eden kronik organik toksik belirtiler genellikle alkolün hücreler üzerindeki doğrudan toksik etkisine bağlıdır. Bu belirtilerin oluşmasında beslenme bozukluğu gelişmesinin de katkısı bulunabilir. Beslenme bozukluğu, alkolün fazla

**Tablo 7. Alkol kullanımına bağlı sorunlar**

| Gözlenen sorun                       | Total popülasyonda alkol ile ilişkisi (%) |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| Trafik kazaları                      |                                           |
| Sürücünün ölümü ile sonuçlanan       | 59                                        |
| Sürücünün yaralanması ile sonuçlanan | 25                                        |
| Yolcunun ölümü ile sonuçlanan        | 29                                        |
| Diğer Kazalar                        |                                           |
| Yayanın ölümü ile sonuçlanan         | 83                                        |
| Yangın                               | 83                                        |
| Adli suçlar                          |                                           |
| Soygun                               | 72                                        |
| Tecavüz suçlusu                      | 50                                        |
| Tecavüz kurbanı                      | 31                                        |
| Darp ve gasp suçlusu                 | 72                                        |
| Darp ve gasba maruz kalma            | 79                                        |
| Cinayet suçlusu                      | 86                                        |
| Cinayet kurbanı                      | 60                                        |
| Hapishanede total suçlarla ilişkisi  | 83                                        |
| Çocuk suiistimali                    | 65                                        |
| Şiddet uygulayan koca                | 52                                        |
| Intihar                              | 45                                        |
| Intihara teşebbüs                    | 64                                        |

Kaynak: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), 1978 raporu.



alkol alması nedeniyle günlük kalori gereksinmesinin büyük kısmını alkolden karşılamasına, bu nedenle yeterli ve dengeli besin almamasına bağlıdır. Sonuçta ciddi tiamin eksikliği gelişir. Alkolün, mevcut parasını besinden çok alkole ayırması da beslenme bozukluğunun ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir.

Alkolizmin kronik toksik belirtileri şunlardır (Uzbay, 2009):

#### ***Psikotik Davranışlar:***

Alkolün farmakolojik etkisine bağlı olabilecekleri gibi onun yaptığı organik beyin hasarına bağlı olarak da gelişirler.

#### ***Karaciğer Hastalığı:***

Alkoliklerde birbirini izleyen dönemler halinde seyreden ve giderek ağırlaşan bir karaciğer bozukluğu oluşur. İlk dönem karaciğer yağlanmasıdır. Karaciğer yağlanması, fazla alkol (günde 100–170 g gibi) alanlarda, sekiz gün gibi nisbeten kısa bir sürede bile oluşur. Bu durum reversibldir ve genellikle selim niteliktedir. Kadınlar, alkolün kronik hepatotoksik etkisine erkeklerden daha duyarlıdırlar. Aşırı alkol kullanımı devam ederse alkol hepatiti dönemine girilir; bu dönemde karaciğer lobüllerinde perisantral skleroz gelişir. Alkol hepatiti çoğu zaman reversibl bir durumdur ve alkolün kesilmesiyle düzelebilir. Alkolün sürekli alınması sonucu en son dönemde karaciğer sirozu gelişir.

#### ***Santral Sinir Sisteminde Dejenerasyon:***

Alkoliklerde pnömoensefalografi ve kompüterli tomografi (CT) yöntemleri ile yapılan incelemeler beyinde ve özellikle beyin korteksinde (frontal bölgede daha belirgin) ve beyaz cevherde atrofi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle beyin dokusu büzülmüş ve ventriküller genişlemiştir.

Danimarka'da 35 yaşından küçük 37 alkolik erkekte CT incelemeler ile %49 oranında serebral atrofi saptanmıştır (Lee ve ark., 1979). Bu olgularda atrofi nedeni olabilecek diğer faktörlerin bulunmadığı belirtilmiştir. Aynı grupta psikometrik testlerle olguların %59'unda kognitif yeteneklerin bozulduğu ortaya konulmuştur. İlginç olarak bu incelemede siroz oranı (%10), beyin atrofisi oranına göre çok düşüktür. İncelemenin konusunu oluşturan alkoliklerin ortalama günlük alkol alımı 161 g'ın üstündedir. Alkoliklerde diğer araştırmacılar tarafından yapılan postmortem incelemeler de beyin atrofisi oluştuğunu doğrular; ayrıca bu tür incelemelerde substantia nigra da ileri derecede zedelenme olduğu görülmüştür.

Alkoliklerde yukarıda belirtilen organik beyin lezyonuna bağlı olarak, kognitif yetenekler oldukça erken bozulur ve daha ileri dönemde Wernicke ensefalopatisi ve Korsakoff psikoza gelişebilir. Son iki durum genellikle bir Wernicke-Korsakoff sendromu diye de adlandırılır. Bu bozukluklarda kronik tiamin ve pridoksin eksikliğinin önemli rolü vardır. Adı geçen olgularda belirgin ataksi, oftalmopleji ve bilinç bozukluğu olur. Alkoliklerde niasin eksikliğine bağlı pellegra ensefalopatisi de gelişebilir.

#### ***Alkolik Kalp Kası Hastalığı:***

Alkoliklerde ve deney hayvanlarında yapılan incelemelerde uzun süre ve aşırı miktarda alınan alkolün, myokard hücrelerinde yağlı dejenerasyon ve parçalanma, yağ

infiltrasyonu, kronik interstisyel myokardit ve kalp dilatasyonu yaptığı saptanmıştır. Bu olgularda fazla alkol alındıktan sonra atriyal ve ventriküler kaynaklı akut aritmiler gelişir (holiday heart). İleri dönemde biventriküler konjestif kalp yetmezliği oluşur. Kronik alkoliklerin % 1–2’sinin bu döneme erişebileceği kestirilmiştir. Fazla alkol tüketen Batı ülkelerinde alkolizm, kardiyomyopatinin ana nedenlerinden birini oluşturur. On yıl yüksek miktarda alkol alınmasının myokardı ciddi biçimde bozabileceği kestirilmiştir.

Alkolik kalp kası hastalığını, alkoliklerde beriberi oluşmasına bağlı konjestif yetmezlikten (kardiak beriberi’den) ayırt etmek gerekir. Birinci durumda konjestif yetmezlik döneminde myokarddaki dejenerasyon irreversibldir ve tiamin tedavisine cevap vermez.

#### ***Periferik Nöritler:***

Alkolizme bağlı beslenme bozukluğu sonucu gelişirler. Simetrik nitelikte olurlar. Başlangıçta ekstremitelerin distal kısmında paretezilerle kendini gösterirler. Alkol optik nörit de yapabilir.

#### ***Alkolik Rabdomyopati:***

Aşırı miktarda alkol ve ondan oluşan aşırı miktarda asetaldehid direkt etkileriyle çizgili kas hücrelerinde  $Ca^{2+}$  dengesini bozar ve aktin–myozin kenetlenmesini inhibe eder. Alkolik rabdomyopati akut, subakut veya kronik seyir gösterir. Akut durumda çizgili kas hücrelerinin yıkımına bağlı olarak aşırı miktarda myogloblin salıverilir ve böylece gelişen myogloblinüri akut böbrek yetmezliğine yol açarak ölümüne neden olabilir. Kronik durumda proksimal kaslarda güçsüzlük gelişir. Rabdomyopatinin teşhisinde, serum kreatin fosfokinazının yüksekliği, çizgili kas biyopsisi ve elektromyogram yardımcı olur.

#### ***Çeşitli Endojen Maddelerin Metabolizması İle İlgili Bozukluklar:***

Sürekli alkol kullanımı sonucunda hiperlipidemi, hiperürisemi ve hipoglisemi gelişir. Bu olaylarda kısmen, karaciğer hücresinde NADH/NAD oranının yükselmesi ve nisbi bir NAD eksikliği oluşması rol oynar.

Kardiyak beriberi (tiamin eksikliğine bağlı), pellegra (niasin eksikliğine bağlı) ve anemi (folik asid ve demir eksikliğine bağlı) gibi vitamin ve demir eksikliğine bağlı hastalıklar alkoliklerde sık görülür. Bu olayların meydana gelmesinde başlıca iki faktör rol oynar. Bunlardan biri alkoliğin günlük kalori gereksiniminin büyük kısmını alkolden sağlaması; buna karşın yeterli ve dengeli beslenememesidir. Daha önemli gözükten ikinci faktör, alkolün ince barsak mukozasını bozması sonucu malaabsorpsiyon durumu oluşturması ve suda çözünen vitaminlerin ve demirin absorpsiyonunu azaltmasıdır. Anemi oluşmasında gastrointestinal kanamalar ile kemik iliği depresyonunun da katkısı vardır.

#### ***Kanser Oluşması:***

Alkoliklerde ağız, farenks, larenks, özofagus, mide ve karaciğer kanserlerinin, alkol içmeyenlere oranla daha fazla olduğu, epidemiyolojik incelemelerle saptanmıştır. Günde 15 gram veya daha fazla alkol alacak şekilde kronik olarak alkollü içki içen

kadınlarda, meme kanseri riskinin hafif (1.6–2.5 kez) bir yükselme gösterdiği bazı epidemiyolojik incelemelerde bulunmuştur. Bu sonuçlar birçok incelemenin meta-analizi ile de doğrulanmıştır.

#### ***Hipertansiyona Katkı:***

Orta veya fazla miktarda ve sürekli alkol alma esansiyel hipertansiyonda, düzeltilmesi gereken bir risk faktörüdür. Hipertansiyon olgularında günde 20 ml'den (yaklaşık 16 gramdan) ve bazı incelemelere göre ise 40–60 gramdan fazla alkol alınmasının kan basıncında yükselme yapabileceği ve kan basıncının ilaçla kontrolünü bozabileceği saptanmıştır. Hipertansiyonlu hastaların günde 20 ml'den fazla alkol almaması tavsiye edilir.

#### ***Kemiklerde Değişiklikler:***

Kronik alkol kullanımı ile kemik yoğunluğu ve dayanıklılığında olumsuz değişikliklere işaret eden çalışmalar yayınlanmıştır (Klein, 1997 ve Sampson, 1997). Alkole bağımlı olan erkek ve kadınlarda kemik kırılmalarında artış ve kemik yoğunluğunda anlamlı azalmalar ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeninin yüksek doz alkol etkisi altında PTH salgılanmasında gözlenen düzensizlikler ve aşırı kortizol saliverilmesi olduğu ileri sürülmüştür.

#### ***Fetal Alkol Sendromu:***

Ayrıntılarına daha önce değinilmiştir.

#### ***İmmünosüpresyon Potansiyeli:***

Kronik alkol alımı, tüberküloz infeksiyonunun, virus infeksiyonlarının ve kanser oluşumunun baskılanması veya düzeltilmesinde rol oynayan hücre aracılı immüniyeti deprese eder. Alkoliklerde bu hastalıkların oluşması riski bu nedenle de artmıştır. Alkol, bazı uzmanlarca immünosüpresif bir madde olarak kabul edilir; ancak bu etkinliği zayıftır.

#### ***Diğer Bozukluklar:***

Her gün sürekli sert içki kullananlarda hemorajik inme riskinin iki katına, çok fazla içenlerde ise üç katına çıktığı bildirilmiştir. Alkol, yukarıda belirtildiği gibi, serum ürik asid düzeyini artırır ve guttullarda akut gut nöbetine yol açabilir. Porfirialarda akut intermitent porfiriya nöbeti yapabilir. İsveçte gerçekleştirilen bir çalışmada da kronik alkol alımının hemorajik inmenin yanısıra diyabet riskini de ciddi şekilde artırdığını, diyabeti olanlarda daha yüksek sıklıkla inmeye neden olduğunu ortaya koymuştur (Lindgard ve Hillbom, 1987).

#### ***Kronik Alkol Alımı ve Mortalite***

Kronik alkol alımının, ölüm nedeni ne olursa olsun genel mortalite ile ilişkisi çeşitli ülkelerde çok sayıda denek üzerinde uzun yıllar süren prospektif incelemelerle araştırılmış ve kronik olarak yüksek dozda alınan haftalık veya günlük alkol miktarı ile ölüm riskinin artırdığı saptanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kazalar ve alkole bağlı patolojik bozukluklar dahil alkolle ilişkili fazladan ölüm sayısı yılda 100.000 olarak kestirilmiştir. Ancak



alkolün yukarıda belirtilen koroner kalp hastalığı mortalitesi üzerindeki koşula bağlı yararlı etkisi değerlendirildiğinde adigeçen ülkede 13 kohort incelemenin bulgularına dayanarak, eğer alkollü içki kullananlar alkolden vazgeçmiş olsalardı koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede 11.556–135.884 (ortalama 80.924) tane artma olacağı kestirilmiştir. Avrupa’da da alkol kullanımına bağlı olarak yılda yaklaşık 137.000 ölüm bildirilmiştir. Bunların 39.000’i karaciğer sirozu ve yetmezliğine, 11.000 adedi kardiyovasküler sorunlar, 26.000 adedi kanser gibi malignant hastalıklar ve 18.000 adedi başarı ile tamamlanmış intiharlar sonucu gerçekleşmiştir. (Uzbay, 2009; Soyka, 2014). Avrupa’da erkekler arasındaki her 7 ölümden 1’i, kadınlardaki her 13 ölümden 1’i ise ya doğrudan alkolün sağlık üzerinde yaptığı harabiyet ya da alkolün neden olduğu kaza ve travmalar sonucu gerçekleşmektedir. Alkolün Avrupa genelindeki yarattığı ekonomik hasarın boyutu ise oldukça büyüktür (Rehm ve ark., 2013; Laramée ve ark., 2013)

Alkollü içkinin yukarıda belirtilen anlamda yararlı gözüken günlük ortalama dozunun, kişide alkolle ilgili bir kontrendikasyon olmaması koşuluyla, erkekler için yaklaşık 24 g (30 ml) ve kadınlar için 16 g (20 ml) saf etanol eşdeğerini geçmeyen içki miktarı olduğu kestirilmiştir. Bu değer Danimarka incelemesinde belirtilene göre yüksektir. Batı ülkelerinde genellikle 1–2 içki birimi (1–2 “drink”) alkollü içkinin düzenli alınmasının koroner kalp hastalığı gelişmesini önlediğine inanılır. Yukarıdaki değerlendirme koroner kalp hastalığına bağlı mortalite ve total mortalite bazında yapılmıştır. Alkol kullanmanın kişisel sağlıkla ilgili diğer parametreler üzerindeki zararı ve yaptığı sosyal ve ekonomik zararlar dikkate alınırsa bilimsel yaklaşım alkollü içkileri mümkün olduğunca kullanmama veya az kullanma şeklinde olmalıdır (Uzbay, 2009).

## ALKOL YOKSUNLUK SENDROMU

Alkolik, alkol alamadığı zaman yoksunluk sendromuna girer. Bu sendrom esas itibarıyla psişik ve somatik hipereksitasyon ve sempatoadrenal hiperaktivite belirtileri ile karakterizedir. Ağır bir yoksunluk sendromunda bu belirtiler genellikle aşağıdaki dönemler halinde ortaya çıkarlar:

Erken dönem: Huzursuzluk, anksiyete, tremorlar, baş ağrısı, hipertansiyon, taşikardi, terleme, bulantı, kesiklik, uykusuzluk ve ateş ile karakterizedir. Alkolün en son alınışından 6–8 saat sonra başlar. Klinik tabloya titremelerin egemen olması nedeniyle bu döneme “sinirden titreme sendromu” (“tremulous syndrome”) adı verilir. Hafif bir yoksunluk sendromunda sadece bu dönem görülür.

Alkol halüsinozu: Alkolün kesilmesinden sonra ilk 24 saat içinde genellikle akut olarak oluşur; bazen yavaş gelişir ve 2–3 haftalık kronik seyir gösterir. Konfüzyon, otonomik bozukluklar ve sürekli halüsinasyonlarla karakterizedir. Ancak halüsinasyonlar çoğu olguda halüsinoz diye nitelendirilecek kadar ağır ve sürekli olmaz. Halüsinasyon, daha çok iştme halüsinasyonları şeklinde ve içeriği bakımından hastayı tehdit edici niteliktedir.

**Konvülsiyon:** Alkolün kesilmesinden sonra 12–36 saat içinde başlar. Fokal tutarık-lar, grand mal tipi jeneralize konvülsiyonlar ve nadiren status epileptikus şeklindedir. Genellikle tek bir nöbet halinde ortaya çıkar ve tekrarlamaz.

**Delirium tremens:** Alkolün kesilmesinden sonra en geç oluşan (48–72 saat sonra) en ciddi ve öldürücü de olabilen bir sendromdur. Dezoriantasyon, konfüzyon, ajitasyon, halüsinasyon, tremor ve çok belirgin sempo-adrenal hiperaktivite belirtileri (aşırı terleme, ateş, taşikardi, taşipne ve midriyazis gibi) ile kendini gösterir. Bu belirtiler 2–3 gün devam eder; ancak 4–5 hafta boyunca hafif şekilde zaman zaman nüksedebilirler.

Alkol yoksunluğu sendromunun tedavisi için genel destekleyici önlemler yanında ilaç tedavisi de yapılır. İlaçla tedavi esas olarak konvülsiyonların, deliriumun ve aritmilerin önlenmesini ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesini amaçlar.

## ALKOLİZMİN TEDAVİSİ

Alkolizmin tedavisi çok cepheli ve uzmanlık isteyen bir konudur. Tedavide birden çok yöntemin bir arada kullanılması gerekir. Çok defa psikososyal ve psikoterapik yöntemlerin ilaç tedavisi ile kombine edilmesi gereklidir. Bilişsel davranış terapileri, alkol bırakmaya yönelik motivasyonu artırıcı yöntemler, alkol bırakma sonrası ortaya çıkabilecek kaçınılmaz olumsuzlukları yönetmeye yönelik eğitimler, oniki basamak tedavisi ve aile terapisi gibi psikososyal ve psikoterapiye dayalı teknikler olgunun durumuna göre tek başına veya kombine şekilde kullanılır (Miller ve Wilbourne, 2002; Predergast ve ark., 2006; Magil ve Ray, 2009; Soyka, 2014). Ancak bu teknikler ne kadar iyi uygulanırsa uygulansın sonrasında yeniden alkole başlama (nüks veya relaps) oranları da oldukça yüksektir. Almanya’da Maximillian Üniversitesi’nde gerçekleştirilen analizlerin sonuçları alkolizm tedavisinde başarı oranının yaklaşık olarak %40 civarında olduğuna işaret etmektedir (Soyka, 2013). Özellikle genetik yatkınlığı olanlarda nüksler daha fazladır ve yerleşmiş bir alkolizmin tedavisi oldukça güçtür.

Alkolizmin ve alkol bağımlılığının ilaçla kökten bir tedavisi de yoktur. Bununla beraber disulfiram gibi hastayı tiksindirerek alkolden vaz geçirmeye yardımcı olan ilaçlar, akomprozat gibi alkole özlemi (crawling) azaltan ilaçlar, naltrekson ve nalmeferen gibi opioid antagonistleri ve yoksunluk belirtilerini hafifleterek detoksifikasyon döneminde psikoterapi ve rehabilitasyona yardımcı olan çeşitli ilaçlar alkol bağımlılarının tedavisinde kullanılmaya çalışılmaktadır. Bunlara aşağıda kısaca değinilmiştir.

### Disulfiram

Aldehid dehidrojenaz enziminin inhibitörüdür. Disulfiram alan kişi alkol içtiğinde vücutta asetaldehid birikmesi sonucu asetaldehid sendromu denilen toksik tablo oluşur. Bu, kişiyi alkol almaktan caydırmaya yarar.

Disulfiramın ilk gün ağızdan 1000 mg dozunda verilmesi, daha sonra 10. güne kadar günde 500 mg ile devam edilmesi ve sonra 250 mg düzeyine indirilmesi tavsiye edilir. Daha sonra günlük doz duruma göre 100 mg’a kadar düşürülebilir.

Disulfiram tek başına alındığında hafif yan tesirler oluşturur: Bunlar arasında uyuşukluk, yorgunluk, baş ağrısı, hoş olmayan bir lezzet ve koku duyumsama (nefeste karbon disülfür itrahına neden olduğu için), diyare, ciltte döküntüler ve erkeklerde geçici ereksiyon sorunları sayılabilir.

Disulfiram tedavisi altındakilerde alkol aldığı anda oluşan asetaldehid sendromunun belirtileri, alkolün içilmesinden sonra 5–10 dakika içinde ortaya çıkar. Send-

romun başlıca belirtileri çarpıntı, taşikardi, hipotansiyon, bulantı ve kusma, aşırı terleme, zonklayıcı baş ağrısı, yüzde kızarma (flushing), baş dönmesi, uyuşukluk hali ve karın ağrısıdır. Disulfiram tedavisi kesildikten sonra birkaç gün içinde alkol alındığında da bu belirtiler oluşur.

Bu ilaç, alkoliğe onayı alınmak suretiyle verilmelidir. Disulfiram ile tedavide hastanın kooperasyonu ve tutkunluktan kurtulmayı içtenlikle istemesi esastır. Tedaviye başlandıktan sonra hekimin gözetimi altında az miktarda alkol verilerek hastada oluşacak belirtiler kendisine gösterilir; böylece hasta koşullandırılmış olur. Hastaların tedavi kurumundan ayrıldıktan sonra disulfiram almalarındaki uyunc eksikliği nedeniyle böyle bir uygulamanın uzun vadedeki başarısı kısıtlı derecededir.

### **Benzodiazepinler**

Benzodiazepinlerin kullanılması alkol yoksunluk krizi belirtilerinin kontrol altına alınmasında en etkin tedavi yöntemidir. Semptomların şiddeti ve hastanın durumuna göre klordiazepoksid ve diazepam gibi uzun etki süreli veya oksazepam ve lorazepam gibi daha kısa etki süreli benzodiazepinler oral veya intramüsküler yoldan verilebilir. Alkol yoksunluğunun ilk gününde oral yoldan 20 mg diazepam ile tedaviye başlanarak doz her 2 saatte bir artırılarak maksimum 100 mg'a kadar çıkarılabilir. Daha sonra izleyen 4-5 gün boyunca yine kademeli olarak dozu azaltılmak suretiyle ilaç tamamen kesilebilir.

### **Alfa-Adrenerjik Agonistler ve Beta-Blokörler**

Klonidin ve lofeksidin gibi alfa-agonistler ile propranolol ve atenolol gibi beta-blokörler tremor, taşikardi, hipertansiyon ve anksiyete gibi yoksunluk belirtilerinin tedavisinde etkili olabilir. Alfa blokörler ayrıca alkole özlemi azaltıcı etkiye de sahiptir.

### **Akamprosot**

Alkol bağımlılığının tedavisinde yukarıdakilere göre daha yeni bir ilaç olan akamprosot (kalsiyum asetilhomotaurinat) ile başarılı sonuçlar elde edildiğine ilişkin yayınlar yapılmıştır. Akamprosot 1990 yılından buyana özellikle Avrupa'da alkol bağımlılığının tedavisinde denenilen ve kullanılan bir ilaçtır. Sağlık Bakanlığı'nın onayı ile 2003 yılından itibaren ülkemizde de kullanılmaktadır. 2004 yılında FDA tarafından da onaylanmıştır.

Akamprosatin beyinde GABA benzeri etkiler oluşturduğu ve glutamaterjik sistemde özellikle NMDA aracılı stimülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. İlacın temel etkileri NMDA aracılı glutamat reseptörleri ile etkileşim üzerinden açıklanmaktadır. NMDA reseptör antagonizması kronik alkol kullanımı sırasında bozulmuş olduğu düşünülen eksitator/inhibitör nöronal iletim dengesini yeniden eski haline getirmektedir. İlaç NMDA'dan başka metabotropik-5 glutamat (mGluR5) reseptörleri üzerinden de glutamat salıverilmesini düzenler. Akomprosatin alkol yoksunluk krizinde NAC'de dopamin hiperekstabilitesini ve nöronal uyarılmayı azalttığı gösterilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında akomprosatin insanlarda N-asetilaspartat ve glutamattan zengin beyin bölgelerinde aktiviteyi azalttığı ve böylece glutamat iletimini düzenlediği de gösterilmiştir (Evren, 2012).

Plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları akamprosatin insan alkoliklerde özellikle alkolü şiddetle arzulamayı (crawing) ve alkol bırakma sonrası nüksleri (relaps) di-



yare dışında ciddi yan etkiler oluşturmaksızın azalttığına işaret etmektedir. Diyare yapıcı yan etkisi de çoğu olguda çok şiddetli değildir (Sass ve ark., 1996; Whitworth ve ark., 1996; Rosner, 2010).

Akamprosot opioid antagonistı naltrekson ile birlikte de alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılmıştır. Gerek tek başına gerekse kombinasyon tedavisinde etkili olduğuna işaret eden sonuçlar yayımlanmıştır (Rosner, 2010; Maisel ve ark., 2013).

Akamprosot rutin olarak alkolden vazgeçen alkoliklerde yoksunluk durumunun idamesine yardım etmek ve nüksü önlemek için psikolojik tedavi ile birlikte günde 3 kez ağızdan 666 mg dozunda kullanılır.

### **Opiod antagonistleri**

Aşırı alkol kullanımı ve alkolizm gelişmesi ile opioid sistem arasında ilişkiye işaret eden birçok nörobiyolojik kanıt bulunmaktadır. Bunların en önemlisi başta mu reseptörler olmak üzere opioid reseptörlerinin alkolün pozitif pekiştirici etkilerinde önemli bir rolü olduğuna işaret eden verilerdir (Koob, 1992; Cicocioppo ve ark., 2002). Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları alkole bağımlı kişilerde alkol yoksunluğu döneminde mu reseptörlerine opioid bağlanması ile alkole özlem arasında önemli bir ilişkiye işaret etmiştir. NAc gibi bağımlılık bakımından önemli bazı beyin bölgelerinde mu reseptörlerinin sayısı özlemin şiddeti ile orantılı ölçüde artmaktadır (Bencherif ve ark., 2004; Heinz ve ark., 2005). Bu bilgilerden hareketle bazı opioid antagonistleri tek başına veya başka ilaçlarla kombine edilerek özellikle alkolün bırakılmasını izleyen dönemde alkole özlem ve nüksleri azaltmak için kullanılmaktadır (Maisel ve ark., 2013).

### **Naltrekson**

Naltrekson mu ve kappa reseptörlerin kompetitif antagonistidir. Sigma reseptörlerle afinitesi bu iki reseptöre göre çok daha düşüktür. Opiyat bağımlılığının yanısıra alkol bağımlılığın tedavisinde de alkol alımını azaltmak ve alkolün bırakılması sonrası nükslerin önlenmesi amacıyla da kullanılır. FDA naltreksonun alkol bağımlılığı tedavisinde kullanımına 1994 yılında onay vermiştir (Thorsell, 2013).

Özellikle mu reseptörler üzerine antagonistik etkisi ile alkol özlemini ve inhibe ettiği ve alkolün pozitif pekiştirici etkilerinin duyumsanmasını önlediği düşünülmektedir. Naltreksonun deney hayvanlarında NAc'den alkolün indüklediği dopamin salıverilmesini baskıladığı gösterilmiştir (Benjamin ve ark., 1993). Böylece ardışık naltrekson kullanımı alkolün ödül sistemi üzerine etkilerini engelleyerek alkolün verdiği hazzı ve alkolün pozitif pekiştirici etkilerini ortadan kaldırır. Birçok kontrollü klinik çalışmanın sonuçları 50-100 mg'lık oral naltrekson verilmesinin alkol alımını ve alkolün bırakılması sonrası nüksleri anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur (Volpicelli ve ark., 1992; Guardia ve ark., 2002; Ray ve ark., 2010; Thorsell, 2013). İlaç standart olarak 50 mg'lık film tablet formunda ülkemizde de reçetelenmektedir. Oral yoldan alınan naltreksonun gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu %96 gibi oldukça yüksektir. İlaç plazmada doruk konsantrasyona 1-2 saat içinde ulaşır ve etkisi ortaya çıkmaya başlar. Karaciğerden ilk-geçiş metabolizması özelliği vardır ve bu nedenle aktif etken maddenin biyoyararlanımı %5-40 arasında değişen ölçülerde düşer. Bununla beraber, metaboliti 6-β-naltreksol de naltrekson ile ben-

zer etkilere sahiptir ve biyoyararlanımdaki düşüşü telafi edecek şekilde devreye girerek ilacın etkinliğini artırır. Kendi eliminasyon yarılanma ömrü 4 saat civarında olmasına karşın metaboliti 6-β-naltreksol 13 saatlik eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir. Sonuçta aktif metaboliti ile birlikte yarılanma ömrü 14 saate kadar uzar ve etkisi 24 saat devam eder. Bu nedenle günde sadece tek doz uygulanması yeterlidir. (Ray ve ark., 2010; Goonoo ve ark., 2014). Naltreksonun majör metaboliti olan 6-β-naltreksol dışında 2-hidroksi-3-metoksi-6-(β)-naltreksol ve 2-hidroksi-3-metil-naltrekson isimli iki minör metaboliti daha vardır. Ana ilacın metabolize edilmeyen kısmı ve metabolitleri glukuronilasyon sonrası idrarla atılır. İdrarla değişmeden atılan naltrekson miktarı yaklaşık %2'dir (Ray ve ark., 2010).

Naltrekson tedavisi sırasında en çok rapor edilen yan etkiler bulantı (%9.8), baş ağrısı (% 6.6), sesemlik (%4.4), sinirlilik (%3.8), yorgunluk (%3.6), anksiyete (%2) ve depresyondur (%1). Hastaların tedaviyi bırakma oranları yaklaşık olarak % 15 olarak rapor edilmiştir. Bunun en büyük nedeni olarak da bulantı ve kusma şikayetleri gösterilmiştir (Croop ve ark., 1997). Roosen ve ark.'nın 2007 yılında yayınladıkları bir çalışmanın sonuçları ise oral naltrekson ile alkol bağımlılığı tedavisinde yan etkiler nedeni ile ilacı bırakma sıklığının %36-50 gibi yüksek oranlara ulaşabildiğini göstermiştir (Roosen ve ark., 2007). Alkol kullanımı ile birlikte komorbid depresyonu olanlarda intihar riski artabilir (Schneider, 2009). Yan etkileri azaltmak için tavsiye edilen strateji tedaviye 25 mg'lık düşük dozlarla başlamak, makul bir süre bu dozda ilacı kullandırdıktan sonra dozu 50 mg'a çıkarmaktır (Ray ve ark., 2010).

İlacın uzun süreli ve daha etkili kullanımı için farklı farmasötik şekilleri de geliştirilmiştir. Bu amaçla subkutan ve intramüsküler uygulama için enjektabl formları bulunmaktadır. Ayrıca cilt altına yerleştirilen kontrollü salınımlı implant formu da kullanılmaktadır (Goonoo ve ark., 2014). İmplant formu yurt dışından ithal edilerek ülkemizde de bağımlılık kliniklerinde uygulanmaktadır.

Naltrekson ile tedavide karaciğer enzimlerinin izlenmesi gerekir. Karaciğer yetmezliği veya karaciğer hastalığı olanlarda kullanımı riskli olabilir. Opioid antagonist özelliği nedeni ile opioid içeren öksürük, ishal ve ağrı kesicilerin etkisini azaltabilir veya tamamen ortadan kaldırabilir.

İlaçla ilişkili kullanım klavuzunda bir haftada alınan 800 mg'a kadar dozlarının tolere edilebildiği belirtilmektedir. Literatürde de alkol özelemini kontrol etmeyi bir türlü başaramayan, önemli psikolojik travmaları ve problemleri olan 26 yaşında bir bayanın bir seferde 1500 mg (1 kutu, 30 tablet) naltrekson almasına rağmen acil serviste müdahale ve semptomatik tedavi ile hayatta kaldığı ve herhangi bir kalıcı hasar yaşamaksızın iyileştiği kayıtlıdır (Reece, 2010). Bu olguda şiddetli kusma, karaciğer enzimlerinde yükselme, şiddetli uykusuzluk ve gastrointestinal problemler ortaya çıkmıştır.

Naltrekson ile tedaviye başlamadan önce alkol bağımlılığı tedavisi de olsa kişinin opioid bakımından temiz olduğundan emin olmak gerekir. Aksi takdirde ilaç şiddetli opiyat yoksunluk belirtilerine neden olabilir.

### **Nalmefen**

Mu ve delta opioid reseptörler üzerinde antagonistik ve kappa reseptörler üzerinde parsiyel agonistik aktiviteye sahip olan nalmefen 1990 yılından buyana alkol bağımlı-

lılığı tedavisinde denenmekte olan bir ilaçtı. Reseptörler üzerine etkileri bakımından sadece mu reseptörlere antagonistik aktivite sergileyen naltreksondan daha farklı bir etki düzeneğine sahiptir. Özellikle diğer reseptörler üzerine olan etkileri ile naltreksona göre daha avantajlı ve etkili bir ilaç olduğu iddiası ile piyasaya sürülmüştür (Soyka, 2014). İlaç Avrupa'da alkol bağımlılığı tedavisi için 25.02.2013 tarihinde onay almış ve klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Bununla beraber henüz Amerika Birleşik Devletleri'nde alkol bağımlılığının tedavisi için onaylanmamıştır. İlaç ülkemizde de kısa süre önce Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış ve tedaviye sunulmuştur.

Çeşitli klinik çalışmalarda nalmefenin farklı dozları ile alkol bağımlılığı tedavisinde etkili olduğuna işaret eden sonuçlar yayınlanmıştır. İlacın 20 mg'lık tablet formunun en az yüksek dozları kadar etkili olduğu, ancak bu dozunda yan etkilerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir (Soyka, 2014). Ülkemizde de 18 mg'lık film tablet formunda piyasaya sunulmuştur.

Nalmefenin yan etkileri tipik olarak diğer opioid antagonistlerine benzer; özellikle bulantı ve bazen kusma dikkate değer en sık gözlenen yan etki olarak bildirilmiştir. Bunun dışında baş dönmesi, baş ağrısı ve uykusuzluk da sık görülen yan etkiler arasında sayılabilir. Bu yan etkiler genellikle hafif veya orta şiddette rapor edilmiştir. İlaç hepatotoksisite bakımından naltreksona göre daha avantajlıdır (Paille, 2014; Soyka, 2014). Bilindiği gibi kronik yüksek dozlarda alkol kullanımı en çok karaciğer üzerinde görünür toksik etkiler ortaya çıkarmaktadır. Nalmefen kullanan alkol bağımlısı hastalarda plasebo verilen alkoliklere göre artmış karaciğer gama glutamil transferaz (GGT) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde anlamlı ölçüde düşüşler gözlenmiştir (Mann ve ark., 2013; Gual ve ark., 2013, van den Brink, 2014). Bu veriler ilacın karaciğer üzerine toksik etkiler oluşturmadığını göstermesinin yanı sıra, nalmefen kullanan hastaların alkol alımını azaltmalarıyla da ilişkili olabilir. Bununla beraber 824 plaseboya karşı 1123 nalmefen alan hastanın karşılaştırıldığı yakın tarihli bir çalışmanın sonuçlarına göre (van den Brink ve ark., 2015) ilacın 18 mg'lık dozunun iyi tolere edildiği ancak plasebo grubunda 47 (%5.9) ve nalmefen alan grupta 149 kişide (%13) ilacı bırakmayı gerektirecek ölçüde yan etkiler oluşturduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada ayrıca plasebo grubunda 35 (%4.4), nalmefen grubunda ise 57 (%5) kişide ciddi yan etki olarak tanımlanabilecek semptomlar ortaya çıkmıştır (van den Brink ve ark., 2015). Bu yan etkiler arasında nalmefenin kullanım klavuzunda da belirtilen bazı kardiyovasküler etkiler ve kas spazmı önemli olabilir. Bu çalışmanın sonuçları, her yeni ilaçta olduğu gibi, nalmefen kullanım güvenliği hakkında kesin konuşabilmek için daha fazla veriye ihtiyacımız olduğunu ve ilacı dikkatli bir şekilde, hastayı yakından izleyerek kullanmamız gerektiğini ima etmektedir.

Naltrekson için belirtilen opiyat içeren ilaçlarla antagonistik etkileşme ve opiyat alanlarda yoksunluk krizine neden olma nalmefen için de geçerlidir.

## Diğer

Bromokriptin gibi dopaminerjik agonistler ve hidroksizin gibi antihistaminikler de kısıtlı olarak alkole özlemin giderilmesinde ve alkol yoksunluk sendromunun bazı belirtilerinin giderilerek sedasyon sağlanmasına yardımcı olarak kullanılabilir. Bazı



kaynaklarda haloperidol ve klorpromazin gibi antipsikotiklerin sedasyona yardımcı olarak kullanılabileceği kayıtlı ise de bu ilaçların epileptik nöbetleri daha da şiddetlendirebileceği göz ardı edilmemelidir. Seçici serotonin gerilim inhibitörleri gibi özellikle serotonerjik sistem üzerinden etkili olan bazı antidepresanların da alkole bağımlılık gelişmiş deney hayvanlarında alkol alımını azaltıcı ve yoksunluk sendromunun bazı belirtilerini hafifletici yönde etkileri olduğu yolunda yayınlar yapılmıştır (Uzbay, 2008). Tablo 8’de serotonerjik etkili bazı antidepresanların deney hayvanlarında gözlenen yoksunluk belirtileri üzerine karşılaştırmalı etkileri görülmektedir.

Bu karşılaştırmalara göre fluoksetin ve tianeptin en etkili esitalopram ve sarı kantaron bu ilaçlara göre daha düşük etkili olmakla beraber semptomlar üzerine etkili bulunmuştur. Venlafaksin sadece odiojenik nöbetler üzerine düşük bir etkiye sahip iken, moklobemid etkisizdir.

**Tablo 8. Sıçanlardaki alkol yoksunluk belirtileri üzerine bazı antidepresanların karşılaştırmalı etkileri\***

| İlaç          | Lokomotor hiperaktivite | Ajitasyon | Stereotipi | Islak köpek silkinmesi | Tremor | Odiyojenik nöbetler |
|---------------|-------------------------|-----------|------------|------------------------|--------|---------------------|
| Fluoksetin    | ↓↓                      | ↓↓        | ↓          | ↓↓↓                    | ↓↓↓    | ↓↓                  |
| Tianeptin     | ↓                       | ↓↓        | ↓↓         | ↓↓                     | ↓↓↓    | ↓↓                  |
| Essitalopra   | 0                       | 0         | ↓          | ↓↓                     | ↓↓     | 0                   |
| Sarı kantaron | ↓↓↓                     | -         | ↓↓↓        | -                      | ↓      | ↓↓                  |
| Venlafaksin   | 0                       | 0         | 0          | 0                      | 0      | ↓                   |
| Moklobemid    | -                       | -         | -          | -                      | -      | 0                   |

\*Uzbay, 2008; 0= etkisiz; ↓ hafif etkili; ↓↓ orta etkili; ↓↓↓ yüksek etkili; - değerlendirme yapılmadı

Benzer bir değerlendirme atipik antipsikotik ilaçlarla da yapılmıştır. Bu değerlendirmenin sonuçları ise Tablo 9’da görülmektedir.

Burada da klozapin, risperidon, ketiyapin ve ziprasidon yoksunluk belirtilerinin inhibe edilmesinde olanzapine göre çok daha etkili görülmektedir. Dahası bir deneysel araştırmanın sonuçlarına göre olanzapin alkol yoksunluğunun deney hayvanlarına özgü anormal postür ve yürüme gibi belirtilerini daha da kötüleştirmiştir (Unsalan ve ark., 2008).

**Tablo 9. Bazı atipik antipsikotiklerin sıçanlardaki alkol yoksunluk sendromu belirtileri üzerine karşılaştırmalı etkileri\***

| İlaç       | Lokomotor hiperaktivite | Ajitasyon | Stereotipi | Islak köpek silkinmesi | Tremor | Odiyojenik nöbetler |
|------------|-------------------------|-----------|------------|------------------------|--------|---------------------|
| Klozapin   | ↓↓↓                     | 0         | ↓↓         | ↓↓↓                    | ↓↓     | 0                   |
| Olanzapin  | 0                       | 0         | ↓          | ↓                      | 0      | 0                   |
| Risperidon | ↓↓                      | ↓↓↓       | ↓↓         | -                      | -      | ↓↓↓                 |
| Ketiyapin  | ↓↓                      | ↓         | ↓          | -                      | -      | ↓↓↓                 |
| Ziprasidon | ↓↓                      | ↓↓↓       | ↓          | -                      | -      | ↓↓                  |

\*Uzbay, 2012; - : Değerlendirme yapılmadı; 0: etkisiz; ↓: Hafif etkili; ↓↓: orta etkili; ↓↓↓: yüksek etkili

GABA-A reseptör aktivitesini artıran flavonoid türeği dihidromirisetin, progesteron metaboliti olan allopregnanolonun sentetik bir nörosteroid analogu olan ganaksolon, önemli glial bir nörotrofik faktör olan ve özellikle dopaminerjik nöronların dayanıklılığı ve rejenerasyonunda görev alan GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) ve uzun yıllardır geniş spektrumlu antiparaziter bir ilaç olarak kullanılan ivermektin gibi bazı moleküller üzerinde deneysel ve klinik çalışmalar sürdürülmektedir. Bu ilaçların alkol yoksunluğunu hafiflettiği, alkol alımı ve tercihini azalttığı ve tedavi sonrası nüksleri önlediğine dair çeşitli veriler bulunmakla beraber, henüz hiçbirisi alkolizm veya alkol bağımlılığı tedavisi için resmi bir onay almamıştır (Davies ve ark., 2013).

## METİL ALKOL

Metil alkol (metanol) en basit yapılı alifatik alkoldür. Endüstride solvent olarak yaygın kullanılır. İlaç olarak değeri yoktur; toksikoloji yönünden önemlidir. Ucuzluğu nedeniyle sahteciler tarafından alkollü içkilere katılması sonucu ülkemizde de zaman zaman sıklıkla ölümle sonuçlanan zehirlenmelere neden olmaktadır.

Etil alkol gibi barsaktan çabuk absorbe edilir. Santral sinir sistemi üzerinde depresan etkisi etil alkolünkünden zayıftır; fakat metil alkol etil alkole göre çok daha toksik bir maddedir. Santral sinir sistemindeki etkisinin daha zayıf oluşunun nedeni, etil alkolden daha düşük derecede lipofilik olmasıdır. Fazla miktarda alınmadığı takdirde sarhoşluk yapmaz; ancak içildiğinde, genellikle etil alkolle karışık içildiği için ona bağlı sarhoşluk gelişebilir. Tek başına alındığında santral etkileri geç başlar.

Metil alkolün vücutta yıkılması nitelik bakımından etil alkolünki gibidir ve aynı enzim sistemleri ile yapılır. Fakat onunkine göre çok yavaştır. Vücutta etil alkol bulunduğunda bu iki alkol ve metabolitleri aynı enzimlere karşı yarışacaklarından ve enzimlerin etil alkole afinitesi daha fazla olduğundan, etil alkol metanolün formik asid ve formaldehid gibi toksik metabolitlerine yıkılmasını yavaşlatır.

Metil alkol zehirlenmesinde sinir sistemi üzerindeki depresyona bağlı belirtiler ikinci planda kalır. Zehirlenmesinin iki önemli belirtisi vardır: (a) Yıkım sonucu oluşan formik aside bağlı asidoz. (b) Aynı şekilde oluşan formaldehidin retinayı bozmasına bağlı görme bozukluğu, optik diskte hiperemi ve daha sonra irreversibl zedelenmeye bağlı olarak gelişen körlük. Bu sayılan belirtilere huzursuzluk ve deliryum eşlik eder.

Metil alkolün 1.2 ml/kg'lık dozu öldürücüdür. 15 ml gibi nisbeten ufak bir miktarın bile körlük yaptığı saptanmıştır. 70–100 ml miktarında ise genellikle ölüme neden olur. Ölümle sonuçlanan olgularda körlük ölümden önce ortaya çıkar. Kurtulanların devamlı sakat kalmasına neden olur. Ayrıca santral sinir sisteminin kalıcı zedelenmesine bağlı motor disfonksiyon şeklinde sakatlıklar da görülür. Metil alkol zehirlenmesinde ölümün nedeni şiddetli asidoz ve onun komplikasyonlarıdır.

Metil alkol zehirlenmesinin tedavisi için spesifik bir antidot olan fomepizol (4-metil pirazol) yakın tarihlerde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde de kullanılması için gerekli izin verilmiştir.

Fomepizol ADH enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek metanolün toksik bileşiklerine dönüşmesini önleyerek etkili olur. ADH'ye bağlanma afinitesi ve metil alkolün toksik bileşiklerine dönüşmesini inhibe edici etkisi etil alkole göre oldukça yüksektir.

Dolayısı ile metil alkol zehirlenmelerinde etil alkole göre daha etkilidir. Tekrarlayan dozlarında özellikle CYP2E1 enzim sistemini aktive ederek kendi eliminasyonun hızını da artırır. Metil alkol zehirlenmelerinde genellikle intravenöz yoldan 15 mg/kg dozunda verilir. Eğer hastanın ilk ölçülen serum metil alkol düzeyi 20 mg/dL'nin altında ise ve hastada asidoz ve renal yetmezlik gelişmemişse ilave dozların verilmesine gerek yoktur. Bununla beraber, eğer hastada ilk ölçülen serum metil alkol düzeyi 20 mg/dL'nin üzerinde ise metil alkol düzeyi 20 mg/dL'nin altına düşene kadar her 12 saate bir 10 mg/kg'lık fomepizol ile tedaviye devam edilir (Mycyk ve Leikin, 2003). Fomepizol öncesinde etanol verilmiş olması fomepizol tedavisinin etkinliğini azaltmaz. Ancak etanolün fomepizolün metabolizmasını azaltarak kan düzeyini yükselttiği bildirilmiştir (Jacobsen, ve diğ., 1996). Bu nedenle antidot tedavisine başlamadan önce etil alkol aldığı bilinen vakalarda doz konusunda daha duyarlı davranmak gerekir.

Metil alkol zehirlenmelerinde fomepizole alternatif veya birlikte uygulanabilecek diğer iki önemli tedavi yaklaşımı şunlardır:

### **Sodyum bikarbonat solüsyonu infüze edilerek asidozun düzeltilmesi**

Asidozun düzeltilmesi sakatlık nedeni olan körlüğün gelişmesini önleyebilir; çünkü asidoz formaldehidin retina üzerindeki toksik etkisini artırıcı bir etkidir. Kalevi-leştirici tedaviye mümkün olduğu kadar zaman kaybetmeden başlanması gerekir.

### **Etil alkol verilmesi**

Etil alkol ADH enzimine karşı metil alkol ile yarışarak metil alkolün toksik metabolitlere dönüşmesini yavaşlatır. Ancak bu tedavinin etkinliği fomepizole göre düşüktür. Metil alkol yavaş yıkıldığı için asidoz düzeltildikten sonra hasta kendi haline bırakılırsa, yeniden asidoz gelişebilir. Bunun için antiasidotik tedaviye birkaç gün devam etmek gerekir. Periton diyalizi metil alkol ve metabolitlerinin klerensini hızlandırabilir.



## OPIYATLAR VE OPIYAT BAĞIMLILIĞI

### OPIYATLAR VE OPIYAT KAYNAKLARI

Opiyat veya opioid terimi opiyum veya onun etkili maddesi olan morfin ve benzeri doğal ürünleri veya bunlara benzer etkiye sahip kimyasal sentezle elde edilmiş ürünleri tanımlar. Bu tip maddeler tıpta çeşitli amaçlarla tedavide de kullanılırlar ve “narkotik analjezikler” veya narkotikler başlığı altında sınıflandırılırlar. Narkotik terimi uyku yapıcı veya uyku oluşturuca anlamındadır. Narkotik ilaçlar uyku verici veya uyku oluşturuca etkiye sahip ilaçlar anlamında olmakla beraber bu ilaçlar gerçekte uyku bozukluklarını tedavi etmek veya uyutmak için kullanılmazlar. Narkotik terimi 1910’lu yıllarda ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri’nde ve daha sonra Kanada’da yasa ile kullanımı kısıtlanmış kontrollü ürünleri tanımlamak amacıyla kullanılmaya başladı ve yasal prosedüre girdi. Zamanla sadece opiyatlar değil marihuana ve kokain gibi başka bağımlılık yapan maddeler de narkotik başlığı altında tanımlandı. Bu nedenle bu bölümdeki ilaç veya maddeler ele alınırken narkotik analjezikler veya narkotikler teriminden kaçınılarak daha tanımlayıcı olan opiyat veya opioidler terimi kullanılacaktır.

#### Doğal ve yarı-sentetik opiyatlar

Doğal opiyum kaynağı “afyon”, “haşhaş”, “opiyum gelinciği” ya da *Papaver somniferum* (Resim 6) ismiyle bilinen gelincikgiller familyasından 30-100 cm yüksekliğinde bir, iki ya da çok yıllık bitki türleridir. *Papaver* Latince de gelincik, *somniferum* ise uyku verici-rüya gördürücü anlamına gelmektedir. Bu sınıflandırmaya göre tarımı yapılan haşhaş tarlalarda, kırlarda kendiliğinden yetişen gelincikle uzaktan akrabadır. Yazların sıcak geçtiği, orta derecede yağış alan yerleri sever. Anavatanı Doğu Akdeniz’dir. Hindistan ve Anadolu’da çok eskiden beri tarımı yapılmaktadır. Haşhaşın kapsülünden “afyon” olarak adlandırılan bağımlılık yapan etken madde, tohumlarından da “haşhaş yağı” adı verilen yenilebilir yağ çıkarılır.

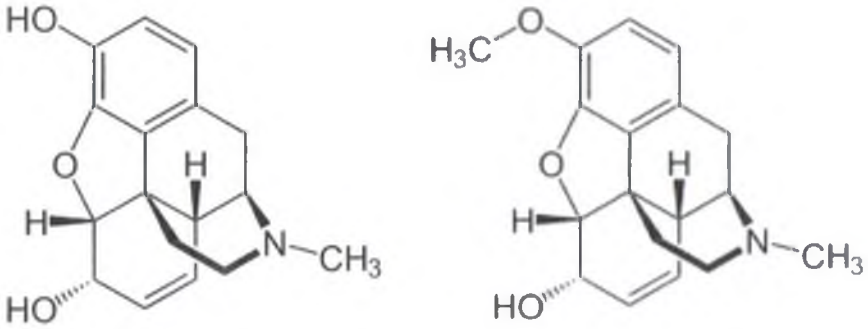
Bitkinin meyvesi olan ve opiyum kapsülü denen kısımda (Resim 6), çok sayıda tohum bulunur. Haşhaş yağı, tohumların %40-45’ini meydana getirir. Haşhaş yağı kaliteli, bitkisel ve yemeklik bir yağdır. Tohumların yağı çıkartıldıktan sonra kalan küspe hayvan yemi olarak kullanılır ve hayvanın sütündeki yağ oranını artırır. Meyve kabu-



Resim 6. *Papaver somniferum* (afyon - haşhaş gelinciği) (sol) ve afyon kapsülü (sağ) (Wikipedia).

ğundan 20 kadar alkaloid elde edilir. Bunlar, afyon türevleri olan, morfin, kodein, narkotin, papaverin gibi tıpta da kullanım alanı olan bağımlılık yapan etken maddelerdir.

*Papaver somniferum* türünün taze kapsüllerinin çizilmesi ve çıkan usarenin kurutulmasından afyon elde edilir. Türkiye'nin Orta Anadolu ve Karadeniz Bölgelerinde, en çok Afyonkarahisar, ardından Uşak, Denizli, Eskişehir, Kütahya, Isparta, Hatay (yasadışı olarak), Konya ve Burdur illerinde yetiştirilir. Artvin Şavşat Balıklı köyü Yaylasında hiçbir uğraş vermeden kendi kendine yetiştiği bilinmektedir. Bağımlılık yapması nedeni ile haşhaş üretimi kontrollü olarak yapılmaktadır. Ülkemizde halen 3298 sayılı kanun ve yönetmeliği hükümlerince müsaadeli olarak her yıl Bakanlar Kurulunca belirlenen Afyon, Amasya, Burdur, Çorum, Denizli, Isparta, Kütahya, Tokat ve Uşak illerinin tamamı ile Konya ilinin Akşehir, Beyşehir, Doğanhisar, Hüyük, Ilgın, Kadınhanı, Karatay, Meram, Selçuklu, Seydişehir ve Tuzlukça ilçelerinde Birleşmiş Milletlerce tanınan 400 bin dekarlık alanda haşhaş ekimi ve çizilmemiş haşhaş kapsülü üretimi yapılmaktadır. Haşhaş ekiminin kontrolü, haşhaş kapsülü, ham af-



Şekil 22. Morfin (sol) kodein (sağ) kimyasal yapısı.

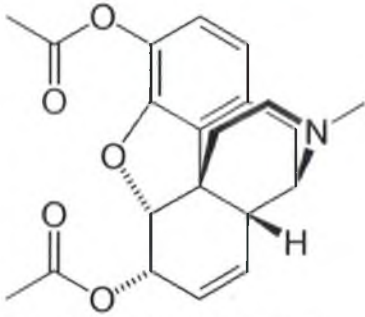
yon ve tıbbi afyon üretimi, satın alınması, bunlardan uyuşturucu madde imalatı, yurt içinde satışı ve ihracı konularında, Bakanlar Kurulunun 13 Nisan 1987 tarih, 87/11703 sayılı kararıyla Toprak Mahsulleri Ofisi Genel Müdürlüğü (TMO) görevlendirilmiş olup, halen bu görev söz konusu kurumca yürütülmektedir. Müsaadeli ve kontrollü olarak tarımı yapılan haşhaştan elde edilen çizilmemiş haşhaş kapsülü üreticiler tarafından tek alıcı olan TMO'ya satılmaktadır. TMO tarafından satın alınan haşhaş kapsülleri Afyon ili Bolvadin ilçesinde bulunan Afyon Alkaloidleri Fabrikasında işlenerek kapsülde bulunan morfin ve türevleri elde edilmektedir. Üretilen morfin ve türevlerinin %90'ı tıbbi amaçlı olarak ihtiyaç sahibi ülkelere ihraç edilmektedir (İşler, [www.mku.edu.tr/getblogfile.php?keyid=1003](http://www.mku.edu.tr/getblogfile.php?keyid=1003)).

Opiyum ağırlığının %10'unu morfin ve % 0.5'ini kodein oluşturur (Şekil 22). Morfin opiyumdan ilk kez 1800'lü yılların başlarında Alman eczacı Frederick Wilhelm Adam Serturmer (Resim 7) tarafından izole edilmiştir. Serturmer izole ettiği bileşiğe Yunan düş tanrısı Morpheus'tan esinlenerek "morphium" adını vermiş ve verilerini 1803 yılında yayınlamıştır. Morfin ile ilişkili bu keşif ilk zamanlarda pek dikkat çekmemiştir. Ancak 1830 yılında morfinin önemi kavranmış ve ilk kez bu tarihte ticari olarak geliştirilmiştir. Serturmer buluşu nedeniyle 1831 yılında lntitute de France

tarafından ödüllendirilmiştir. Kodein ise ilk kez 1821 yılında morfine benzer yeni ürünler izole etme çalışmaları sırasında Fransız kimyacı Pierre Jean Robiquet (Resim 7) tarafından izole edilmiştir (McKim, 2000).



**Resim 7.** Fredrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) (sol) ve Pierre Jean Robiquet (1780-1840) (sağ) (Wikipedia)



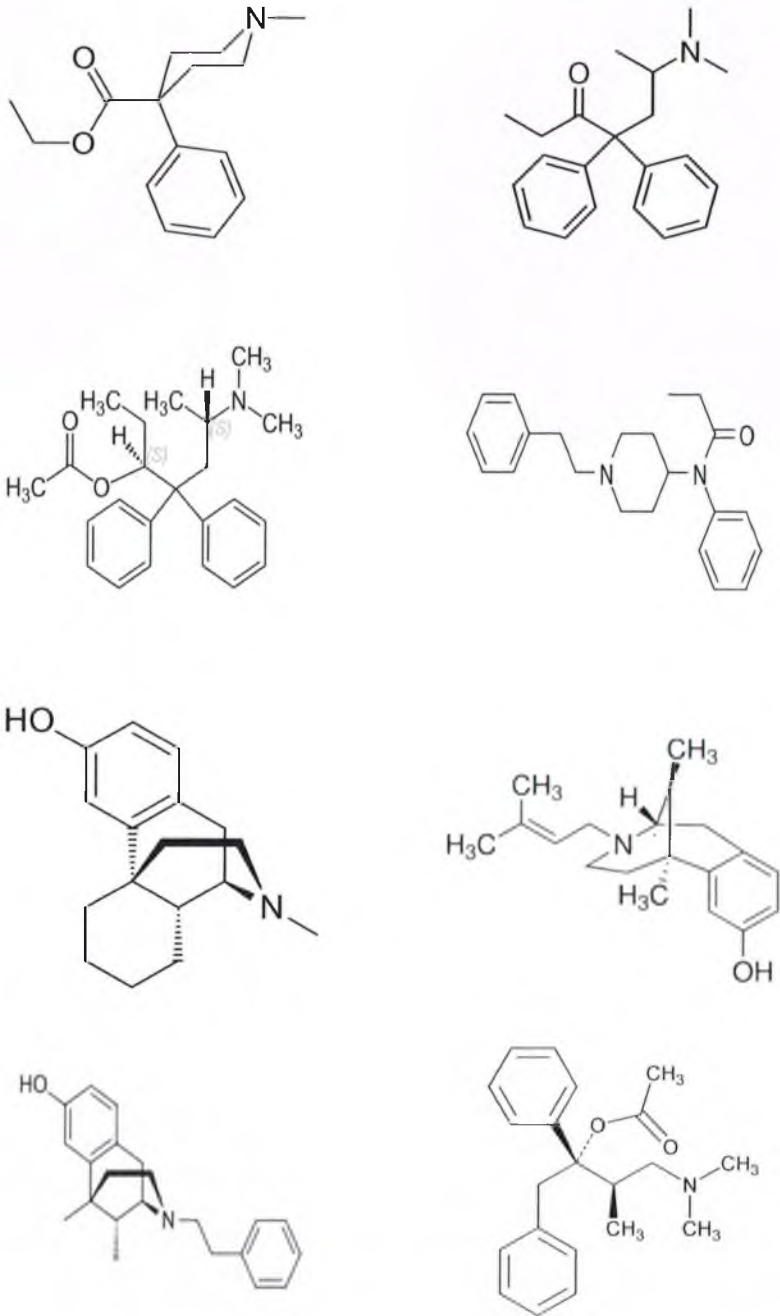
**Şekil 23.** Eroinin (heroin) kimyasal yapısı.

Heroin ya da Türkçe’de daha sık söylenişi ile eroin morfinin 3,6-diasetil türevidir ve onun asetilasyonu ile sentezlenen yarı sentetik bir alkaloiddir (Şekil 23). Diasetilmorfin veya diamorfin olarak da adlandırılır. Beyaz ve kristalize olan formu genellikle hidroklorid tuzu olan diasetilmorfin hidrokloriddir. Morfinden 10 misli daha yüksek oranda yağda çözünme özelliğine sahiptir. Dolayısı ile beyine de çok daha çabuk ve kolay geçerek kısa sürede oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve etkisi çok çabuk başlar. Tek seferlik kullanımda dahi çok yüksek bağımlılık potansiyeline sahiptir ve özellikle diğer maddelere oranla hızla tolerans gelişir.

Morfin özellikle güçlü analjezik etkisi nedeniyle tıpta yaygın olarak kullanılır. Bağımlılık yapması kullanımını kısıtlamaktadır. Ülkemiz dahil pek çok ülkede kontrollü reçete ile cerrahi girişimlerde ve özellikle terminal dönem kanser ağrılarının giderilmesinde kullanılır. Kodeinin öksürük kesici özelliği vardır. Bu nedenle öksürük şurupları gibi öksürük kesici farmasötik preparatlarda yer almaktaydı. Ba-



ğımlılık potansiyeli nedeni ile ülkemizde ve birçok ülkede tıbbi kullanımı denetim altındadır. Heroinin Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve ülkemizde tıbbi amaçlarla kullanımı söz konusu değildir. Sentezi, üretimi ve ticareti yasaktır.



**Şekil 24.** Sentezik morfin türevleri ve kimyasal yapıları.

### Sentetik opiyatlar

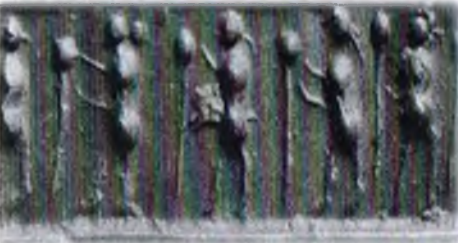
Morfinin kimyasal yapısında küçük değişiklikler yapılarak morfine benzer şekilde opioid reseptörleri üzerinden etki eden birçok sentetik ilaç sentezlenmiştir. Bunların içinde en bilineni morfine benzer bir yapıya sahip olan ancak ondan çok daha kısa etki süreli bir ilaç olan meperidindir. Metadon ve L-alfa asetimetadol (LAAM) morfinden çok daha uzun etki süreli sentetik türevlerdir. Bunlar oral yoldan alınırlar ve morfin bağımlılarının tedavisinde yoksunluk krizinin ortaya çıkmaması veya hafifletilmesi amacıyla kullanılırlar. Bu ilaçların opioid reseptörleri üzerindeki etkileri morfin kadar güçlü değildir. Bunların dışında birçok ülkede tıbbi amaçlarla kullanılan fentanil, levorfanol, pentazosin, fenazosin ve propoksifen gibi başka ilaçlar da vardır. Bunlar daha çok analjezik etkileri ile tıp pratiğinde reçetelenirler ve bağımlılık yapma potansiyelleri de vardır. Sentetik morfin türevlerinin kimyasal yapıları Şekil 24’de görülmektedir.

### Opiyat antagonistleri ve agonist-antagonistleri

Opiyatların etkilerini antagonize etmek üzere birçok sentetik antagonist sentezlenmiş ve üretilmiştir. Bunların içinde nalokson tam bir antagonisttir ve herhangi bir opiyatın etkisini antagonize eder. Nalorfin ve siklazosin gibi bazı sentetik antagonistlerin kendilerinin de opioid benzeri bazı etkileri bulunmakla beraber başka opiyatların etkilerini de bloke etme özellikleri vardır. Bu nedenle farmakolojik olarak bunlar opiyat agonist-antagonisti olarak sınıflandırılır. Opiyatların farmakolojik etkileri, opiyat reseptörleri ve özellikleri bu bölümün ilerleyen kısımlarında daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

### OPIYAT KULLANIMIN TARİHÇESİ

Afyon (haşhaş) üretiminin ilk olarak MÖ 6. yüzyılda Batı Akdeniz bölgesinde yapıldığı bilinmektedir. MÖ yaklaşık 4200'lere ait Neolitik çağ gömüleri üzerinde Kuzey İspanya’da gerçekleştirilen kazılarda opiyum kapsüllerine rastlanmıştır (Rudgley, 1995). Opiyum ile ilişkili en eski bilgilerimiz MÖ 3400 yılına ait Sumer tabletlerine dayanmaktadır. Opiyum Sumerliler döneminde keyif verici olarak kullanılıyordu. Ninova şehri kütüphanesinde bulunmuş olan çivi yazısı ile yazılmış tabletlerde opiyumdan mutluluk bitkisi olarak bahsedilmektedir. Sumerler opiyuma keyif verici anlamında “Hul Gil” adını vermişlerdi. Bu dönemde opiyum “keyif bitkisi” veya “keyif verici bitki” olarak birçok yerde betimlenmiştir (Resim 8).



**Resim 8.** Opiyumu betimleyen Sumer dönemi tabletleri.

Opiyumdan MÖ. 7. yüzyıl Asurlular dönemine ait tıbbi tabletlerde de söz edilmektedir. Orijinal ve kendi kendine yetişen afyon bitkisi ile MÖ 2. yüzyıl Asur ve

Babil uygarlıklarının ilgilendiğine işaret eden bilgiler de mevcuttur. Hattuşaş'ta (Boğaköy) bulunan kil tabletlerden Hititlerin de haşhaş ekimi ve afyon ile ilgilendiklerini ve kullandıklarını öğrendik. Hititler haşhaş "haşşika" olarak isimlendirmişlerdir. Opiyum kullanımı önce Akdeniz'den Orta Doğu'ya, oradan da Kuzey Afrika'ya yayılmıştır. Opiyumdan MÖ 1500 tarihlerine dayanan Eber Papirüslerinde de söz edilmektedir. Burada opiyumun tıbbi amaçlarla ve çocukları sakinleştirmek için kullanıldığından söz edilmektedir. Bu dönemlerde opiyumun tıbbi kullanımından söz edilmekle beraber, kuşkusuz keyif verici özellikleri de keşfedilmişti (McKim, 2000; Mat, 2010).

Antik Yunanlılar da opiyumu biliyordu. Tıbbın babası sayılan Yunanlı hekim Hipokrat birçok hastalık belirtisinin tedavisi için opiyum kullanımını önermiştir. Hipokrat MÖ 5. yüzyılda ağrı tedavisi için afyon şarabını kullanmış, ancak bunun bazı tehlikelerinden de bahsetmiştir. Theophrastus MÖ 3. yüzyılda yazdığı "Historia Plantarum" isimli eserinde afyonun tıbbi etkilerinden bahseder. Eski Yunan'da afyonun afrodizyak etkisi olduğu inancı yaygındı. Her ne kadar gerçeği yansıtmasa da bu söylenti Antik Yunan'da afyonun sık kullanılmasına yol açmıştır. Tıp tarihinin en önemli eserlerinden biri kuşkusuz Dioscorides'in *Materia Medica*'sıdır. Bu kitapta da haşhaşın yetiştirilmesi, hazırlanma şekilleri ve afyon elde edilışinden ayrıntılı bir biçimde bahsedilmektedir. Dioscorides biri kapsüllerin çizilmesi ile elde edilen afyon diğeri kapsüllerin ve yaprakların suyla kaynatılması ile elde edilen mekonium olmak üzere haşhaştan elde edilen ve tıbbi tedavide kullanılan iki ilaç tarif etmiştir (Mat, 2010).

Bergama'da yaşamış, eczacılığın babası sayılan Galenos'un 200'lü yıllarda afyonu 60 farklı ilaç özelliğine sahip etken madde ile karıştırarak elde ettiği Tiryak afyonun tıbbi kullanımını yaygınlaştırmıştır. Ünlü islam bilgini İbn-i Sina'da opiyumu özellikle göz hastalıkları ve diyareye karşı kullanmıştır. İslamiyetin Arap Yarımadası'nın dışına çıkışı sonrası opiyum da Orta Doğu ve Akdeniz Havzası dışına yayılmıştır. Opiyum 9. yüzyılda Arap tacirler tarafından önce Hindistan'a oradan da Çin'e taşınmış ve buralarda oral yoldan tıbbi tedavi amaçlı kullanılmıştır. 1644 yılında Çin İmparatoru tarafından tütün içme yasaklanınca Çinliler pipolarına tütün yerine opiyum doldurarak içmişler ve böylece yeni ve etkili keyif verici bir ürün ve kullanım tarzı keşfetmişlerdir. Bu tarz kullanımı opiyumun popüleritesini de artırmıştır. Paracelsus 14. yüzyılda afyonu alkol ile muamele ederek laudanum adını verdiği tentürü hazırladı. Eczacılık tarihi boyunca birçok laudanum formülü geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bunların en ünlüsü 16. yüzyılda İngiliz hekim Thomas Sydenham'ın afyon, safran, tarçın ve karanfil esansları ile hazırladığı karışımdır. Sydenham laudanumu İngiltere ve Avrupa'da çok kullanılmış ve farmakopelerde yer almıştır (Mat, 2010).

Araplar Venedikli tacirler ile opiyum ticareti yapmışlar, içine çeşitli baharatlar ve başka katkı maddeleri katarak zenginleştirdikleri opiyumu Venediklilere de satmışlardır. 16. yüzyılın başlarında Avrupalılar opiyumun varlığından doğudan batıya gelen hekimler vasıtasıyla haberdar oldular. İsviçreli bir hekim ve kimyager olan Paracelsus Avrupa boyunca seyahat etmiş ve yanında gittiği her yere opiyumu da götürmüştür. Paracelsus opiyuma "ölümsüzlük taşı" diyordu. Opiyumla tanışan diğer hekimler bunu hemen tıbbi amaçlarla kullanmaya başlıyor ve böylece opi-



yumun ünü Avrupa'da da giderek artıyordu. İngiliz hekim John Sydenham 1680 yılında yazdığı bir makalede "Bütün tedavi usulleri içinde sadece opiyum hastalara herşeye gücü yeten tanrının insana verebileceği bir huzur ve acılarından kurtuluş temin ediyor. Hiçbir şey opium kadar evrensel bir etkiye sahip olamaz veya etkili olamaz" anlamında bir ifade kullanmıştır (McKim, 2000).

Onyedinci ve 18. yüzyıllar boyunca opiyatların popülaritesi ve kullanımı gide- rek artmıştır. 19. yüzyılda İngiltere'de opium kullanımında dikkat çekici bir artış olmuştur. 1825 yılında, İngiltere'de her 1000 kişiden biri veya ikisi opium kullanıcısı iken 1875 yılında her 100 kişiden biri opium kullanıcısı olmuştur. Opiyumun birçok değişik formülasyonu marketlerden barlara ve hatta sokaklarda seyyar satıcılara kadar değişen bir yelpazede satışa sunulmuştur. İngiliz aktarlarında afyon bulunuyor ve kolayca tedarik edilebiliyordu. Aktarlardan alınan afyon suda kaynatılarak, ağızda çiğnenerek ya da yakılıp dumanı inhale edilerek kullanılıyordu. Bu dönemin ünlü yazarı olan Thomas de Quincey ve şairi Samuel Taylor da afyon düşkünü ünlüler arasındaydı. Opiyumun bu dönemdeki en yaygın formülasyonu opiyum tentürü veya laudanum olarak bilinen opiyumun etanolde çözülmesiyle elde edilen formudur. Laudanum öksürük, ishal ve karın ağrısı gibi sık görülen şikayetler için neredeyse bir aile ilacı olarak büyük küçük tüm aile fertleri tarafından yaygın şekilde kullanılıyordu. Tabii ki kullanımlar boşa değildi. Opiyumun güçlü öksürük kesici (antitussif) ve barsak hareketlerini yavaşlatarak kabızlık (konstipasyon) yapıcı farmakolojik etkileri vardır. Güçlü ağrı kesici (analjezik) özelliği de tedavi değerini artırıyordu. Yaptığı güçlü öfori ve keyif verici etkiler de sonuçta işin bonusu oluyor ve harika bir ilaç ortaya çıkıyordu. Bağımlılık yaptığı ve insan hayatında yıkıma yol açtığı çok sonraları anlaşılabacak olan laudanumun o dönemdeki en ünlü kullanıcısı ise Kraliçe Victoria idi. Laudanum almadığı zaman çok sinirli olan ve hastalanan Kraliçe muhtemelen afyon bağımlılığının belirtilerini sergiliyordu.

Afyonun bağımlılık yaptığını ve yıkıcı etkileri olduğunu ilk farkedenden Çinliler oldu. Çin Hükümeti İngiliz tüccarların ülkeye soktuğu afyonun zararlı olduğunu ileri sürerek 1839 yılında afyon ticaretini yasakladı ve İngiliz tüccarların Guanzhou kantonunda bulunan afyon depolarına el koydu. İngilizler buna haliyle isyan etti. Kraliçe Victoria'nın bile sağlığını borçlu olduğu afyon nasıl yasaklanır ve özgür ticaret nasıl engellenirdi? Bölgedeki İngiliz denizcilerden birinin Çinli bir köylüyü öldürmesi ve İngilizlerin zanlıyı Çinlilere teslim etmemesi işin bahanesi oldu ve 1839-1842 yılları arasında İngiltere ve Çin arasında tarihte Afyon Savaşı olarak bilinen savaş çıktı. Savaşı İngiltere, dolayısı ile afyon kazandı. 1856-1860 yılları arasında Çin'de daha rahat ve yaygın ticaret yapmak isteyen İngilizler Fransızlar ile birlikte Çin ile İkinci Afyon Savaşı olarak bilinen bir savaşa daha girdiler. Bu savaş da Çin'in yenilgisi ve daha fazla taviz vermesi ile sonuçlanmıştır.

Bundan bir süre sonra morfin elde edildi ve kullanılmaya başlandı. Morfin tıbbi amaçlar için daha fazla tercih edildi ve kontrollü bir ilaç olarak değerlendirildi. Opiyumun aksine marketlerde ve sokaklarda satışı yapılamadı. Ancak bu kısıtlama ve kontrol altına alma onun popüler bir madde olmasını engelleyemedi. Hekimler ihtiyaç duydukları her zaman yaygın şekilde reçeteleryerek morfini de kullandılar. Bu yıllarda, sosyoekonomik düzeyi düşük olan kesimin hekime ulaşması zor oldu-

ğundan morfin daha çok hekime ulaşabilecek ve tıbbi hizmet alabilecek düzeyde gelire sahip orta ve üst sınıfların ulaşabildiği ve kullandığı bir ilaç oldu.

Morfin 19. yüzyıl başlarına kadar tıbbi amaçlar için kolayca ve yaygın olarak kullanıldı. Bu dönemden itibaren morfinin bağımlılık yaptığı ve morfin bağımlılarının sayısının giderek arttığı görüldü. Bu nedenle morfinin yanısıra toplumun sosyoekonomik düzeyi düşük kesiminin de ulaşabildiği opiyumun gerek tıbbi amaçlarla gerekse amaç dışı kullanımı ile bağımlılık oluşumu arasındaki ilişki incelemeye alınarak opiyatlar ile ilişkili tıbbi ve politik yaklaşımlarda kısıtlamaya yönelik ciddi değişiklikler oluştu. Toplum algısında da morfine karşı alkol gibi diğer bağımlılık yapan maddelerdekine benzer karşıt bir yaklaşım oluşmaya başladı.

Her türlü opioid türeği başta sakinleştirmek amaçlı olmak üzere çocuklarda da yaygın olarak kullanılmıştır. Özellikle endüstrileşme ile birlikte kadınların iş hayatına girmesi çocukların bu tür uygulamalara daha fazla maruz kalmasına neden olmuştur. Bu bağlamda opiyum bağlantılı akut intoksikasyonlar gündeme gelmiştir. 1868 yılında İngiltere’de Eczacılık Yasası kabul edildi. Yasa opioidlerin sadece eczanelerde bulunabileceği ve eczacılardan temin edilebileceğini hükme bağlıyordu. Yasa opioid kullanımına yeni bir kısıtlama getirmekle beraber özellikle üst tabakanın kullanımında ciddi bir kısıtlama sağlayamadı. Bu ilk yasayı opioidlerin gerek tıbbi gerekse başka amaçlarla kullanımını düzenleyen ve kolayca ulaşılabilirliğini engelleyen birçok yasal düzenleme izledi. 20. yüzyıla gelindiğinde morfin başta olmak üzere opiyatların kullananlarda bağımlılık oluşturduğu ve opiyat bağımlılığının tıbbi tedavi gerektiren önemli bir sağlık sorunu olduğu tartışılmaya başlamıştır.

Opiyatların Amerika’daki öyküsü Avrupa’dan daha farklıdır. Amerikalılar da opiyatları en az Avrupalılar kadar sevmiştir. 1870 yılında Amerikalılarda opiyat kullanımı İngiltere ve Avrupa’dan biraz daha fazladır. Bunun nedeni bu dönemde Amerikalıların oldukça şiddetli ve yıkıcı bir iç savaş yaşamalarıdır. İç savaş sırasında özellikle morfin daha çok paranteral yoldan gerek tıbbi amaçlarla gerekse savaş stresinin getirdiği gerginlik ve sıkıntıyı azaltmak amacıyla kullanılmıştır. Bunun sonucu ortaya çıkan bağımlılığa “asker hastalığı” denmiştir. Aynı İngilizler gibi Amerikalılar da morfin bağımlılığını tedavi gerektiren bir hastalık olarak kabul etmiştir. Ancak bağımlılığın tedavi edilmesinde Amerikalılar da aynı Avrupa ve İngiltere gibi yetersiz kalmış ve çareyi opiyatların serbestçe kullanımını engellemekte bulmuşlardır. 1914 yılında Amerikan Kongresi opiyat bağımlılığını ve bu bağımlılara hekimler tarafından morfin ve benzeri ilaçların verilmesini illegal sayan Harrison Narkotik Yasası’nı kabul etmiştir. Bu yasa opiyum, morfin ve kokaini kapsarken ilginç bir şekilde eroïn unutulmuştur.

Eroïn 1898 yılında Alman kimyacı Heinrich Dreser tarafından keşfedilmiş ve aspirini de pazarlayan Bayer ilaç firması tarafından kullanıma sunulmuştur (Resim 9). Dreser aynı zamanda aspirinin de mucididir. Salisilik aside asetil grubu ekleyerek korozif etkilerini ortadan kaldırmış ve asetil salisilik asidi (aspirin) elde etmiştir. Benzer bir yaklaşımla morfin molekülü ile oynayarak diasetilmorfini (morfin diasetat) elde etmiş ve bu yeni molekül Bayer tarafından heroin ismi ile piyasaya sürülmüştür. İsim Almancada heroisch ve İngilizcede heroic (güçlü kahraman) kelimelerinden çağrışım ile konmuştur. İlk gözlemler heroinin morfinden çok daha güçlü analjezik etkiye sahip olduğunu buna karşın bulantı ve kusma gibi yan et-



Am. J. Ph.] 7 [December, 1901

**BAYER Pharmaceutical Products**

**HEROIN—HYDROCHLORIDE**

is pre-eminently adapted for the manufacture of cough elixirs, cough balsams, cough drops, cough lozenges, and cough medicines of any kind. Price in 1 oz. packages, \$4.85 per ounce; less in larger quantities. The efficient dose being very small (1-48 to 1-24 gr.), it is

**The Cheapest Specific for the Relief of Coughs**  
(In bronchitis, phthisis, whooping cough, etc., etc.)

WRITE FOR LITERATURE TO  
**FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD COMPANY**  
SOLE AGENTS  
P. O. Box 2100 40 Stone Street, NEW YORK

Resim 9. Heinrich Dreser (1860-1924) ve Bayer tarafından kullanıma sunulan ilk eroin müstahzarının etiketi.

kilerinin de bulunmadığı şeklinde idi. Bu özellikleri ile gazetelerde ve dergilerde reklamı yapılmış ve aspirinden üstün bir ağrı kesici olarak serbestçe satışı yapılmıştır. Bayer ayrıca heroinin bağımlılık yapmadığını ileri sürdü ve sağlık profesyonelleri de yıllarca buna inanarak heroini tıbbi amaçlarla kullandılar. Bu dönemde yayınlanan bilimsel dergilerde de heroin sayesinde morfinmanların tedavi olduğu ve artık morfine bağımlılığın bir sorun teşkil etmeyeceği ileri sürülmüştü. Bu yanlış yönlendirme ve algılar maalesef heroin ya da bilinen adı ile eroinin Harrison Yasası kapsamına girmesini önledi ve kısa sürede morfin kullanıcıları eroini de keşfettiler. Hatta buruna çekilerek oldukça etkili olduğunu, bulantı yapmadığını ve morfinin aksine enjeksiyona gerek duyulmadan da kullanılabileceğini kısa sürede öğrendiler. Bu deneyimlerin madde alt kültüründe de yayılması uzun sürmedi.

1920'lere kadar aslında morfin kadar hızlı ve etkili bağımlılık yapan eroin herhangi bir kısıtlama olmaksızın serbestçe kullanıldı ve aynı zamanda yeni opiyat bağımlılarının da oluşmasına neden oldu. Bu yıllarda gazeteler ve dergiler en az endüstriyel karışıklık, suç ve Bolşevik Devrimi gibi güncel konular kadar heroin ile de ilgilendiler. Bu da ilacın kullanımının yaygınlaşmasını destekledi. Eroinin bağımlılık yapıcı etkisi farkedildiğinde morfin bağımlılarına ilave yeni bağımlılar çoktan oluşmuştu. Bunun ardından 1924 yılından itibaren Amerika'da illegal maddeler listesine alınarak tıbbi amaçlarla kullanımı da dâhil olmak üzere yasaklandı. Günümüzde de opiyatların ülkemiz dahil hukuk devleti olan tüm ülkelerde kullanımı kontrollü veya yasaktır. Çoğu opiyat türevi illegal maddeler listesindedir.

## OPIYATLARIN VERİLİŞ YOLU

Morfin baz yapısındadır ve pKa değeri yaklaşık olarak 8 civarındadır. Bununla ilişkili olarak morfin oral yoldan alındığında sindirim sisteminde iyi absorbe olmaz. Bazik yapıdaki morfin molekülleri midenin asidik ortamında hızla iyonize olur. Opiyatların yenmesi ve içilmesi durumunda etkileri paranteral yolla verilen eşdeğer doza göre oldukça düşüktür. Bu nedenle kodein gibi bazı opioidler bağımlılık yapma potansiyellerini de minimize edecek şekilde oral yoldan öksürük kesici olarak



tasarlanmış ve kullanılmıştır. Yavaş absorpsiyona ilave olarak morfin ve benzerleri oral yoldan alındığında etkinliklerini azaltan diğer bir neden de beyine geçmeden önce karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğramalarıdır. Opiyatlar analjezik amaçlı kullanıldığında oral yoldan verilmeleri daha çok tercih edilir. Çünkü yavaş absorpsiyon ve karaciğerde ilk geçiş metabolizması hem pozitif pekiştirici etkiyi oldukça azaltır, hem de makul bir analjezik konsantrasyon seviyesinin kanda sürekli olarak sürdürülmesini sağlar.

Opiyatları kötüye kullananlar ani ve hızlı bir plazma konsantrasyonu sağlamak ve buna paralel olarak güçlü öforik ve pozitif pekiştirici etkileri duyumsamak amacıyla paranteral yolu ve sıklıkla da damar içi enjeksiyonu tercih ederler. Eroin kokain gibi buruna çekilerek de kullanılabilirken morfinin böyle bir kullanılışı söz konusu değildir. Eski dönemlerde Çinliler bir pipo içine konularak tütün gibi dumanın inhale edilmesini sağlayan bir kullanılış şekli geliştirmişlerdi. Son zamanlarda bağımlılar arasında yaygınlaşan AIDS salgını eroinin inhale edilerek kullanılmasını daha popüler hale getirmiştir. Kullanıcılar eroini buruna çekerek kullanmanın yanı sıra tütün gibi dumanını inhale etmeye yönelik çeşitli yollar geliştirmişlerdir. Bunlarda biri yağ ile karıştırılmış eroinin alüminyum bir folyoda ısıtılarak ortaya çıkan dumanın inhale edilmesidir (Mc Kim, 2000).

İki önemli opiyat antagonist olan nalokson ve nalorfin de gastrointestinal sistemden iyi absorbe olmaz ve bu yolla alındıklarında etkinlikleri düşüktür. Bu nedenle her iki ilacın da paranteral formları bulunmakta ve kullanılmaktadır. Paranteral yolla verilen nalokson ve nalorfin beyinde maksimum düzeylere bireysel farklılıklara bağlı olarak 15-60 dakika içinde çıkar.

## DAĞILIM

Kana geçen opioidlerin çoğu büyük oranda kan proteinlerine bağlanır ve en fazla akciğerler, karaciğer ve dalakta konsantre olurlar. Plasentadan kolayca fötusa geçerler, ancak birçoğunun yağda çözünürlükleri yüksek olmadığından kan-beyin bariyerinden geçişleri yavaştır. Eroinin yağda çözünürlüğü oldukça yüksektir, bu nedenle oldukça yüksek konsantrasyonlarda ve kolayca beyine geçer. Eroin molekülü aslında beyin için inaktif bir moleküldür. Ancak süratle aktif metabolitleri olan morfin ve monoasetil morfine dönüşür. Sonuç olarak eroin beyinde morfinden 10 kat daha güçlü bir etki oluşturur (Inturrisi ve ark., 1983). Kodein de beyindeki opiyat reseptörleri üzerine güçlü etkilere sahip değildir. O da hızla aktif metabolitlerine dönüşür. Bu metabolitlerin en etkili morfindir.

Beyin opiyatları aktif transport mekanizmalarını kullanarak da elimine eder. Gerek çoğu opiyatın yağda çözünürlüğünün az olması gerekse aktif transport mekanizmaları ile ilişkili olarak beyindeki opioid konsantrasyonu her zaman periferden daha düşüktür. Beyinde opiyatlar daha çok bazal gangliyonlar, amigdala ve periaquaduktal gri cevher gibi ağrı duyusu ile yakın ilişkisi olan alanlarda konsantre olmuşlardır. Opiyat antagonistleri beyine morfinden daha hızlı geçer ve burada morfinden daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bu durum morfin ve benzerlerinin etkilerinin etkili bir biçimde antagonize edilmesine yardımcı olur.

## ATILIM

Morfinin yaklaşık olarak %10'u idrarla değişmeden atılır. Geri kalan kısmı biyotransformasyon yoluyla glukronik asid ile konjüge edilerek çeşitli glukuronid metabolitlerine dönüştürülerek idrar yoluyla veya safrada konsantre edilerek feçes yoluyla atılır. Morfinin eliminasyon yarılanma ömrü 2 saat iken kodeinin eliminasyon yarılanma ömrü 3-6 saat arasında değişir. Morfinin %90'ı alınmasını izleyen 24 saat içinde vücuttan tamamen elimine edilir.

Meperidin büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir ve metabolitleri idrarla vücuttan uzaklaştırılır. Yarılanma ömrü 3.5 saat kadardır.

Metadonun da morfin gibi yaklaşık olarak %10'u değişmeden idrarla atılır. Diğer opiyatlara göre çok daha uzun bir eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir. Yarılanma ömrü 10-25 saat arasında değişir. Plazma proteinlerine oldukça yüksek oranda bağlanır. Bu özellikleri metadonu morfin bağımlılığın idame tedavisinde tercih edilen bir ilaç haline getirmiştir. Düşük dozlarda metadon primer olarak feçes yoluyla atılırken yüksek dozlarda alındığında idrarda da bulunur. L-alfa-asetilmetadol (LAAM) da kendisi inaktif ancak metabolitleri aktif olan uzun etki süreli bir türevidir. Metadon gibi morfin bağımlılığının idame tedavisinde kullanılır.

Naloksonun tamamı karaciğerde metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.5 saat kadardır.

## NÖROFİZYOLOJİ

Opiyatlar ve türevleri çok eski yıllardan beri bilinmesine rağmen 1970'li yılların başlarına kadar bunların beyinde herhangi bir reseptörleri veya endojen substansları saptanmamıştır. İlk defa 1973 yılında sıçan beyinde opiyatlara özgül reseptör bağlanma noktaları saptanmış ve bu keşif daha kapsamlı çalışmalar yapılmasını teşvik etmiştir. Yapılan kapsamlı çalışmalar sonucu balıktan insana kadar birçok canlı türünün sinir sisteminde çeşitli opiyat reseptörleri saptanmıştır. Beyin opiyat reseptörlerine sahip olduğu kadar kendi endojen opiyatlarına da sahiptir ve bunları salıverir.

Opioid reseptörlerinin keşfi sonrası çeşitli hayvanların beyinlerinde doğal opioidler olarak kabul edilebilecek, opioidlerle benzer farmakolojik etkilere sahip 6 adet peptid yapısında nörohormon izole edilmiştir. Bunların ağrı kesici etkileri morfinden 30 kat daha fazladır. Heyecan, ağrı, egzersiz, baharatlı yiyecek tüketimi, seks ve orgazm gibi durumlarda beyinden salıverilmeleri artar. 1981 yılında bir psikiyatri, biyokimya ve moleküler farmakoloji profesörü olan Erick J. Simon, memeli beyinlerinde bulunan bu doğal opiyatlara endojen olmaları ve morfini çağrıştırmalarına dayanarak endorfinler adını vermiştir (Simon, 1981). Endorfinler beyin dışında barsaklar ve hipofiz bezinde de oluşurlar ve morfin ile aynı reseptörlere bağlanarak morfinin etkilerini daha güçlü bir biçimde taklit ederler. Endorfinlere vücudun kendi salgıladığı morfin de denir. Stres sırasında ACTH ile birlikte salgılanır.

Endojen opiyatlar kimyacılar tarafından polipeptid olarak tanımlanan büyük amino asid dizileri içerirler ve iki başlık altında sınıflandırılırlar. Bunlardan birincisine enkefalinler adı verilir ve beş amino asitlik kısa bir diziye sahiptir. Diğer grubu oluşturan

ran endorfinler 16-30 arasında çok daha uzun amino asid dizileri içerir. Bu amino asid dizilerinin yapısı ve özellikleri daha önceden de bilinmekteydi (Snyder, 1977). Bunlara endojen opioid peptidler adı da verilir. İlk tanımlanan endojen opioid peptidler metionin-enkefalin (met-enkefalin) ve lösin-enkefalin (lö-enkefalin). Bunlar üç alt grupta yer alan başka endojen opioid peptidlerin de tanımlanmasının yolunu açmıştır. Her üç alt grubu farklı bir genomdan türetilmiştir. Bunlardan ilki prekürsör peptid pro-opiomelanokortini kodlayan gen dir ve  $\beta$ -endorfini oluşturur. İkinci gen met-enkefalini oluşturan pro-enkefalin A'yı kodlar. Üçüncüsü ise endojen opioid peptidlerin dinorfin grubunu oluşturan pro-dinorfini kodlar. Hem pro-enkefalin hem de pro-dinorfin ayrıca lö-enkefalin pentapeptid dizisini de içerir (Brase and Dewey, 1991).

Genelde endorfinler zengin opiyat reseptörü içeren tüm beyin bölgelerinde bulunur, buradaki özgül veziküllerde depolanır ve salgılanır. İşlevsel olarak endorfinler peptid yapılı nörotransmitterler veya nöropeptidler içinde yer alır. Endorfinler presinaptik bölgede yer alan opiyat reseptörlere bağlanarak noradrenalin, dopamin ve asetilkolin gibi başka nörotransmitterlerin salıverilmelerine müdahale eder. Bu özellikleri ile başka nörotransmitterler üzerinde ve onların sorumlu olduğu sinaptik bölgede nöroregülatör bir role sahiptir. Ayrıca hipofiz bezinden salgılanan endorfinlerin diğer hipofiz hormonları gibi kana karıştığı ve bu yolla tüm vücuda yayıldığı iyi bilinmektedir. Opiyat reseptörleri de sadece beyinde bulunmamaktadır. Barsaklarda yer alan opioid reseptörleri işlevsel olarak periferde bulunan en önemli reseptörlerdendir (McKim, 2000).

### **Opioid (opiyat) reseptörleri**

Beyinde lokasyonları ve işlevleri iyi bilinen dört adet opiyat reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), kappa ( $\kappa$ ) ve sigma ( $\sigma$ ) reseptörleridir. Bu reseptörlerin dağılımları ve opioidlere olan afiniteleri birbirinden farklıdır. Mu reseptörleri hipokampus, amigdala, talamus ve lokus seruleus gibi limbik sistem bölgelerinde yaygın bir dağılım sergilerler. Delta reseptörler de hipokampus ve amigdala başta olmak üzere tüm limbik sistemde yaygın olarak bulunur. Bununla beraber dağılım noktaları mu reseptörlerden farklıdır. Delta reseptörler ayrıca korteks, hipotalamus, nükleus akkumbens ve medullanın bazı bölgelerinde de dağılım gösterir. Kappa reseptörler nükleus akkumbens, ventral tegmental alan, hipotalamus ve talamusun bazı bölgelerinde lokalizedir. Dağılım noktaları diğer iki reseptörden farklıdır (Mansour ve ark., 1994).

Mu reseptörler daha çok opiyatların beyin düzeyindeki analjezik etkilerinden, kappa reseptörler ise daha çok medulla spinalis düzeyindeki analjezik etkilerinden sorumludur. Opiyatların disfori ve halüsinasyonlar gibi psikotomimetik etkilerine aracılık etmektedir. Sigma reseptörlerin sadece opioidlere özgül olup olmadığı ise tartışmalı bir konudur. Bu tartışmaya neden olan en güçlü veri fensiklidin gibi opioid olmayan maddelerin de bu reseptörler ile etkileşmesidir. Delta reseptörlerin daha çok endorfinler için önemli bir hedef olduğu bilinmektedir.  $\beta$ -endorfin delta reseptörlerin yanı sıra mu reseptörlerine de bağlanır. Bunun dışında epsilon reseptörler ( $\epsilon$ ) denilen ve opioid reseptörler ile ilişkili alt grupta kabul edilip edilmediği tartışmalı olan başka bir reseptör grubuna da bağlanır. Epsilon reseptörler supraspinal olarak aktive olurlar ve analjezik etki başta olmak üzere opioidlere benzer farmakolojik etkilere aracılık ederler (Tseng, 2001).  $\beta$ -endorfin mu reseptörlere delta reseptörlerden daha yüksek afinite gösterirken met-enkefalin ve lö-enkefalin gibi enkefalinlerin afinitesi deltaya sigmadan daha yüksektir (Kosterlitz ve ark., 1989).



Opioid reseptörleri G proteinlerine bağlı reseptörlerdir. Opioidler reseptörlere bağlandıktan sonra etkiler adenilat siklaz-cAMP sinyal transdüksiyon kaskadının inhibisyonu üzerinden ortaya çıkar (Dhawan ve ark., 1996). Opioidler hücre içinde doğrudan protein kinaz enzimlerini de etkileyebilirler (McKim, 2000). Mu reseptörler morfinin birçok farmakolojik etkisinden sorumludur. Tüm opioidler mu reseptörlerine bağlanırlar ancak bağlanma afiniteleri ve sonuçta ortaya çıkan etkiler farklılık gösterir. Bazı opioidler mu reseptörlerine kuvvetle bağlanırken bazıları bu reseptörlere daha düşük afinite gösterir. İlginç olarak reseptörlerle etkileşme veya afinite ile ortaya çıkan etki şiddeti arasında ters bir ilişki vardır. Genellikle reseptöre afinitesi düşük olanların reseptör üzerinden oluşturdukları etki oldukça güçlüdür. Örneğin morfinin mu reseptörlerine bağlanma afinitesi düşüktür, ancak reseptöre bağlandığı anda bu reseptör üzerinden oldukça güçlü etkiler ortaya çıkarır. Bu durumun tersi de geçerlidir. Bunun en iyi örneği opiyat zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılan nalorfindir. Nalorfin mu reseptörlere oldukça yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir. Bununla beraber reseptöre bağlandığı zaman onun üzerinden oluşturduğu etkiler o kadar güçlü değildir. Nalorfin mu reseptörleri üzerinde antagonist, delta reseptörlerde ise agonist aktiviteye sahiptir. Morfin ile birlikte verildiğinde morfinin mu reseptörler üzerinden gerçekleşen etkilerini kompetitif bir biçimde antagoneze eder. Antidot olarak kullanılmasının en önemli nedeni morfinin solunum depresyonu oluşturunca etkilerini ortadan kaldırmasıdır. Öte yandan delta reseptörlerini uyarıcı özelliği ile ciddi bir bağımlılık oluşturmaz. İlacın ciddi öforik ve uyarıcı etkileri söz konusu değildir, bu nedenle bağımlılık yapma potansiyeli yoktur. Bu farmakolojik özellikleri nedeni ile nalokson opioid parsiyel agonist-antagonisti olarak tanımlanır. Nalorfinin yanı sıra pentazosin ve siklazosin gibi opioidler de bu özelliğe sahiptir. Bu ilaçlar da güçlü agonist etkilere sahip olan morfin gibi opioidlerin etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla kullanılırlar. Kendilerinin özellikle bağımlılık oluşumu ile ilişkili etkileri oldukça zayıftır (Snyder, 1977).

Nalokson opioid reseptörlerin saf bir antagonistidir. Nalorfin gibi mu reseptörlere bağlanan ilaçları buradan çıkarır ve nalorfinden farklı olarak kendisinin opiyat benzeri etkileri yoktur. Özellikle opioid zehirlenmelerinin tedavisinde antidot olarak kullanılır. Ancak bir morfin bağımlısına verilirse şiddetli bir şekilde yoksunluk krizinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle genellikle deneysel çalışmalarda opioid bağımlılığı geliştirilmek istenen hayvan modellerinde yoksunluk belirtilerini güçlü bir şekilde ortaya çıkarmak için kullanılır (Aricioglu-Kartal ve Uzbay, 1997).

### **Merkezi sinir sisteminde etki yerleri**

Opiyatlar analjezik etkilerini çeşitli mekanizmalar üzerinden oluşturabilirler. Opiyatların en önemli etki yerlerinden biri spinal kanaldır. Burada ağrılı uyarıların iletimini tamamen bloke ederek ortadan kaldırır. Ağrının algılanması ile ilişkili önemli bir beyin bölgesi olan periaqueductal gri cevher opiyat reseptörlerince zengin bir bölgedir. Vücut ağrı duyumsatabilecek her türlü strese maruz kaldığında bu bölgedeki opiyat reseptörleri aktive olarak ağrı duyusu ortadan kaldırılır.

Ağrı karmaşık bir olaydır. Duyusal (sensory) ve algısal bileşeninin yanı sıra duygusal (emosyonel) bileşeni de vardır. Biz ağrıyı sadece hissetmeyiz aynı zamanda onu hoş olmayan, istenmeyen bir duygu olarak da tanımlarız.

Ağrının duyuşsal bileşeni birbirinden farklı ve çok çeşitli duygular veya algılar ortaya çıkarabilir. Örneğin, aşırı sıcak veya soğuk algısı “termoseptif ağrı”, deri veya kasların fiziki bir zorlamaya maruz kalması durumunda “mekanik ağrı” ve organ hasralarının ortaya çıktığı durumlarda “viseral ağrı” ya da “derin organ ağrısı” gibi farklı ağrılar tanımlanır. Tüm bu ağrı tipleri akut veya kronik olabilir. Ya da el, ayak gibi uzuvların kesilmesi sonrasında da sanki bu uzuv yerinde imiş gibi ağrı da hissedilebilir. Bu tip ağrılar da “fantom ağrı” veya “hayalet ağrı” olarak tanımlanır. Mu reseptör agonistleri fantom ağrılar dışında tüm bu ağrı tiplerinin hem akut hem de kronik özellikte olanları üzerine oldukça etkilidir. Delta agonistleri daha çok termal ve mekanik ağrılar üzerine etkili iken visceral ağrılarda etkisizdir. Kappa agonistleri ise daha çok visceral ağrılara karşı kullanılır. Bunun yanı sıra düşük şiddetli termal ve mekanik ağrılar üzerinde de bir miktar etkiye sahiptir (Schmauss ve Yaksh, 1984; Millan, 1986, 1990).

Opiyatlar ağrının sadece duyuşsal bileşenini değil aynı zamanda rahatsızlık duyumsatıcı aversif nitelikli duyuşsal bileşenini de ortadan kaldırır. Burada başta amigdala olmak üzere özellikle limbik sistemde ve frontal kortekste lokalize olmuş olan opioid reseptörlerin aktivasyonu rol oynar.

Beynin ödöl sisteminin önemli bir parçası olan VTA’daki (ventral tegmental alan) opioid reseptörleri üzerinden opiyatlar mezolimbik sistemi uyarır. Bu opiyatların doğrudan pozitif pekiştirici etkileri ile ilişkilidir. Tüm opiyatların kendilerine özgöl kendilerini ayırt ettirici etkileri vardır ve deney hayvanları Skinner Kutusu’nda opioidleri serum fizyolojik veya başka inert maddelerden ayırt edebilecek şekilde eğitilebilirler.

Opiyatlar beyin sapında yer alan çok önemli üç merkezi deprese edici etkilere sahiptir. Bunlar solunum, kusma ve öksürük merkezleridir. Solunum merkezini deprese edici etkileri ile solunumu yavaşlatır ve yüzeyselleştirebilirler. Doz aşımı solunum merkezinde ciddi depresyona ve solunum durmasına yol açabilir. Opiyatlarla zehirlenmelerde ölüm genellikle solunum depresyonuna bağılı olarak gerçekleşir. Kusma ve öksürük merkezini inhibe edici etkileri tedavi açısından değer taşır. Kodein gibi fiziksel bağımlılık yapma şiddeti daha düşük olan opiyatlar antitussif olarak kullanılmıştır. Bu farmasötik preparatların kötüye kullanımı opiyatların bazı özel durumlar dışında kodeinin standart öksürük kesici olarak kullanımını oldukça kısıtlamış, onun yerini sentetik bir opiyat olan ve analjezik etkisi bulunmayan destrometorfan almıştır.

İlginç olarak yapılan bir deneysel çalışmada periakuaduktal gri cevhere tekrarlayan morfin enjeksiyonlarının fiziksel bağımlılığa neden olduğu, ancak VTA’ya aynı işlemin uygulanmasının benzer etki ortaya çıkarmadığı gözlenmiştir (Bozarth and Wise, 1984).

## OPIYATLARIN ETKİLERİ

### Vücut üzerine genel etkileri

Opiyatlar ilk kez alındığında belirgin şekilde ortaya çıkan ilk etki bulantı ve kusmadır. Bunun nedeni beynin kemoreseptör trigger zone adı verilen kusma merkezinin ilk doz ile stimüle edilmesidir. Tekrarlayan dozlarda alınmaya devam edildiğinde bu sefer aynı merkez üzerine deprese edici etkileri ortaya çıkar ve bu belirtiler giderek azalırken tersine antiemetik etki ortaya çıkar.

Opiyatlar gözde miyozis yapar ve bu etkisine karşı çok az tolerans gelişir. Opioid bağımlıları ve opiyat zehirlenmelerinde toplu iğne başı kadar küçülmüş göz bebekleri tanı koymada kullanılabilir. Kalp fonksiyonları üzerine etkileri çok belirgin olmamakla beraber periferel damarlarda bir miktar gevşeme yaparak kan basıncını düşürebilirler. Periferel damarlarda yaptıkları gevşeme yüz ve boyun bölgesinde belirgindir ve bu bölgelerde kızarıklık gözlenir. Aynı bölgelerde terlemeye de neden olabilir. Aşırı terleme metadonun en sık gözlenen yan etkilerinden biridir.

Opiyumun tedavide ilk kullanıldığı yerlerden biri diyare ve dizanteridir ve bu amaçla hala tedavide kullanılmaktadır. Opiyatların gastrointestinal sistem üzerinde genel bir etkisi yoktur. Bununla beraber, sindirim aktivitesinin koordinasyonunu bozarak yiyeceklerin sisteme geçişini yavaşlatır. Bu etkisi ile diyareyi hafifletir ancak diyare sorunu olmayanlarda konstipasyon gelişmesine neden olur. Opiyat bağımlılarında konstipasyon ciddi sorunlardan biridir. Opiyatlar ayrıca mesane sfinkter kasının kasılmasına neden olarak idrar yapılmasını güçleştirir.

Sürekli opiyat kullanımı hem erkek hem de dişi cinsiyette seks hormonlarının düzeyini azaltır. Bu durum erkeklerde ereksiyon sorunlarına, her iki cinsiyette düşük cinsel aktiviteye ve fertilizasyona neden olur. Aşırı dozda ve sürekli opiyat kullanımının erkeklerde ikincil seks özelliklerinin atrofiye olmasına ve kadınlarda menstrüasyonun tamamen ortadan kalkmasına neden olduğu gösterilmiştir (Cushman, 1981).

### Uyku üzerine etkileri

Alt kültürde morfin için “düşlerin tanrısı” tabiri kullanılmıştır; ancak opiyatların gerçekte uyku üzerine herhangi bir farmakolojik etkisi yoktur. Bunların bazı kişilerde normal koşullar altında hafif bir sedasyon yaptığı bilinmektedir. Bununla beraber morfin ve eroinin akut olarak alınmasının herhangi bir uyku durumunu indüklemeyeği gibi uykusuzluğa neden olabileceği ve uyku süresini uzatmadığı gösterilmiştir (Belleville ve ark., 1971). Kullanıcılar ilk kez opiyatları aldıklarında hafif uykulu bir durum oluşabilir ancak etki geçtiğinde kendilerini daha yorgun ve dinlenmemiş hissederek. Opiyat kullanıcıları uyuduklarında kas tonusu artar, uyku dönemleri arasındaki mesafe uzar ve REM uykusu süresi azalır (Kay ve ark., 1969). Bununla beraber opiyatlar şiddetli ağrısı olan kişilerde uyumaya yardımcı olurlar.

### Davranış ve performans üzerine subjektif etkileri

Opiyatların davranış üzerine subjektif etkileri çerçevesinde en çok tartışılan konu kötüye kullanımlarını teşvik ederek bağımlılığa yol açtığı iddia edilen öforik etkileridir. Birçok araştırmacı opiyatların kötüye kullanımının nedeni olarak anksiyeteyi giderici ve rahatlatıcı etkileri üzerinden spekülasyon yapar. Bununla beraber, doğrudan duygu durumu ve emosyonel davranışlar üzerine opiyatların etkilerine odaklanmış objektif ölçümlere dayanan araştırmalar opiyatların kronik olarak verildiği durumlarda bu düşünce ve iddiaları desteklememektedir. Opiyatlar ve özellikle eroine ve morfin ilk kez alındıklarında öforik ve anksiyeteyi azaltıcı bir etkiye sahip olmakla beraber, izleyen kullanımlarında bu etkiye süratle tolerans gelişir ve kronik kullanıcılarda öforik ve anksiyeteyi giderici etkileri görülmediği gibi duygu durumu üzerine bazı olumsuz etkiler oluşturlar. Duygu durumu kronik kullanım sırasında giderek kötüleşir, fiziksel aktivite azalır, sosyal etkileşim fakirleşir ve sosyal izolasyon ortaya çıkar. Bazı kişilerde buna agresif davranışlar da eşlik eder. Bu



etkilerin eroin kötüye kullananlarda eroin etkilerinin bir opiyat antagonisti ile bloke edilmesi ve metadon verilmesi ile hafiflediği de gözlenmiştir (McKim, 2000).

Opiyatların öforik ve rahatlatıcı etkilerinin bağımlı olan ve olmayan deneklerde karşılaştırıldığı bir çalışmada da, bağımlı olmayanlarda sedasyon, mental bulanıklık ve kendini kötü hissetmeye neden olurken, daha önceden kötüye kullanım nedeni ile bağımlı olanlarda daha pozitif duygu durumu oluşturduğu gözlenmiştir (Lasagana ve ark., 1955). Morfinin subjektif etkilerinin ortaya çıkıp çıkmaması ağrılı bir semptomun olup olmamasına göre de değişir. Ağrı varlığında morfin kullanılırken subjektif etkiler pek görülmez (Conley ve ark., 1997).

Pentazosin gibi opiyat agonist-antagonistik özelliğe sahip ilaçlar opiyatların istenmeyen ve hoş olmayan subjektif etkilerini bağımlı olanlarda olmayanlara göre daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkarırlar ve bağımlılığının şiddeti ile orantılı bir şekilde yoksunluk sendromuna neden olurlar (Zacny ve ark., 1998).

Siklazosin gibi kappa reseptörlere daha belirgin afinitesi olan bazı opiyatlar da hem bağımlılarda hem de bağımlı olmayanlarda benlik yitimi (depersonalizasyon), halüsinasyonlar ve psikotik semptomlar gibi istenmeyen bazı subjektif etkiler ortaya çıkarırlar (McKim, 2000).

Opiyatların daha önce hiç deneyimlememiş veya çok az kullanmış kişilere akut olarak verilmesi performans üzerine orta şiddette inhibe edici yönde etkiler oluşturur. İlginç olarak parsiyel agonistik veya agonist-antagonistik özelliğe sahip opiyatlar morfin gibi tam agonistik özelliğe sahip olanlara göre performans üzerinde daha fazla bozucu etkilere sahiptir. Akut opiyat verilmesinde bilişsel performans psikomotor performansa göre daha az etkilenir (Zacny 1995; Zacny ve ark., 1998).

Eroin ve morfinin orta dozları bağımlı kişilerde uzun süreçlerde kendini daha iyi hissettirici ve iş verimliliğini artırıcı yönde etki oluşturur. Bu durum metadon gibi fiziksel bağımlılık yapma kapasitesi ve farmakolojik etkileri morfinden daha düşük bazı sentetik opiyatların bağımlılık tedavisinde kullanımlarını da destekler. Opiyat bağımlısı olduğu halde iş ve entelektüel yaşamını olumlu bir şekilde sürdürmeyi başaran birçok insan vardır. Buna bilim dünyasından verilebilecek çarpıcı örnekler de söz konusudur. John Hopkins Tıp Fakültesi'nin kurucularından biri olan ve aseptik cerrahi tekniklerin gelişmesine öncülük eden, kokaini lokal anestezik olarak ilk kez kullanan ve modern cerrahinin öncülerinden kabul edilen ünlü cerrah William Stewart Halstead da bir morfin bağımlısıydı. Buna rağmen çarpıcı birçok bilimsel gelişmeye yol açan çalışmalar yapmıştır. Bununla beraber, bu bilginin verilmesinin amacı morfin veya başka bir opiyatın bilimsel ve entelektüel verimliliği artırdığı değildir.

Bağımlılık yapan maddelerin yaratıcılığı artırdığı ve birçok ünlü sanatçı ve bilim insanının madde etkisi altında daha ciddi eserler ortaya çıkardığı bilim ve sanat etliğinin önemli tartışma alanlarından biridir. Madde kullanmayan veya madde etkisi altında olmayan da birçok sanatçı ve bilim insanı da vardır ve önemli buluşlara imza atmışlardır. Bu konu kitabın IV. bölümünde daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmış ve tartışılmıştır. Yukarıdaki örnekte vurgulanmak istenen Dr. Halstead'ın bağımlılığına rağmen hayatını ve verimliliğini sürdürebilmiş olmasıdır. Bunu kendi azminin yanı sıra belki de uzun dönemde ılımlı dozlarda aldığı morfinin psikomotor performansı üzerine etkilerinin de desteklemiş olabileceğidir. Her ne koşulda olursa olsun yaratıcılık veya psikomotor performansı opiyat veya başka bir madde ile artırmaya çalışma son derece riskli ve tehlikeli bir durumdur. Dr. Halstead'ın dışında, bağımlı-

lılık nedeni ile yaşamı kararan ve erken yaşlarda hayata veda eden birçok sanatçı ve bilim insanı da mevcuttur.

Opiyatların ve opioid agonist-antagonistlerinin özellikle mental aktivite ve duyguyu üzerine olumsuz etkilerine tekrarlayan kullanımlar esnasında tolerans gelişir. Opiyatların performans üzerine olumsuz etkileri ağırları nedeniyle sürekli opiyat kullanmak zorunda olanlarda da zamanla azalır (Conley ve ark., 1997). Bununla beraber, kronik opiyat kullanımının performans üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmayacağı şeklindeki görüş hala tartışmalıdır.

### **Opiyatların kendilerini ayırt ettirici (diskriminatif) etkileri**

Opiyatların kendilerine özgül ayırt ettirici etkileri vardır ve deneysel çalışmalarda sıçanlar ve maymunlar opiyatları salinden ayırt edebilecek şekilde eğitilebilirler. Morfin barbitüratlar ve marihuanaya göre zor, halüsinojenler ve stimülanlara göre daha kolay ayırt edilebilirdir (McKim, 2000).

Morfini ayırt etmek üzere eğitilmiş deney hayvanları aynı zamanda metadon ve kodein gibi başka agonistler için de bu özelliğe sahip olurlar. Yani agonistlerin ayırt ettirici etkisi geneldir. Bununla beraber bu eğitim tüm opiyat agonist-antagonistleri için değil, sadece siklazosin gibi bazı agonist-antagonistler için geçerlidir. Bununla beraber, sıçanlar siklazosini morfinden ayırt edebilecek şekilde eğitilebilmektedir. Siklazosin ve morfini salinden ayırt edebilme doğrudan opiyat antagonistleri tarafından bloke edilebilir. Bununla beraber siklazosinin etkisinin bloke edilebilmesi için morfine göre 10-30 misli daha yüksek antagonist dozlarına ihtiyaç vardır. Bu veriler, opiyat reseptörlerinin aktivite ve dağılımlarının türler ve farklı popülasyonlarda farklılıklar gösterebileceğine ve ayırt edici etkilerin türe bağlı farklılıklar sergileyebileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, farmakolojik olarak iki ajan arasındaki farklılıklar da burada belirleyicidir. Morfin sadece mu reseptörlerinin bir agonisti iken siklazosin mu reseptörlerin yanısıra kappa reseptörlerini de uyarır. Bu nedenle etkileri tam bir antagonist tarafından daha güç bloke edilir (McKim, 2000). Bu farmakolojik yaklaşım da sadece mu reseptörlerinin değil kappa gibi başka opioid reseptörlerinin de ayırt ettirici etkilerde katkısı olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sıçanlarda morfinin kendini ayırt ettirici etkilerine 1-3 günlük uygulama esnasında tolerans gelişir ve eğitimler sırasında dozun giderek artırılması gerekir (Young ve ark., 1991).

## **OPIYATLARA TOLERANS GELİŞİMİ**

Opiyatların farmakolojik olarak en önemli özelliklerinden biri birçok etkilerine hızlı bir şekilde tolerans gelişmesidir. Opiyatların farmakolojik etkilerine gelişen tolerans türe bağımlı değildir. Morfinin etkilerine maymunlar ve sıçanlar gibi deney hayvanlarında da aynı insanlarda olduğu gibi hızlı ve etkili bir tolerans gelişimi söz konusudur. Kötüye kullananlarda 3-4 aylık bir kullanım süresi içinde normal akut dozun 10 misli veya daha fazlasına kadar doz artırılabilir. Normal kimseler için bu dozlar öldürücüdür.

Morfine gelişen toleransın önemli bir başka özelliği de gelişen toleransın süresi ve derecesi bakımından etkiye göre farklılık sergilemesidir. Morfinin pozitif pekiştirici ve analjezik etkilerine tam ve hızlı bir tolerans gelişirken miyozis yapıcı etkile-

rine çok az tolerans gelişir. Konstipasyon yapıcı etkilerine ise hiç tolerans gelişmez. Miyotik etkileri kronik morfin kullanıcısının veya morfin intoksikasyonun tanısında kullanılabilir. Konstipasyon yapıcı etkisi ise özellikle bağımlılar açısından önemli bir sorun oluşturur.

Bazı etkilere gelişen tolerans opiyat metabolizmasındaki değişiklikler ile bazılarında da opiyat reseptörlerinin özelliklerindeki değişiklikler ile ilişkilidir. Opiyatların etkilerine gelişen toleransta öğrenmenin ve ilacın verildiği çevresel özelliklerin de katkısı vardır. Bu konular daha ayrıntılı olarak bağımlılık yapan maddelere tolerans gelişimi ile ilişkili genel konu başlığı altında daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır.

### **Çapraz tolerans**

Opiyatlardan birine karşı tolerans geliştirmiş bir kişide genellikle diğer tüm opiyatlara karşı da tolerans gelişmiştir. Opiatlar ile alkol ve benzodiazepinler arasında da çapraz tolerans söz konusu iken psikostimülanlar ve halüsinojenler ile opiyatlar arasında çapraz tolerans yoktur.

## **OPIYAT YOKSUNLUK SENDROMU**

Opiyat yoksunluk sendromu opiyatlara gelişen fiziksel bağımlılığın en somut göstergesidir. Madde bağımlılığı ile ilişkili eğitim ve mücadele programlarında, bağımlılık temalı edebiyat eserlerinde ve sinema filmlerinde oldukça sık betimlenen ve medyada madde bağımlılığı söz konusu olduğunda en sık işlenen konulardan biridir. Gerek medyada gerekse edebiyat ve sinemada abartılı ve bilimsel gerçeklerden uzak ele alınması nedeni ile opiyat yoksunluk sendromunun oldukça şiddetli belirtilerle seyrettiği ve hatta ölüme neden olduğu şeklinde yanlış bir inanış söz konusudur. Opiyat yoksunluk belirtileri oldukça çeşitli ve ciddi rahatsızlık verebilecek şiddettedir, ancak alkol ve barbitürat yoksunluk belirtilerine göre daha az tehlikelidir. Alkol veya barbitürat yoksunluk krizi sırasında ölümler olabilirken, eroïn veya diğer opiyatların yoksunluk krizi çoklu madde kullanımı ve herhangi bir hayati organ yetersizliği gibi başka faktörler söz konusu değilse ölüme neden olmaz.

Klasik eroïn yoksunluk sendromu belirtileri ve bu belirtilerin şiddeti önceden kestirilebilir evreler şeklinde ortaya çıkar. Fiziksel bağımlılık gelişmiş olan bağımlılarda belirtiler maddenin en son dozunun alınmasını izleyen 6-12 saat sonra başlar ve 26-72 saat içinde pik şiddetine ulaşır. Birçok kişide en fazla bir hafta içinde hafifleyerek sona erer. İlk belirtiler rahatsızlık hissi ve ajitasyondur. Bu dönemde şiddetli ve sürekli esnemeler ile öfke ve şiddete yatkınlık ortaya çıkar. Bunu üşümeye benzer titremeler ve ara sıra sıcak basması nöbetleri izler. Nefes alma kesik kesik ve bazen hırıltılıdır. Bu dönemde deride tüyleri yolunmuş tavuk veya hindi derisi görüntüsü ortaya çıkar. Bu esnada yoksunluktaki kişi sersemlemiş halde uykulu bir sürece girerek 8-12 saat kadar süren derin bir uykuya dalar. Uyku derin ancak konforsuzdur. Uykuda da opiyat özlemi devam eder. Uykudan genellikle mide, sırt ve bacaklarda duyulan ağrı ve şiddetli kramplarla uyanılır. Kusma ortaya çıkar ve ishal başlar. Bu dönemde ekstremitelerde ve başta epileptik nöbetlerdekine benzer şiddetli seyirmeler ve çekilmeler de gözlenir. Bunlara ayrıca giysileri ve yatağı tamamen ıslatacak



ölçüde şiddetli terleme eşlik eder. Tüm bu semptomlar belli bir süre içinde başlar, en şiddetli noktasına tırmanır ve daha sonra giderek hafiflemeye başlar.

Yoksunluk belirtilerinin şiddeti kişinin yatkınlığına, tolerans geliştirdiği doza ve bu dozu alış süresine bağlı olarak değişir. Birçok bağımlı için bu süreç kişiyi bir hafta yatağa bağlayan grip gibi geçirilir. Eroin kullanıcılarında bile hayati risk yoktur. Ancak tüm semptomlar ayakta geçirilemeyecek ve kişiyi yatağa bağlayarak sosyal ve iş aktivitelerinden uzaklaştıracak kadar şiddetlidir.

Yoksunluk semptomları tüm opiyatlar için aynı olmakla beraber bunların şiddeti de hepsi için aynı değildir. Kodein ve propoksifen gibi opiyatlara bağımlı olanlarda daha hafif seyreder. Opiyat yoksunluk sendromunun tüm belirtileri hangi aşamada ve hangi şiddette olursa olsun opiyat alınması halinde hemen ortadan kalkar. İlginç olarak alkol alınması da opiyat yoksunluğu belirtilerini hafifletir (Ho ve Allen, 1981). Kappa opioid reseptörlerin de alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı için önemli bir hedef olduğu gösterilmiştir (Waker ve ark., 2012). Öte yandan, herhangi bir opiyat bağımlısına herhangi bir zamanda opiyat antagonist verilmesi aniden yoksunluk sendromu belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

## OPIYAT KENDİNE VERME DAVRANIŞI

Eroinin ilk kez deneyimlenmesi kullanıcıların büyük çoğunluğunda sanıldığı gibi abartılı keyif verici etkiler oluşturmaz. Bazı ilk kez kullananlarda hoş gitmeyen etkiler oluşturduğu da ifade edilmiştir. Birçok kişi eroini ilk denemesinden sonra bırakır. Bunlardan bağımlılığa yatkın olanların başka maddelere geçiş yaptıkları veya eroin ile birlikte başka maddeler kullanıldığı literatürdeki bağımlılık öykülerinden anlaşılmaktadır. Ancak ne kadar kişinin eroin başta olmak üzere ilk deneyim sonrası denemeye devam etmekten vaz geçtiği konusunda herhangi bir bilgiye sahip değiliz. Eroin bağımlılığının oluşabilmesi için sanılanın aksine bir kez deneme yeterli değildir. Bununla beraber, denemelerin sürdürülmesinin eroine fiziksel bağımlılık geliştireceği ve ani olarak kesilmesi durumunda nahoş yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkacağı bilimsel olarak kesin bir gerçektir. Yoksunluk sendromunun istenmeyen etkilerinden sakınma eroin kullanımı için önemli bir motivasyondur. Ancak ilk deneyimlemenin kokain, etanol vb. gibi başka maddelerin aksine keyif verici etkilere sahip olmamasına rağmen bazı kişilerin neden kullanımı sürdürerek fiziksel bağımlılığa yöneldiği sorusu açık bir şekilde yanıtlanamamaktadır. Bazı kişilerde genetik yatkınlık nedeni ile ilk deneyimde diğerlerinden farklı bir etki duyumsama veya çoklu madde kullanımı bunun bir nedeni olabilir.

Literatürde yer alan ilginç bilgilerden biri de eroin kullanıcılarının yaklaşık olarak 10 yıllık bir kullanım sonrası 30'lu ve 40'lı yaşlarında eroini bırakmak üzere güçlü bir motivasyon geliştirdiği ve eroini bırakmaya çalıştığıdır. Eroini tamamen bırakmak mümkün olsa da bu o kadar da kolay bir şey değildir ve gelişmiş olan fiziksel bağımlılığın şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Eroini kullanım süresi uzadıkça motivasyon olsa bile bırakma şansı azalmaktadır (Winick, 1962; McKim, 2000).

İnsanlarda opiyat kendine vermeye dayalı bilimsel araştırmalar opiyatların hangi yoldan verilirse verilsin bağımlı olan kişilerde pozitif pekiştiri yaptığını ortaya koymuştur. Bununla beraber, pozitif pekiştirici etkinin şiddeti verilmiş yoluna göre

değişir. Bu etki damar yolu ile en çok, oral yol ile en az duyumsanır. Morfin oral yoldan kullanılan kodeine göre daha etkili bir pozitif pekiştiricidir. Gerek morfin gerekse kodein propoksifenden daha güçlü pozitif pekiştirici özelliğe sahiptir. Eroin opiyat kötüye kullananlarda bir opiyat antagonisti ile kombine edildiğinde pozitif pekiştirici etki kaybolmaktadır (McKim, 2000).

Opiyatları kötüye kullanmayan veya opiyat bağımlısı olmayan popülasyonda opiyatların kendine verme özelliklerini araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bunun en önemli nedeni etik kısıtlılıklardır. Mevcut kısıtlı sayıdaki çalışmalar bağımlılık yapma potansiyeli düşük olan fentanil gibi sentetik narkotik opiyatlarla ilişkilidir. İlginç olarak fentanil gibi sentetik opiyatlar ancak ağrı duygusu varken kendine verme motivasyonu ortaya çıkarmaktadır. Ağrı yokluğunda kendine verme veya pozitif pekiştirici etkileri yoktur. Bu konuda kesin konuşabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Opiyatların gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında kendine verme kullanım örüntüsü (patterni) benzerdir. Kendine verme deneylerinde maymunlar ve insanlarda alınan doz giderek artırılmaktadır. Bunun nedeni bağımlılık gelişimine paralel olarak gelişen tolerans ve yoksunluk sendromunun istenmeyen etkilerinden sakınma olabilir (Griffiths ve ark., 1980).

## OPİYATLARIN ZARARLI ETKİLERİ

### Akut etkiler

Normal doz aralığı aşılip toksik dozlara geçildiğinde opiyatlar solunum depresyonu yapıcı etkileri ile ölüme neden olurlar. Toplu iğne başı gibi küçülmüş pupillalar morfin zehirlenmesi veya aşırı doz opioid alımına işaret eden önemli bir tanı ölçütüdür. Barbitüratların aksine opioidler normal dozlarda epilepsi eşiğini düşürmezler. Ancak yüksek dozlarında konvülsiyonlara neden olabilirler. Opiyum tarihi bir zehirdir. Bu nedenle zaman zaman opiyatların kazara alınan yüksek dozlarından görülen ölümler sürpriz değildir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve özellikle New York şehrinde 15-35 yaş aralığındaki erkeklerde 1950'li yıllardan başlayarak özellikle 1969 ve 1970 yıllarında salgın şeklini alan eroin ile ilişkilendirilen birçok ölüm olgusu gerçekleşmiştir. İlginç olarak kurbanların çoğunun kan ve doku örneklerinde letal dozda eroine rastlanmamıştır. Daha sonra yapılan analizler eroin ile alkol ve kininin birlikte alınmasının ölümcül bir etkileşmeye neden olabileceğini göstermiştir (Ruttenber ve Luke, 1984). Ünlü bir Rock şarkıcısı Janis Joplin barda oldukça fazla miktarda alkol aldıktan sonra kullandığı eroin nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu dönemde sokaklarda kininin de madde alt kültürüne sunulduğunu görüyoruz. Eroin kullanıcıları kinini eroini seyreletmek için kullanıyor ve eroinle birlikte damar yolundan enjekte ediyorlardı. Gerçekten de kurbanların çoğunda ağız ve burunlarından köpük gelmesi gibi kinin zehirlenmesinin belirtileri de söz konusuydu. Kinin özellikle damar içi yoldan kullanıldığında oldukça toksiktir. Alkolün yanısıra güven aralığı oldukça düşük olan barbitüratlar ile birlikte eroin kullanımının da ölümcül sonuçlar doğurabileceği bi-

linmektedir. Barbitüratlar ayrıca eroinin etkilerini oldukça güçlendirirler ve eroinin normal dozlarını ölümcül hale getirebilirler (McKim, 2000). Birçok eroin kullanıcısı barbitüratlar ile birlikte eroin kullanması sonucu hayatını kaybetmiş ve bu tehlikeli etkileşim de bu tür acı gözlemlerle literatüre girmiştir.

Opiyat aşırı dozu ile ilişkili olarak akılda tutulması gereken noktalardan biri de opiyatların bazı etkilerine karşı gelişen toleransın çevreye bağımlı olmasıdır. Alışılmış bir çevrede ilaç alınırken ilaç etkisine gelişen tolerans nedeniyle sorun yaratmayan bir doz, farklı bir çevrede toleransın ortadan kalkması nedeni ile öldürücü olabilir.

### Kronik etkiler

Kronik eroin kullanıcılarında en sık gözlenen sorunlardan biri konstipasyondur. Sonuçları itibarı ile daha önemli olan bir başka kronik kullanım sorunu opiyat kullanımı ile kanser riskindeki artış arasındaki doğrudan bağlantıdır. Opiyatlar organizmanın çeşitli nedenlerle zarar gören DNA'sını onarma yeteneğini olumsuz yönde etkiler. Aynen kanserojen başka maddeler gibi DNA hasarına bağlı olarak kanser oluşumunu kolaylaştırır. Alkolde olduğu gibi kronik eroin kullanımı da mesane kanseri riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır (Falek ve ark., 1982).

Opiyat bağımlılığının diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi sosyo-ekonomik sorunlara yol açan boyutu da vardır. Eroin gibi bazı opiyatların illegal bir ürün olması, morfin ve benzeri kontrollü reçete ile tıpta sınırlı kullanımı olanların da illegal yollardan elde edilebilmesi, opiyat kullanımını sürdürmek isteyenlerin yasadışı yollardan temine giderek adli risk almalarına ve bütçelerinden hatırı sayılır bir miktarı buna ayırmalarına neden olmaktadır. Ayrıca, opiyat bağımlılarının diğer bağımlılarda olduğu gibi sosyal ve entelektüel yaşamlarını ve iş aktivitelerini sürdürmelerinde ciddi güçlükler söz konusudur. Opiyat bağımlılarında diğer bağımlılarda olduğu gibi herhangi bir suça bulaşma nedeni ile şiddete maruz kalarak veya intihar ederek ölüm sıklığı da oldukça yüksektir.

Özellikle damar yolu ile opiyat kullananlarda hepatit ve AIDS gibi ciddi sağlık problemlerinin ortaya çıkma riski son derece yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde damar yolu ile madde kullananların yaklaşık olarak %21'inin HIV taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. New York gibi büyük şehirlerde bu oran %60'lara kadar yükselmektedir (Schuster ve Pickens, 1988).

### Üreme

Erkeklerde kronik opiyat kötüye kullanımı erkek seks hormonu olan testosteron düzeylerinde azalmaya neden olur. Bu etki cinsel aktivitede azalma, infertilite ve skonder seks karakterinde değişikliklere yol açar. Kadınlarda da seks hormonu düzeylerinde çeşitli değişiklikler yaparak menstrüel düzensizliklere, amenoreye ve fertilitatede azalmaya neden olur.

Gebeler opiyatların direk ve indirekt etkilerine bağlı çeşitli komplikasyonlara maruz kalırlar. Gebelik esnasında vücudun opiyatları elimine etme yeteneği artar. Opiyatların dolaşımdaki miktarlarında azalma bağımlıda yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Gebelikteki opiyat yoksunluğu fetusa oksijen transportunu azaltarak ciddi zararlar verir. Bunun dışında gebe opiyat bağımlılarının yaklaşık olarak yarısında ciddi anemi, kardiyak sorunlar ve hipertansiyon, deride



kabartılar, karaciğer hastalığı, pnömoni ve tüberküloz ile ürogenital sistem ve mesane enfeksiyonları ortaya çıkar (Kreek, 1982).

Bağımlı annelerden dünyaya gelen bebekler normalin altında vücut ağırlığına sahiptir. Opiyat bağımlısı gebelerde prematüre bebek doğurma ve doğumu izleyen dönemdeki bebek ölümü sıklığı yüksektir. Gebelik süresince metadon kullananlarda bu riskler eroin kullananlara göre daha düşüktür (McKim, 2000).

Opiyat bağımlısı gebelerden dünyaya gelen bebekler için en önemli sorunlardan biri de anneleri gibi opiyatlara fiziksel bağımlılık geliştirmiş olarak dünyaya gelmeleridir. Gebelik süresince plesenta yolu ile bebeğe geçen opiyat fiziksel bağımlılığa neden olacak ölçüde kana karışır. Bebeklerdeki yoksunluk belirtileri erişkinler ile aynıdır. İritabilite, esneme, solunum güçlükleri, aksırma, tremorlar, anne sütü ile beslenme güçlüğü ve sürekli ağlama krizleri bebeklerde en çok gözlenen belirtilerdir. Bu belirtiler doğumu izleyen yaklaşık 72 saat sonra ortaya çıkar ve 6-8 haftada giderek azalarak kaybolur (Finnegan, 1982).

## OPIYAT BAĞIMLILIĞINDA TEDAVİ

### İdame Tedavisi

#### Britanya sistemi

Bu yaklaşımın özü bağımlıların illegal ve pahalı yollardan değil, kontrol altında, güvenilir kaynaklardan ucuz yollarla opiyatlara ulaşmasını ve kontrol altında bunları kullanmalarını sağlamaktır. Bu şekilde illegal grupların ticareti aşgariye indirilmeye çalışılırken, bir taraftan da yoksunluğun neden olabileceği maddeye bağlı suçların ve maddeye bağlı ölümlerin azaltılması amaçlanmıştır. Bu yaklaşımın bir ayağını da yeni bağımlıların oluşmasını önlemek için ciddi bir mücadele ve eğitim faaliyetleri oluşturur. Bu yöntemi uygulayan Avrupa ülkelerinde eroin bağımlılığı kontrol altına alınmış, opiyatların başka toksik maddelerle karışık olarak kullanılmasına veya yoksunluk döneminde aşırı dozlarda veya başka maddelerle birlikte kullanılmasına bağlı ölümler ve opiyat yoksunluğuna bağlı ortaya çıkan suçlarda önemli ölçüde azalmalar gerçekleşmiştir. Böyle bir programa dahil olan birçok bağımlı hayatını da idame ettirmeyi ve toplumun sağlıklı iş gücüne katılmayı ve katkı vermeyi başarmıştır. Bağımlıların sağlık profesyonelleri ile kontrollü bir sistem içinde daha kolay irtibata geçmesi 20. yüzyılın sonlarında damar içi enjeksiyon yolu ile madde kötüye kullananlar arasında oldukça yaygınlaşan HIV enfeksiyonu görülme sıklığının azaltılmasına da yardımcı olmuştur.

Britanya sistemi illegal maddelere kontrol altında da ulaşılmasına sıcak bakmayan ülkemiz gibi daha tutucu toplumlarda fazla benimsenmemiştir. Bu sistemi en iyi uygulayan ülkelerden biri Hollanda'dır. Hollanda'nın bağımlıları devlet kontrollü altına alması ve devletin bilgisi ve kontrolü altında bağımlıların madde kullanımının özellikle intoksikasyonların ve önlenmesi ve illegal ticaretin zayıflatılması açısından önemi olmakla birlikte, böyle bir serbestliğin yeni bağımlılar oluşumunu artırıcı ve özendirici rolü de ciddi şekilde tartışılmaktadır. Eğitim yolu ile yeni kuşaklarda "maddeye hayır deme" bilinci geliştirilmeye ve yerleştirilmeye çalışılsa da eğitimin başarısı toplumun sosyo ekonomik ve kültürel özellikleri ile doğrudan

ilişkilidir. Bazı ülkelerde eğitimin hangi yaş düzeyinde, hangi seviyede, nasıl ve kimler tarafından verileceği hala ciddi bir tartışma konusudur. Özellikle ülkemizde gençlere madde bağımlılığından söz etmenin ilgiyi uyandırabileceğine inanan eğitimciler ve bilim insanları bulunmaktadır. Öte yandan okullara yönelik eğitimin bu konuda uygun ve yeterli eğitim almış eğitimcilerden ziyade polis, asker vb. gibi kişiler tarafından verilmesi de ayrı bir sorun olarak görülmektedir. Eğitim ayağının yeterli olmadığı bir sistemde serbestlik daima yeni deneyiciler lehine olabilir. Bu nedenle Britanya Sistemi'nin yumuşak karnı eğitimin yeni bağımlılar oluşumunu engellemede ne kadar başarılı olacağının çok iyi kestirilememesidir. Bir çok ülke bu sisteme tereddütlü yaklaşmakta veya böyle bir sistemi tercih etmemektedir.

### Metadon ile idame

Amerika Birleşik Devletleri ve ülkemiz başta olmak üzere birçok ülkede yasalar hekimlerin opiyat bağımlılarına doğrudan opiyat reçetesi yazmasına izin vermez. Morfin ve bazı sentetik opiyatlar ancak kırmızı kontrollü reçete ile terminal dönem kanser ağrılarının azaltılması ve anestezi medikasyon gibi bazı özel sınırlı durumlarda reçetelenebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde opiyat bağımlılarına yoksunluktan korunma ve idame için metadon yazılması serbest bırakılmıştır.

Metadon eroin ve morfine göre daha düşük fiziksel bağımlılık yapma potansiyeli olan başka bir sentetik opiyattır. Eroine göre oldukça önemli avantajlara sahiptir ve bu avantajları nedeni ile özellikle eroin bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır. Bir kere damar içi kullanımı söz konusu değildir ve oral yoldan alınır. Oral yoldan alınan metadon 24 saat boyunca yoksunluk belirtilerini hastayı rahatsız etmeyecek, eroin arayışına itmeyecek ve suçtan uzak tutacak ölçüde hafifletir. Etkisinin 24 saat sürmesi bağımlının klinik dışında da metadon etkisi altında rahatlıkla günlük aktivitelerini devam ettirebileceği anlamına gelir. Metadon ayrıca eroinin etkilerini de bloke ettiğinden eroin alınsa bile öforik etkileri çok iyi hissedilmez ve metadon alanlarda eroin alındığında kaşıntı ve kızarıklık gibi bazı istenmeyen etkiler ortaya çıkar.

Metadonun eroinin özellikle öforik etkilerini nasıl bir mekanizma ile bloke ettiği bilinmemektedir. Bununla beraber, bilindiği gibi metadon morfin ile mu reseptörleri için yarışır. Metadon ve eroin arasında olası bir çapraz tolerans gelişimi de bundan sorumlu olabilir.

Eroin veya opiyat bağımlılığının tedavisinde metadon önemli bir katkı yapsa da tek başına bütünüyle etkili değildir. Metadon idamesi mutlaka psikolojik ve sosyal tedaviler ile desteklenmelidir. Metadon tedavisinin başarısı iyi eğitilmiş ve deneyimli bir sağlık profesyoneli ile güvenilir ve düzenli bir ilişki kurulmasına bağlıdır. Böyle bir kişinin takibi altında metadon kullanılması ve aynı uzmanın gözetiminde psikolojik tedaviler ve sosyal aktivitelerin düzenlenmesi ile başarı oranı yükselmektedir. İşin bu yönü göz ardı edilerek sadece metadon haplarının kullanılması bir süre sonra eroine yeniden dönüşe ve daha agresif kullanımlara yol açabilmektedir.

Metadon kullanılabilmesi için bir kişinin öncelikle yetkin bir klinikte eroin veya morfin gibi opiyatlara bağımlı olduğunun net bir şekilde tanınması gerekir. Daha sonra hasta eroin veya morfin kullanımından uzaklaştırılarak detoksifikasyon döneminde metadon tedavisine başlanır. Bu süreçte metadon dozu kişiye özel ve yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasını önleyecek ölçüde olacak şekilde ayarlanır. Bu uygu-

lama birkaç hafta sürebilir. İlk birkaç gün sonrasında genel olarak hastanın isteği ve uyuncu da göz önüne alınarak hastalar klinikten taburcu edilirler ve her gün belirli bir saatte kliniğe gelerek uzman gözetiminde metadonlarını alırlar. Metadonun hasta ile birlikte gönderilmesi istenen bir uygulama değildir. Böyle bir durumda metadonun başkalarına verilmesi ve hastanın yeniden eroine döndüğü gözlenmiştir. Bu nedenle uygulamaların klinik ortamında ve uzman denetiminde yapılması gereklidir.

Metadon kullanımının opiyatlara bağlı intoksikasyon, ölüm ve adli suçlar ile eroine bağımlıları arasındaki HIV görülme sıklığını azalttığı ve birçok bağımlının metadon tedavisi altında sosyal yaşama adapte olabildiği bilimsel çalışmalarda da ortaya konmuştur (Ling ve ark., 1994). Bununla beraber, metadon kullanımının aşırı terleme, cinsel işlev bozukluğu ve kabızlık gibi bazı önemli yan etkileri de bulunmaktadır. Özellikle cinsel işlevler üzerine olumsuz etkileri ilaç alma uyuncunu ve kararlılığını olumsuz yönde etkiler. Metadon kullanımı 6 aylık bir süre sonunda dozu kademeli biçimde azaltılmak suretiyle kesilir. Hastalara bu yan etkilere katlanmanın önemi ve 6 ay sonunda ilacın kesileceğinin belirtilmesi uyuncu artırabilir. Sildenafil gibi erektil disfonksiyonda etkili olan ilaçların cinsel yaşamı destekleyici ve kontrollü bir şekilde tedaviye katılması, kabızlığın semptomatik olarak antikonstipan ajanlarla ve diyetin düzenlenmesi ile hafifletilmesi tedaviye uyuncu ve başarıyı artırır.

Genelde, metadon kullanan veya kullanmayan bağımlılar arasındaki nüks oranları birbirine oldukça yakındır. Opiyat bağımlılarında tedavi sonrası nüks oranı %80-90 gibi oldukça yüksektir. Bazı kaynaklara göre metadon kullananlarda nüks oranı diğer tedavi yaklaşımlarına göre biraz daha düşüktür (McKim, 2000).

### **L-alfa-asetil methadol (LAAM)**

Metadona benzer şekilde mu opioid reseptörlerin agonisti olan bu ilaç da idame için oral yoldan eroine etkilerini bloke etmek amacıyla kullanılır. Metadona göre daha uzun etkilidir. Bunun nedeni eliminasyon yarılanma ömrünün uzun olmasının yanı sıra metabolitlerinin de etkili olmasıdır. Bu nedenle etkisi bireysel farklılıklar göstermekle beraber ortalama üç gün kadar devam eder. Bu özelliği nedeni ile haftada üç kez alınması çok defa tedavi açısından yeterli plazma seviyesini sağlar. Bu durum pratikte hastanın sık sık kliniğe uğramaması açısından bir yarar sağlar. LAAM'ın bu özellikleri nedeni ile metadondan daha avantajlı bir ilaç olduğu ileri sürülmüştür (Ling ve ark., 1994).

Uzun yıllar izlendikten sonra 1993 yılında Amerika Birleşik Devletleri LAAM'ı eroine bağımlılığın tedavisi için resmen onaylamıştır. LAAM ile tedavide temel sorun idame dozunun oturması için gereken sürenin metadondan daha uzun olmasıdır. Metadon ile yaklaşık olarak beş gün içinde yeterli plazma düzeyi elde edilirken LAAM'da bu süre 9 güne kadar uzamaktadır (Dilbaz, 2012a).

### **Buprenorfin**

Analjezik etkileri olan ve ağrı tedavisinde kullanılan buprenorfin aynı zamanda eroine bağımlılığının tedavisinde de kullanılmaktadır. Oral yoldan kullanılır ve etkisi LAAM kadar uzun değildir. Buprenorfin agonist-antagonist özellikli bir ilaçtır. Mu opioid reseptörlerinin parsiyel agonisti ve kappa reseptörlerin zayıf antagonistidir. Eroinin etkilerini bloke eder ve yoksunluk sürecinin daha hafif geçirilmesine yardımcı olur.



Farmakolojik özelliği (agonit-antagonist) nedeni ile buprenorfin kanında opioid bulunan hastalara uygulanırsa yoksunluk belirtilerini ortaya çıkarabilir ve şiddetlendirebilir. Bu nedenle bupropion tedavisine başlamadan önce hastanın kanında opiyatların tamamen elimine edildildiğinden emin olmak önemlidir. Aksi durumda hasta opioid yoksunluk belirtilerini daha şiddetli hissedecek ve ilaç uyuncu çok iyi olmayacaktır. Özellikle ilacın dilaltı formlarının kullanılması durumunda bu ayrıntı çok önemlidir. Klinisyenler opioidlerden tamamen arındırıldıktan sonra uygulanan uzun süreli buprenorfin tedavisinin kısa ve orta süreli uygulamalara göre görece daha etkili olduğunu savunmaktadır (Dilbaz 2012a,b).

Buprenorfin ve naloksonun bir kombinasyonu da üretilerek opioid bağımlılığının tedavisine sunulmuştur. İlaç ülkemizde de kullanım için izin almıştır. Sublingual olarak kullanılan buprenorfin/nalokson kombinasyonu opioid bağımlılarının tedavisinde etkili olmuştur (Orman ve Keating, 2009). Buprenorfin Fransa'da 1996'dan buyana opioid bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır. Tek başına sublingual formu da tedavide kullanılmaktadır (Brust, 2004).

### Antagonist tedavileri

Opioid bağımlılarında naltrekson gibi opioid antagonistleri de bu dönemde opioid özlemini gidermek için kullanılabilir. Ancak naltreksonun yoksunluk sendromunu hafifletici veya önleyici yardımcı ilaçlar ile birlikte verilmesi gereklidir. Bu ilaçlar tek başına verildiğinde yoksunluk sendromunu daha da şiddetlendirebilir (Uzday, 2009b).

## TÜTÜN VE TÜTÜN BAĞIMLILIĞI

### TARİHSEL GELİŞİM

Bazı araştırmacılar dünyada tütünün ilk bulunduğu yerin Afrika veya Asya olduğunu iddia etseler de bugün ilk olarak tütünün ve tütün etkilerinin yenedünya olarak adlandırılan Amerika kıtasını keşfeden Avrupalılar tarafından fark edildiğini biliyoruz. Tütün dünyanın diğer bölgelerinde bilinmez iken Kuzey ve Güney Amerika yerlileri tarafından yaygın biçimde kullanılıyordu. Colomb'un yenedünyaya ilk ayak bastığı yer olan San Salvador'da yerliler kendisine kuru tütün yaprakları hediyeye etmişti. Colomb ve beraberindekiler muhtemelen bu kuru tütün yapraklarının sarılarak sigara şeklinde içildiğini de bu yerlilerden öğrenmişlerdir. Amerika kıtasını keşfeden Avrupalılar tütünün Avrupa başta olmak üzere dünyanın diğer bölgelerinde tanınmasına ve yayılmasına neden olmuşlardır. Tarih kitapları yenedünyada tütün ile tanışan denizcilerden biri olan Rodrego de Jerez'in tütün içmeyi zamanla ciddi bir alışkanlık haline dönüştürdüğünden ve bu "şeytani alışkanlığı" nedeniyle engizisyonunda yargılandığından bahseder (McKim, 2000,). Portekizdeki Fransız elçisi Jean Nicot tütünün tıbbi faydaları olduğuna inanıyordu ve tütün bitkisi tohumlarını bu yararlı bitkinin Fransa'da da yetiştirilmesi için kraliyet ailesine göndermişti.

Avrupa'da ilk kullanılmaya başlandığında tütün içme veya çiğnemenin veba gibi ciddi hastalıklardan bile koruyan tedavi edici etkileri olduğuna inanılıyordu. İngiliz tarihçi Samuel Pepys günlüğünde büyük veba salgını döneminde tütün koklayarak ve çiğneyerek bu musibeti def ettiğini yazmıştır (McKim, 2000). Tütün bitkisinin şifalı etkileri ile ilişkili bu olumlu izlenimler ve düşünceler Kraliçe Victoria dönemine kadar süregelmiştir. Bu dönemden itibaren tütünün tedavi edici bir etkisi olmadığı, hatta aşırı tüketimi ile insanları kendine bağladığı inancı yaygınlaşmaya başlamıştır. İlk olarak 17. yüzyılın başlarında, 1604 yılında İngiltere'de Kral I. James "Tütüne Karşı Sert Bir Yanıt (Counterblaste to Tabacco)" başlıklı tütünün geçmişte inanılan tüm faydalı etkilerinin boş olduğunu ve tütün içmenin bir yararı olmadığını ortaya koyan bir bildiri yayımlamıştır. Bu bildiri tarihte tütün ve sigara içmeye karşı ilk tepkidir ve günümüzdeki sigaraya karşı kampanyaların başlangıcı kabul edilebilir. Bu bildiride tütün içmenin yarardan çok zarar getirdiği ve insanların ölümüne bile neden olabilecek bir kapı açtığı da vurgulanmaktadır. Tütünün sigara şeklinde seri üretilerek daha geniş kitlelere yayılması ve önemli kazanç sağlayan ticari bir ürün haline getirilmesi 1880 yılında Amerika'da Kuzey Carolina eyaletinde James Buchanan Duke tarafından gerçekleştirildi. Duke o zamana kadar elle ve tükrük kullanılarak sarılan tütünü daha ince ve seri şekilde sararak kulanıma sunan bir makine geliştirdi. Günde 120 bin sigara üretecek kapasiteye ulaşınca da elinde kalan sigaraları satmak üzere 1889 yılında da ilk sigara reklamını yaptı. Duke sigarayı ciddi bir ticari ürün olarak pazarlayan ve reklamını yapan ilk kişidir ve 20. yüzyıl boyunca sigaradan ölen 100 milyon kişinin katili olup olmadığı halen sorgulanmaktadır (Milliyet, 2012).

Tütün kullanımına karşı 1960'lara kadar dünyada ciddi bir engelleme veya karşı kampanya olmamıştır. Tütün endüstrisi ve ticareti dünyada önemli bir gelir kaynağı, tütün ise bağımlılık yaptığı gerçeğine aldrış edilmeksizin kafeinden sonra en fazla tüketilen madde olmuştur. Sigaranın kanser ve bazı başka hastalıklarla ilişkili olabileceğine işaret eden ilk rapor 1964 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Surgeon General tarafından yayınlanmıştır. İngiltere'de Royal College of Physicians tarafından 1971 yılında daha kapsamlı ve benzer bir rapor yayımlanmıştır (McKim, 2000). Bunu izleyen dönemde sigaranın zararlı etkileri halk sağlığı bağlamında yoğun biçimde ele alınmaya başlanmıştır. Yapılan bilimsel araştırmaların büyük çoğunluğu sigaranın akciğerler ve kalp üzerine zararlı etkilerini ve çeşitli kanser türleri ile doğrudan ilişkisini göz ardı edilemeyecek bir şekilde ortaya koymuştur. 1980'lerin ortalarından itibaren birçok ülkede sigara satış yaşma ve sigara reklamlarına kısıtlama getirilmiş, tütün tüketimine karşı yoğun bir kampanya başlatılmıştır. Bu kampanyalarda dikkat çekici nokta tütünün bağımlılık yapıcı özelliklerinden çok kanser ve bazı kronik hastalıklarla ilişkisi nedeniyle halk sağlığına verdiği zararlar üzerinde durulmasıdır. Bunun nedeni tütünün asıl bağımlılığa neden olan etkili maddesi nikotinin bu hastalıklar ile doğrudan bir ilişkisinin olmaması olabilir. Kanser ve diğer hastalıklara tütünün yanması sonucu ortaya çıkan zararlı maddeler neden olmaktadır. Bu bölümde daha sonra da ayrıntılı olarak ele alacağımız gibi nikotin tek başına tütün bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır.

Tütün kullanımına karşı yürütülen kampanyalarda bugün geline nokta Türkiye'nin de aralarında bulunduğu birçok ülkede tütün ürünlerinin ambalajında neden olduğu hastalıklarla ilişkisine işaret eden resim, şekil, yazı gibi görsel uyarıcı

lar kullanılmaktadır. Bu uyarılar ve bilimsel veriler gelişmiş ülkelerde meyvelerini vermiş ve endüstrileşmesini tamamlamış toplumlarda tütün tüketiminde azalma olmuştur. Uzmanlar yılda 1.1 milyon kişinin hastalanarak hayatını kaybettiğini ve bunların %85'inin tütünden kaynaklanan hastalıklar olduğunu belirtmektedir. Dünya Sağlık Örgütü de gelecek 30 yıl içinde sigara nedeniyle 100 milyon kişinin hayatını kaybedeceği uyarısında bulunmaktadır (Miliyet, 2012). Bununla beraber, tüm uyarılara ve ortaya konan bilimsel verilere rağmen gelişmekte olan veya geri kalmış ülkelerde tütün tüketimi ve bağımlılığı her yıl ortalama %1.4 oranında artış kaydetmektedir. Dünyada halen tütün kafeinden sonra en fazla tüketilen maddedir ve nikotin bağımlılığı en yaygın bağımlılık türüdür.

Tütün bağımlılığı DSM-IV'te diğer bağımlılık yapıcı maddelerden ayrı bir kategoride değerlendirilirken, DSM-V'te tütün ve tütün bağımlılığı diğer bağımlılık yapıcı maddeler ile aynı kategoride tanımlanmış ve değerlendirilmiştir.

## TÜTÜN VE NİKOTİN KAYNAKLARI

Tütün tüm dünyada yegâne nikotin kaynağı olarak bilinir. Nikotin ise tütünün aktif etkili maddesidir. Tütün *Nicotiana rustica* ve *Nicotiana tabakum* isimli iki alt cinse ayrılan tütün bitkisinden elde edilir (Resim 10). *Nicotiana* ve nikotin isimlerinin kaynağı bitkiye yoğun ilgisi ile tanınan ve bunun Avrupa'da yayılmasına vesile olan Fransız elçisi Jean Nikot'dur (Resim 11). Her iki alt cins fiziksel özellikleri farklı birçok tür içerir. Günümüzde en önemli nikotin kaynağı dünyanın birçok ılıman iklime sahip bölgesinde yetiştirilen *Nicotiana tabakum* bitkisidir. Rustica cinsi daha çok Rusya ve Hindistan'da yetiştirilir. İlginç ve kayda değer önemli bir nokta kültürü yapılan tütün bitkilerinden doğal olarak yetişen tütün bitkilerine göre çok daha fazla nikotin elde edilebilmesidir. Normalde tütün bitkisinin bir yaprağı %6.17 oranında nikotin içermektedir.



Resim 10. *Nicotina rustica* (sol) ([www.pfaf.org](http://www.pfaf.org)) ve *Nicotina tabakum* (sağ) ([www.commonswikimedia.org](http://www.commonswikimedia.org))

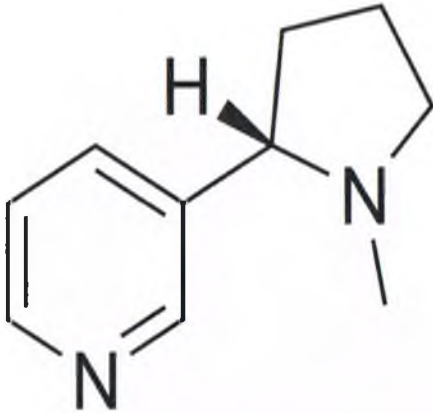




**Resim 11.** Jean Nicot (sol) ve Dr. Wilhelm Heinrich Posselt (sağ) (Wikipedia).

*Nicotina tabacum* yaklaşık 2 metre boyunda yılda 2-3 kez hasatı yapılabilen uzun, geniş ve sivri uçlu yapraklara sahip bir bitkidir. Bazı bölgelerde yetiştirilen cinslerinde yılda sadece bir kez hasat yapılabilir.

Tütün bitkisinin aktif etken maddesi ilk kez 1809 yılında Fransız kimyager Louis Nicolas Vauquelin tarafından keşfedildi. Vauquelin elde ettiği saf olmayan ekstreye nikotianin adını verdi. Alman hekim Wilhelm Heinrich Posselt (Resim 11) ve kimyacı Karl Ludwig Reimann 1828 yılında ekstreden saf nikotini izole etmeyi başardı (Şekil 25).



**Şekil 25.** Nikotin kimyasal yapısı.

## TÜTÜN KULLANIM ŞEKİLLERİ

Tütün bitkisinin yaprakları kurutulup kıyıldıktan sonra ince sigara veya kalın puro şeklinde sarılarak ya da bir pipo içine yerleştirilip yakılarak dumanının inhale edilme-

si en yaygın kullanılış şeklidir. Böylece tütünün yanması ile oluşan duman akciğerlerden geçerken nikotin akciğer dolaşımına doğrudan katılarak etkisini gösterir. Normal bir sigara 20 mg nikotin içermesine karşın yakılarak içildiğinde 1-1.5 mg nikotin alınır. Özel olarak hazırlanmış, tatlandırılmış ve kokulandırılmış tütün ağızda çiğnenmek suretiyle de kullanılabilir. Burada ağız mukozasından absorpsiyonu söz konusudur. Çiğneyerek tütün tüketimi daha çok Kuzey Amerika'da yaygındır. Tütünün yine özel imal edilmiş ve özel olarak kokulandırılıp tatlandırılmış enfiye şeklinde hazırlanmış formları da vardır. Enfiye şeklinde tütün tozlarını buruna çekerek kullanma eskiden, özellikle ortaçağ Avrupası'nda ruhban sınıfı arasında yaygındı. Ondokuzuncu yüzyıl Avrupasında tütünün buruna çekilmesi aristokratik, çiğnenmesi ise demokratik bir tüketim biçimi olarak adlandırılmaktaydı. Bununla beraber tütünün çiğnenerek tüketilmesi Avrupa'da hiçbir zaman yaygınlaşmadı. Tütünün buruna çekilerek tüketilmesi de günümüzde yaygın değildir. Tütün en fazla ve yaygın olarak sigara, puro veya pipo içinde yakılarak ve dumanı inhale edilerek tüketilmektedir.

## NİKOTİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

### Veriliş Yolu

Koka yapraklarından elde edilen kokain ve opiumdan elde edilen morfin saf şekli ile rahatlıkla kullanılabilirken, tütünden elde edilen nikotin asla saf olarak kullanılmaz. Saf nikotin oldukça toksiktir ve dozları kesinlikle kontrollü alınmalıdır. Yeterince yüksek dozları istenmeyen ciddi etkilere ve ciddi zehirlenmelere neden olur. Tütünün yakılarak dumanın inhale edilmesi veya çiğnenmesi suretiyle alınan nikotin seyreltilmiştir ve daha emniyetli bir şekilde kullanılabilir. Bu nedenle tütün bağımlıları yukarıda da belirtildiği gibi saf nikotin yerine sigara içmeyi veya tütün çiğnemeyi tercih ederler. Oral yoldan alınan nikotin asidik gastrointestinal sistemde hızlı ve etkili bir şekilde absorbe edilemez. Oral yoldan alınan nikotinin ikinci bir dezavantajı ise karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğraması ve etkinliğini büyük ölçüde yitirmesidir.

Her ne kadar nikotin mideden iyi absorbe edilmese ve ilk geçiş metabolizması ile etkinliği büyük ölçüde azalsa da çocuklarda tütün yemeye bağlı zehirlenmeler görülebilmektedir. Tütünün oral yoldan alınması durumunda kana karışan nikotin kusmayı tetiklemekte ve böylece yutulan tütündeki nikotin toksik düzeylere yükselmeden kusma yolu ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Bu nedenle oral yoldan alındığında zehirlenme olsa bile ölüm vakaları oldukça nadirdir.

### Absorpsiyon

Çiğnemek suretiyle kullanılan tütündeki nikotin ağız mukozasından absorbe olur. Çiğnenen tütün yutulmaz. Belli bir süre çiğnendikten sonra tükürülerek atılır. Nikotin zayıf baz özelliğine sahiptir. pKa değeri yaklaşık olarak 8 civarındadır. Enfiye şeklinde buruna çekilen tütündeki nikotin nazal kavitede yer alan mukozal membranlar vasıtasıyla absorbe edilir. Bu yolla alınan tütünün az bir kısmı mide ve akciğerlere de kaçabilir.

Tütün yakıldığı zaman nikotin buharlaşır ve dumana geçer akciğerlere geçen duman içindeki nikotin akciğer yüzeyinin mukoz membranlarında çözülür ve absorbe edilir. İn hale edilen nikotinin yaklaşık %90'ı buradan kana karışır. Nikotin absorpsiyonunu belirleyen temel faktör inhale edilen dumanın yoğunluğudur. İnhalasyon süresinin artırılması nikotin absorpsiyonunu daha fazla artırmaz (Zacny ve ark., 1987). Tütün dumanındaki nikotin bir miktar ağız mukozasından da absorbe olabilir. Dumandaki nikotinin ağız mukozasından absorpsiyonu tükrük pH'sından etkilenir. Asidik tükrükte nikotin iyonize edilir ve absorpsiyonu azalır. Bu nedenle tütün dumanındaki nikotin daha çok ve etkili bir biçimde akciğerlerde absorbe olur.

Sigara şeklinde sarılmış tütünün ağız pH'sını asidik yaparken, puro şeklinde sarılmış veya pipo içinde yakılan tütün ağız ortamında pH yaklaşık 8.5 gibi bazik bir ortam sağlar ve tütünün bu tarz tüketiminde duman içine karışan nikotinin iyonizasyonu %50'den azdır. Ağız mukozasından hızlı bir şekilde absorbe olur ve bu tarz tüketimde dumanı akciğerlere göndermeye gerek yoktur (McKim, 2000).

Akciğerlerden absorbe edilen ve kana karışan nikotin doğrudan kalbe ve oradan da beyne taşınır. Bu direk ve etkili yol nedeni ile kana karışan nikotin, karaciğerde ilk geçiş eliminasyonu gibi fire verdirici etkenlerden de kurtulduğundan, tek bir nefes sigara dumanı ile bile beyine oldukça etkin konsantrasyonlarda ulaşmış olur. Ancak beyindeki tam etkili nikotin düzeyi tek bir nefes sigara içimi ile sağlanmaz. Bu düzeye ancak bir sigara tüketimi boyunca ardışık çekilen nefesler ile ulaşılır. Bir tek sigaranın içerdiği nikotin miktarı markasına, içerdiği tütünün türüne ve imalat biçimine göre 0.3-3.2 mg arasında değişir (Benowitz ve Henningfield, 1994).

Nikotin ciklet, transdermal kontrollü salınım bantları ve nazal sprey formlarında nikotin bağımlılığının replasman tedavisinde de kullanılmaktadır. Bant formunda kullanılan nikotin deriden absorbe olurken, ciklet ağız mukozasından ve nazal sprey burun mukozasından absorbe olmaktadır. Bu uygulamalar içinde kanda nikotin düzeyini sigara içimine en yakın ve en hızlı sağlayan nazal sprey uygulamasıdır (de Wit ve Zacny, 1995). Elektronik sigara veya e-sigara şeklinde de sigarayı bırakmak isteyenler tarafından kullanılmaktadır. Nikotin replasman tedavisi ve e-sigara konusu nikotin bağımlılığının tedavisi ile ilişkili bölümde daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

### **Dağılım**

Vücutta nikotin dağılımı veriliş yolu ve veriliş süresine bağımlılık gösterir. Tütün dumanının inhalasyonu sonrası dolaşımdaki nikotin konsantrasyonu yüksek bir düzeye ulaştığında, beyine geçiş hızlanır ve kısa süre içinde beyinde de aynı ölçüde yüksek nikotin konsantrasyonu oluşur. Yaklaşık olarak 30 dakika içinde nikotin beyini terk eder ve karaciğer, böbrekler, tükrük bezleri ve midede yoğunlaşmaya başlar (Schmilterlow ve Hanson, 1965).

Nikotin kan-beyin bariyeri başta olmak üzere vücuttaki birçok bariyeri rahatlıkla geçer. Plesentaya ve emziren annelerde süte yüksek konsantrasyonlarda geçebilir. Ter ve salyaya da geçme özelliğine sahiptir.

### **Metabolizma ve Atılım**

Böbrek yoluyla atılan nikotin miktarı idrarın pH'sına bağımlılık gösterir. Eğer idrar pH'sı 7'nin altında ve asit karakterli ise iyonizasyonu artar ve nefronlardan reabsor-



be olması azalır. Sonuç olarak alınan nikotinin %30-40'ı idrar yolu ile vücuttan uzaklaştırılır. İdrar pH'sı alkaliye kaydığı durumlarda iyonizasyon azalır ve nefronlarda reabsorpsiyon artar. Bu durumda böbreklerin nikotin itirahındaki etkinliği azalır ve atılım yolu karaciğere kayar.

Nikotin karaciğerde sitokrom P-450 enzim sisteminin özellikle CYP2A6 ve CYP2B6 alt grupları tarafından metabolize edilerek inaktif metabolitleri olan kotenin ve nikotin-1-N-okside dönüştürülür. Nikotinin karaciğerdeki metabolizması sigara içenlerde içmeyenlere göre çok daha hızlıdır. Cinsiyete bağlı olarak da değişkenlik gösterir (Beckett ve ark., 1971). Nikotinin yarılanma ömrü bireysel değişkenlik sergilemekle beraber ortalama 30 dakika civarındadır. Nikotin sigara içicilerinin vücudunda gün içinde birikir. Bununla beraber bağımlılarda eliminasyon da yeterince hızlı olduğundan nikotinin vücuttaki günlük birikimi çok fazla olmaz (Issac ve Rand, 1972).

Nikotin metabolizması kişiler arasında genetik yatkınlığa bağlı bireysel farklılıklar gösterir. Popülasyonun yaklaşık olarak %16-25'i nikotini metabolize etme konusunda genetik olarak eksikliğe sahiptir. Bu kişilerde nikotini elimine eden enzimler ya yoktur ya da yeterince faal değildir. Bu durum aslında kişileri sigara içmekten koruyucudur. Bu tip kişilerin hiç sigara içmedikleri ya da çok az sigara içtikleri gözlenmiştir (Pianezza ve ark., 1998).

## NİKOTİNİN NÖROFİZYOLOJİK ETKİLERİ

Bilindiği gibi kolinerjik reseptörler muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Muskarinik reseptörler muskarin ile uyarılıp atropin gibi antimuskarinik ajanlarla bloke edilirken, nikotinik reseptörler nikotin ile uyarılıp Güney Amerika yerlilerinin oklarına sürdüğü bir zehir olan kürar gibi nikotin antagonistleri ile bloke edilir. Bir başka bilinen nikotinik reseptör blokörü de mekamilamindir. Mekamilamin daha çok nikotinin asetilkolin reseptörleri üzerine etkilerin değerlendirildiği deneysel farmakolojik çalışmalarda kullanılır.

Nikotin nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlandığı ve bu reseptörleri aktive ettiği için geleneksel olarak nikotinik kolinerjik bir stimülan olarak adlandırılır. Bununla beraber nikotin kolinerjik nöronal ileti üzerine bifazik etkilere sahiptir. Düşük dozlarında bu reseptörleri stimüle ederken yüksek dozlarında bu reseptörleri bloke eder. Bu nedenle nikotin kolinerjik nöronal iletide doza bağlı hem stimülan hem de blokör etkilere sahiptir.

Kolinerjik muskarinik reseptörler gerek periferde gerekse santral sinir sisteminde çok eskiden beri bilinmektedir. Nikotinik reseptörler 1980 yılında keşfedilmiştir ve beyinde kolinerjik sinapslarda faaliyet gösterdiği ortaya konulmuştur (Romano ve Goldstein, 1980). Nikotinik reseptörler beyinde dopaminerjik ve noradrenerjik nöronların gövdelerinde de bulunmaktadır ve uyarılmaları dopamin ve noradrenalin salıverilmesine neden olmaktadır. Nikotinik reseptörler kortekste, bazal gangliyonlarda, ventral tegmental alanda (VTA) ve nükleus akumbensta de bulunmaktadır (Balfour, 1991; Levin, 1992).

Nikotin asetilkolin, dopamin ve noradrenalininden başka serotonin ve beta-endorfin ile vazopressin, büyüme hormonu ve prolaktin gibi davranış üzerine etkili başka nörotransmitter ve nöropeptidlerin salıverilmesine de neden olmaktadır (Pomerlau ve Pomerlau, 1984).

## TÜTÜNÜN ETKİLERİ

### Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinir sisteminde nikotinik reseptörler primer olarak çizgili veya istemsiz kasların nöromüsküler kavşaklarında lokalize olmuştur. Kürarın zehirli etkileri bu kasları ve nöromüsküler kavşakları bloke etmesi nedeniyle oluşur. Kürarın solunum kaslarını felç etmesi sonucu boğulma ile ölüm oluşur. Bu reseptörlerin nikotin ile stimüle edilmesi ise kaslarda tremor oluşumu ile sonuçlanır. Sigara içimi sonrası patellar reflekslerde azalma olur. Bu etki istemli çalışan kasların tonusundaki azalma ile ilişkilidir.

Kolinerjik ileti üzerine nikotinik bifazik etkileri otonomik gangliyonlarda nikotinik başlangıç etkisinin stimülasyon olması ve bunu izleyerek bu gangliyonlarda blokaj yapma yeteneği ile ilişkilidir. Bu etkiler nikotinik periferik sinir sisteminde başka nörotransmitterlerin salıverilmesini etkilemesi ile de modifiye edilir. Bu nörotransmitterlerden biri sempatik stimülasyonu artıran adrenalindir. Adrenalin etkisi nöromüsküler parasempatik stimülasyon ve blokaj ile kombine edildiği zaman sonuç periferik sinir sisteminde komplike bir dizi değişikliktir.

Genelde, sigara içimi sırasında alınan nikotin kalp hızını ve kan basıncını artırırken derideki kan damarlarında büzülmeye neden olur. Bu büzülme ciltten ısı kaybını azaltır, bu durum hem sigara içicilerinin soğuk temasa içmeyenlerden daha dayanıklı olmasının hem de ciltlerin daha çabuk kırışmasının nedenidir. Ciltteki damarlarda büzülmeye bağlı olarak kan akımı da yavaşladığından sigara içenlerde cilt kızarıklıkları içmeyenlere göre daha zor ve yavaş oluşur.

Nikotin mide sekresyonunu inhibe ederken bağırsak aktivitesini ise stimüle eder. Bu nedenle, tütüne az toleransı olanlarda veya hiç toleransı olmayanlarda sigara içmek laksatif etki oluşturabilir.

### Santral Sinir Sistemi

Nikotinik santral sinir sistemindeki etkileri karmaşıktır. Sinapslar üzerine doğrudan etkilerinin ötesinde, nikotin aynen periferik sinir sisteminde olduğu gibi adrenal bezler de dâhil olmak üzere birçok bölgeden noradrenalin salıverilmesini de stimüle eder. Bu stimülasyon santral sinir sisteminde uyanç ve uyanıklıkta artış ile sonuçlanır ve bu durum EEG'de görülen alfa aktivitesinde azalma şeklinde yansır. Uyanç (arousal) ayrıca retiküler aktive edici sistemin uyarılması ile de artar. Solunum medüller solunum merkezinin uyarılmasından dolayı artar. Nikotinik yüksek dozları solunum üzerine giderek olumsuz etkiler oluşturur. Yeterince toksik dozlarda nikotin solunumu sağlayan kasları kontrol eden nöromüsküler kavşakların yanı sıra solunum merkezinde de depresyona neden olarak solunumun tamamen durmasına neden olur.

Nikotin tarafından doğrudan veya dolaylı olarak etkilenen başka bir beyin sapı merkezi de kusma merkezidir. Nikotin özellikle ilk kez alanlarda ve tolerans gelişmemiş olanlarda kusma merkezini uyarak bulantı hissinde artış ve kusmaya neden olur. İlk kez sigara içenlerde nikotine bağlı bulantı hissi oluşabilir, ancak bu etkiye kısa sürede tolerans gelişir.

Beyin sapından daha yukarıdaki yüksek beyin bölgelerinde nikotin, dopamin ve noradrenalin nörotransmitter olarak kullanan bölge ve sistemlerde bu nörotrans-

mitterlerin salıverilmesini de indükler. Bunlardan en önemli VTA'dan başlayan ve nükleus akumbenste de sinaps yapan mezolimbik dopaminerjik sistemdir. Buna bilindiği gibi ödül sistemi adı da verilmektedir ve bu sistemin nikotin tarafından uyarılması nikotinin pozitif pekiştirici etkilerinden sorumludur. Nikotin aracılığı ile bu bölgenin uyarılması ayrıca stresi ve anksiyeteyi azaltıcı etkilere de katkı sağlayabilir (Balfour, 1991).

Nikotin başka stimulan nitelikli maddeler olan amfetamin ve kafeine benzer nörokimyasal ve davranışsal etkilere sahiptir (Pontieri ve ark., 1996). Nikotinin pozitif pekiştirici etkileri mezolimbik dopaminerjik sistem üzerinden yürür. Nikotin reseptörleri VTA'nın dopaminerjik nöron gövdelerinde ve nükleus akumbenste de bulunmaktadır (Shim ve ark., 2001). Nikotin nükleus akumbensi uyararak dopamin salıverilmesine neden olur (Marshall ve ark., 1997). Nikotinin sistemik enjeksiyonu dopaminerjik nöronlarda ateşlenme hızını ve sıklığını artırır (Mereu ve ark., 1987). Nikotinin deney hayvanlarında lokomotor aktiviteyi artırıcı ve pozitif pekiştiri yapıcı etkisi mezolimbik dopaminerjik sistem lezyonlarında azalmaktadır (Corrigall ve ark., 1992). Nitekim mezolimbik sistemde dopaminerjik fonksiyonların modülasyonu nikotinin bağımlılık yapıcı özelliğinin en önemli kısmını oluşturur (Shim ve ark., 2001).

Beyin sapındaki Rafe nükleusundan kortekse uzanan Rafe sistemi başta olmak üzere serotonini nörotransmitter olarak kullanan sistemler de nikotin ile etkileşme içindedir. Bu bölgede nikotin antidepresanlara benzer etkinlik sergiler (Balfour, 1991). Bilindiği gibi hem kolinerjik hem de muskarinik nikotinik sistemler kognitif fonksiyonlar bakımından oldukça önemlidir. Nikotinin kognisyonu artırıcı etkileri vardır ve bu etkiler ayrıntılı olarak ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır.

### Uyku Üzerine Etkiler

İntravenöz nikotin infüzyonunun kedilerde REM uykusuna neden olabileceği eskiden beri bilinmektedir (Domino ve Yamamoto, 1965). Bununla beraber yatmadan önce intravenöz olarak verilen nikotin sağlıklı insanlarda uyku dönemlerini etkilemez (Domino, 1967).

Tütün içmenin aniden bırakılması esnasında ortaya çıkan nikotin yoksunluk sendromunun belirtilerinden bir tanesi uykunun azalması ve uyku bozukluklarıdır. Yoksunluktaki sigara bağımlılarında REM uyku süresinde orta derecede bir artış olur. Bunun en önemli belirtisi uykuda görülen rüya sürelerinde ve rüyaların netliğinde artış olmasıdır (Kales ve ark., 1970).

### Akut Subjektif Etkiler

Sigara içimi birçok kimse için keyif verici bir deneyimdir. Yapılan bir çalışmada bir grup deneğe nikotin sigara şeklinde sunulurken, diğer bir gruba da intravenöz infüzyon ile verilmiştir. Deneklerden sigara içimi veya infüzyonun hemen sonrasında hissettiklerini ifade etmeleri istenmiştir. Nikotini sigara içerek alan bireyler, sigara içimine başladıktan 1 dakika sonra belirgin şekilde hissedilen ve birkaç dakika içinde sonlanan amfetamin veya morfin alınmasına benzer keyif verici etkiler hissettiklerini beyan ederken, intravenöz infüzyon ile nikotin alanlar herhangi bir etki hissetmediklerini bildirmişlerdir (Henningfield ve ark., 1985). Nikotinin subjektif



etkileri daha önce nikotin antagonisti mekamilamin verilmesi ile bloke edilebilmektedir (Henningfield ve ark., 1983).

### **Nesbitt Paradoksu**

Birçok çalışmada nikotinin beyin dalga aktivitesinde ve uyançta artışa neden olduğu, öte yandan sempatik sinir sisteminde noradrenalin salıverilmesini artırarak sempatik aktiviteyi uyardığı gösterilmiştir. Bununla beraber sigara içicileri sigarayı kendilerini gevşetmek, streslerini azaltmak ve rahatlatmak için içtiklerini ifade etmektedirler. Nikotinin uyanıcı ve sempatik aktiviteyi artırıcı etkileri göz önüne alındığında kullanıcılarda gevşetici ve rahatlatıcı etkileri olmaması gerekir, ancak sigaranın içenlerde bir gevşeme ve rahatlama oluşturduğu da doğrudur. Bu gözlemi ilk kez yapan bilim insanına izafeten bu çelişkili durum Nesbitt paradoksu olarak adlandırmış ve açıklamıştır (Schacter, 1973).

Nesbitt paradoksunun birçok açıklaması vardır ve hemen hemen hepsi “niçin insanlar sigara içer” sorusu ile ilişkilidir. Bir sigaranın paketinden çıkarılıp yakılması onlara kendi elleriyle rahatlatıcı bir şey sunmakta ve bunun sonucunda sinirler gevşemekte, üzüntü ve endişe ortadan kalkmaktadır. Gerçekten de yapılan bir çalışmada sigara içmenin gevşeme ve kendini rahat hissetmekle ilişkili beyin alfa dalgalarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Murphree ve ark., 1967), fakat bildirildiği gibi nikotinin noradrenalin salıverilmesini artırdığından aslında uyançta, uyanıklıkta ve tetikte olma durumunda artış yapması gerekir. Burada gözden uzak tutulmaması gereken bir nokta bu rahatlamanın bağımlı bir kişide sigara içildiğinde nikotin yoksunluk sendromundan korunma sonucu ortaya çıkmış olma olasılığıdır. Bunun diğer bir açıklaması stimülasyonun nikotinin düşük dozları ile, gevşemenin ise yüksek dozları ile ortaya çıkabilmesidir. Böylece sigara içicisi inhale ettiği sigara dumanını veya içtiği sigara sayısını ayarlayarak keyif alma ve gevşeme için gerekli miktarı ayarlayabilir (Stepney, 1982; Pomerleau ve Pomerleau, 1984). Yapılan bir başka çalışmada da sigara içilirken mevcut olan ruh halinin sigaranın uyanç üzerine etkilerini değişik biçimlerde etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Sigara içenler gürültülü rahatsız edici bir uyarana maruz bırakıldığında sigara içimi EEG ile ölçülen uyançta bir azalmaya neden olmakta, dış etkenlerle uyanıcın stimüle edilmediği rahat koşullarda ise sigara içimi EEG ile ölçülebilen bir uyanıya neden olmakta ve uyanıcı artırmaktadır (McKim, 2000). Öte yandan, nikotin etkileri kişinin normal koşullarda oluşan kendine özgül uyanç düzeyi ile de ilişkilidir. Nikotin nazal spreyi uygulaması ve sigara içme düşük uyançlı kişilerde uyanıcı artırırken, yüksek uyançlı bireylerde uyanç üzerine belirgin bir etkisi görülmemektedir (Perkins ve ark., 1992).

### **Performans üzerine etkiler**

Nikotinin insan performansı üzerine etkileri ile ilişkili veriler net değildir ve oldukça çelişkilidir. Bunun en önemli nedenlerinden biri nikotinin sürekli sigara içenlerde performans üzerine etkileri ile sigara içmeyenlerdeki etkileri arasında farklılıklar olmasıdır. Daha önce de belirttiğimiz gibi nikotinin etkilerine duyarlılıkta ve metabolizmasında bireysel farklılıklar söz konusudur. Bu farklılıklar nikotinin performans üzerine etkileri için de geçerlidir. Genel bir yaklaşım olarak nikotinin sürekli sigara içenlerde performansı olumlu yönde etkilediği kabul edilir. Ancak bu etkide nikoti-

nin yaptığı fiziksel bağımlılığın neden olabileceği yoksunluk sendromundan sakınmanın veya yoksunluk belirtilerinin engellenmesinin önemli bir katkısı olabileceği de göz ardı edilemez. Nitekim sigara bağımlılarında sigara içmenin ani olarak kesilmesi halinde uyanıklık ve sürüş becerisinin olumsuz etkilenmesi nedeniyle güvenli ve etkili araç kullanma performansı azalmaktadır (Heimstra ve ark., 1967). Sigara içmenin araç kullanmak gibi uyanıklık ve sürekli dikkat gerektiren görevlerin yapılmasında sigara içmeyenlere göre önemli bir üstünlük sağladığına işaret eden çalışmalar da yayımlanmıştır (Wesnes ve Warburton, 1983).

Sigara içme öğrenmeye dayalı görevler ile ilişkili performansı da artırabilir. Hem sigara içenlerde hem de nikotin cıkleti çiğneyenlerde hızlandırılmış bilgi işlemeye ilave olarak nikotinin daha hızlı motor reaksiyona neden olduğu ve motor performansı hızlandığı gözlenmiştir (Pritchard ve ark., 1992; Sherwood ve ark., 1992). Ayrıca sigaranın bellek üzerine de bazı olumlu etkileri saptanmıştır ve bu etkiler yoksunluk sendromundan sakınma ile ilişkili değildir (Warburton, 1992). İlginç olarak, nikotin Alzheimer hastalarında ve yaşlı deney hayvanlarında kognitif fonksiyonlarda bazı düzeltilmeler yapmaktadır (Levin, 1992). Buradan hareketle bazı insanların eksikliğini hissettikleri kognitif performanslarını düzeltmek amacı ile sigara içtikleri ve bu nedenle de sigara bağımlılığın diğer bağımlılık tiplerinden farklı bir profili olduğu ileri sürülmüştür (Robinson ve Pritchard, 1992). Bu konu nikotine bağımlı olma ile ilişkili teoriler bölümünde daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

### **Sigara bırakma ile duygu durumu arasındaki akut ve kronik ilişki**

Daha sonra “insanlar neden sigara içer” sorusuna yanıt arayan teorileri incelerken de ayrıntılı olarak ele alacağımız gibi insanların sigara içmelerinin nedenlerinden biri tütündeki nikotin yardımı ile strese karşı direnme güçlerinin artması ve pozitif bir duygu durumu yakalamalarıdır. Bununla beraber, bu görüşü çok az sayıda çalışma teyit etmektedir. Öte yandan, sigara içenlerin kendilerini psikolojik olarak iyi hissetme derecelerinin içmeyenlere göre daha düşük olduğunu iddia eden değerlendirmeler de mevcuttur (West, 1993). İlave olarak, sürekli sigara içen biri sigarayı aniden bıraktığında duygu durumu başlangıçta oldukça kötüdür ve ancak 3-4 hafta sonra ve yavaş yavaş sigara içildiğindeki düzeyine geri döner. Bunu izleyen 10 haftalık süreç sigarasız geçirilebilirse sigara içenlerin büyük çoğunluğunda duygu durumu, sigaraya bağlı olmaksızın, sigara içtiği dönemdekinden çok daha iyi bir noktaya gelebilir (Hughes ve ark., 1990).

### **Koşullanmamış ve koşullanmış davranışlar üzerine etkiler**

Nikotinin kemirgen deney hayvanlarında açık alanda ölçülen spontan lokomotor aktivite üzerine etkileri bifaziktir. Yaklaşık 1 mg/kg'lık dozlarında lokomotor aktiviteyi anlamlı ölçüde artırırken daha yüksek dozlarında lokomotor aktivitede bir artış yapmaz ve doz artırıldıkça sedatif etkileri ortaya çıkmaya başlar (Ulus ve ark., 2003; 2005; Uzbay ve ark., 2006b). Nikotin 0.8 mg/kg dozunda deney hayvanlarında başlangıçta lokomotor aktivitede hafif bir depresyona neden olur. Aynı dozlar tekrarlanarak verildiğinde ise anlamlı düzeyde artışlar ortaya çıkar. Nikotinin spontan lokomotor aktivitede yaptığı artış yaklaşık olarak aynı dozlardaki amfetaminin yaptığı artışa eşdeğerdir ve tekrarlayan dozlarda daha fazla lokomotor aktivite ar-

tışına neden olan nikotinin lokomotor aktivite üzerine etkilerine duyarlılaşma gelişir (Stolerman ve ark., 1973; Ulusu ve ark., 2003; 2005; McKim, 2000). Nikotinin başlangıçta yaptığı lokomotor depresyona asetilkolin salıverilmesindeki artış neden olabilir. Daha sonra asetilkolin düzeyi azalırken noradrenalin salıverilmesinde artış ortaya çıkar ve bu daha sonra ortaya çıkan lokomotor stimüasyondan sorumludur (Stolerman ve ark., 1973; McKim, 2000).

Nikotin deney hayvanlarında koşullanmış yanıtlar üzerine hem pozitif hem de aversif (tikinti verici, istenmeyen) etkiler oluşturabilir. Koşullanmış yanıtlar üzerine etkileri amfetamini taklit eder. Amfetamin gibi nikotin de elektrik şoku gibi cezalandırıcı bir uyarı ile baskılanmış yanıtlarda herhangi bir artışa neden olmaz (Morrison ve Stephenson, 1972).

Nikotin ve amfetaminin koşullanmamış ve koşullu davranışlar üzerine benzer etkileri her ikisinin de noradrenalin ve dopaminin sinaptik aktivitesini artırması ile ilişkili olabilir. Bununla beraber, nikotinin davranış ve performans üzerine birçok etkisinin nikotinik antagonist mekamilamin ile bloke edilmesi (Morrison, 1967; McKim, 2000) nikotin etkilerinde muskarinik nikotinik reseptörlerin de önemli bir katkısı olduğunu göstermektedir.

### **Ayırt edici (diskriminatif) stimulus özellikleri**

Nikotinin doza bağlı kendisini ayırt ettirici (diskriminatif) etkileri vardır. Nikotinin 0.2 mg/kg'lık dozunun adrenalin, pentobarbital, fizostigmin, klordiazepoksid ve kafeinin çeşitli dozları ile gözlenenlerden farklı kendine özgül bir ayırt ettirici etkisi vardır ve bu etki mekamilamin ile bloke edilebilmektedir (Morrison ve Stephenson, 1969; Stolerman ve ark., 1982). Kokain ve amfetamini ayırt etmek üzere eğitilmiş deney hayvanlarında (ilaç ve madde ayırt etme testlerinin ayrıntısı için bakınız Bölüm III) nikotin bazen amfetamin veya kokaine benzer ayırt ettirici etki sergileyebilir (Stolerman, 1987). Bu stimülan özellikli maddeler arasındaki çapraz bağımlılık ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada da, farelerde 1 mg/kg dozda verilen nikotinin 4 mg/kg amfetamin ve 5 mg/kg kafein ile çapraz duyarlılaşma geliştirdiği gösterilmiştir (Çelik ve ark., 2006). İnsanlar da bazen intravenöz yoldan verilen nikotinin etkilerinin kokaine benzer olduğunu belirtmişlerdir (McKim, 2000). Sigara içicileri içindeki nikotin miktarına göre sigaraları ayırt edebilmektedirler (Kallman ve ark., 1982).

Daha öncede de belirtildiği gibi nikotinin pozitif pekiştirici ve kendini ayırt ettirici etkileri amfetamin gibi başka stimülanlara benzer olarak VTA ve nükleus akumbens ekseninde dopamin üzerinden yürütülmektedir (Robinson and Berridge, 1993b; Wise and Bozarth, 1987). Nikotin ile başka stimülanlar arasında gözlenen çapraz bağımlılıkta benzer nörokimyasal modülasyon mekanizmaları rol oynuyor olabilir.

## **NİKOTİN BAĞIMLILIĞI**

### **Nikotin Kendine Verme**

Sigara içen insanlarda nikotinin kendine verme (self-administration) özelliğinin bulunması ve kendine verilmesi sürpriz değildir. Bir kateter yolu ile nikotin veya salınabilecek durumdaki denekler salinden çok nikotin kendine uygulamayı tercih et-



mektedirler. Burada dikkat çekici nokta nikotin kendine uygulamanın düşük dozlar-  
da ortaya çıkması doz arttıkça kendine uygulama sıklığının azalması ve yüksek doz-  
larda tamamen ortadan kalkmasıdır (Hennigfield ve ark., 1986). Nikotin kendine  
verilmesi pozitif pekiştirici özelliği ile yakından ilişkilidir. Bununla beraber, kandaki  
nikotin düzeyi ve bu düzeyin idamesi ile nikotin kendine uygulama (ya da sürekli si-  
gara içme) arasındaki ilişki çok net değildir. Burada üç farklı görüş ileri sürülmektedir:  
a) Sigara içenler kanlarındaki nikotini sürekli olarak belli bir sabit düzeyde tutmaya  
çalışırlar (sabit kan düzeyi teorisi). Aksi takdirde yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilir.  
b) Belli aralıklarla sürekli içilen sigaraların kandaki nikotin konsantrasyonunu aniden  
ve hızlı bir şekilde yükseltilecek beyne geçişini çabuk ve kolay hale getirdiği ileri sü-  
rülmüştür (nikotin bolus teorisi). c) Bağımlıların sigara içişlerini duruma göre ayarla-  
dıkları ve beklentilerine uyacak şekilde duygu durumlarını düzelterek ve kendilerini  
iyi hissettericek miktar ve sıklıkta sigara içerek gereken kan düzeyini sağladıkları ileri  
sürülmüştür (psikolojik yaklaşım teorisi) (McKim, 2000). Bu yaklaşımların her üçü-  
nün de doğruluk payı vardır ve ayrı ayrı sigara içmeyi sürdürme davranışını destek-  
lerler. Bunları ayrı birer teori olarak düşünmek yerine sigara içmenin sürdürülmesine  
destek olan bağımsız etkenler olarak değerlendirmek daha doğru bir yaklaşımdır.

### Nikotin ve Beyin Ödül Sistemi

Sigara içmek kendine nikotin uygulamanın en etkili yoludur. Tütünü yakarak içmek  
nikotinden alınacak keyifi maksimuma çıkarmak için en iyi yöntemdir. Ne yazık ki,  
bu şekilde aralıklı olarak yoğun nikotin alarak ödül devrelerinin uyarılması bağımlı  
olmayı da kolaylaştırmaktadır. Sigara dumanı aynı zamanda kalp, akciğerler ve diğer  
dokulara zarar veren toksinleri ve karsinojenleri de içermektedir.

Nikotin ödül devrelerindeki kolinerjik nikotinik reseptörleri doğrudan etkiler.  
Asetilkolin nöronal iletimi nikotinik asetilkolin reseptörleri olarak bilinen liganda  
duyarlı uyarıcı iyon kanalları tarafından düzenlenir. Bu reseptörlerin içerdikleri alt  
birimlere göre sınıflandığı birçok alt tipi bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri  
nikotinik alfa 7 reseptör, diğeri de alfa4-beta2 reseptörlerdir. Alfa 7 reseptörler pre-  
sinaptik olabilir ve asetilkolin salıverilmesini kolaylaştırır veya postsinaptik olabilir  
ve kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde görevli olabilirler. Nikotinik alfa 4-beta  
2 reseptörler postsinaptiktir, VTA ve nükleus akumbenste dopamin salıverilmesini  
düzenlerler. Dopaminerjik nöronlarındaki alfa4-beta2 postsinaptik nöronların akti-  
vasyonu nükleus akumbensden dopamin salıverilmesini, glutamat nöronlarındaki  
alfa7 nikotinik presinaptik nöronların aktivasyonu da sırasıyla glutamat ve dopa-  
min salıverilmesini sağlamaktadır. Nikotin ayrıca VTA'daki GABAerjik ara nöron-  
larda yer alan postsinaptik alfa4-beta2 reseptörleri de duyarsızlaştırarak dopami-  
nerjik mezolimbik nöronların disinhibisyonuna neden olur ve böylece yine nükleus  
akumbensde dopamin salıverilmesine yol açar (Stahl, 2008).

### Nikotine Bağımlılık Gelişmesi

En az bir kez deneme ile bağımlılık yapma potansiyeli bakımından tütün % 32'lik bir  
oran ile birinci sırada yer almaktadır. Onu %23 ile eroin, % 17 ile kokain ve %15 ile  
alkol izlemektedir (Stahl, 2008). Tütün bağımlılığında ilaç özlemi oldukça güçlüdür,

kullanmaktan vaz geçenlerde yeniden başlama oranı oldukça yüksektir. Kısmi bir tolerans ve zaman içinde fiziksel bağımlılık oluşur. Tolerans esas olarak farmakodinamik tiptedir; biyokimyasal tolerans da oluşabilir (Kayaalp ve Uzbay, 2009).

Nikotin beyinde pek çok bölgede ve reseptör alt birimlerinde farklı etkilere sahiptir. Örneğin, prefrontal korteksteiki postsinaptik alfa7 nikotinik reseptörler nikotinin bağımlılıkla ilgili olmayan ön-bilişsel (prokognitif) ve ruhsal uyarı etkileriyle ilişkilidir. Nikotinin primer pekiştirici etkilerinin hedefinde VTA'daki dopamin nöronlarında yer alan alfa4-beta2 nikotinik reseptörlerin olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörler kronik olarak aralıklarla nikotin alan kişide adaptasyona uğrayarak kişiyi bağımlılığa yöneltirler. Normal koşullarda istirahat halinde alfa4-beta2 reseptörleri inaktiftir. Nikotin uygulandığında, örneğin sigara içildiğinde, reseptörler aktive olur ve dopamin salıverilir. Bu reseptörlerin uzun sürelerle uyarılması ise duyarsızlaşmayla sonuçlanır ve reseptörler geçici olarak nikotine yanıt veremeyecek hale gelirler. Bu olay tek bir sigaranın bitirilmesi için geçen zamana yaklaşık olarak eşittir. Reseptörler yeniden duyarlılaştıkça, dopaminin yetersiz salıverilmesine bağlı olarak aşerme seviyesinde bir sigara arayışı ve yoksunluk başlar. Kronik duyarsızlaşma gelişmiş olan nikotin bağımlılarında alfa4-beta2 reseptörlerinin sayısı artar (reseptör upregülasyonu). Eğer kişi sigara içmeye devam ederse, nikotin tüm reseptörleri duyarsızlaştırmaya devam eder, böylece sayının artırılmış olması bir yarar sağlamaz. Aksine bu durum kişiye artmış sigara arayışı (aşerme düzeyinde) ve yoksunluk krizi olarak geri döner. Başlangıçta istirahat durumundaki alfa4-beta2 reseptörleri nikotin verilince açıktır ve bu durum dopamin salıverilmesine bağlı olarak pekiştirme, keyif ve ödülle sonuçlanır. Sigara bitince bu reseptörler duyarsızlaşır ve geçici olarak hem asetilkoline hem de nikotine yanıt vermeyecek duruma gelirler. Nikotinik reseptörlerin duyarsızlaşması için gereken zaman, olasılıkla standart bir sigaranın tüm nefeslerinin çekilip bitirildiği andır. Büyük ihtimalle sigaraların boy-ları da gelişigüzel saptanmamıştır. Daha kısası keyfi maksimuma çıkaramaz. Daha uzununu da gereksizdir; çünkü zaten tüm reseptörler sigara bitmeden duyarsızlaşmış olacaktır (Stahl, 2008).

Sigara içen birey için problem reseptörler yeniden duyarlı hale gelip istirahat durumuna geldiğinde yaşanır. Dopamin salıverilmesindeki yetersizliğe bağlı olarak şiddetli bir sigara arayışı ve yoksunluk ortaya çıkar. Nikotinik reseptörlerin yeniden duyarlı hale gelmesi, olasılıkla tiryakilerin iki sigara arasında geçirdiği süre kadardır. Günde ortalama bir paket tüketen ve 16 saat uyanık kalan bir kişi için bu süre yaklaşık 45 dakika olacaktır. Bu şekilde bir paketteki sigara sayısının neden 20 olduğu da açıklanabilir. Bu sayı ortalama bir sigara tiryakisinin gün boyunca nikotinik reseptörlerini duyarsızlaşmış halde tutması için yeterli miktardır (Stahl, 2008).

Nikotinik reseptörleri duyarsızlaştırarak sistem dışı bırakmak, nöronların reseptörleri sayıca artırarak işlev kaybının üstesinden gelmeyi denemesiyle sonuçlanır (upregülasyon). Ancak bu sonuçsuz kalacaktır; çünkü bir sonraki sigarada tüm reseptörler yine duyarsızlaşacaktır. Öte yandan bu reseptör sayısı artışı kendi kendini baltalayan bir değişim olacaktır. Çünkü bunun sonucunda ilave reseptörler yeniden duyarlı hale gelirken oluşacak aşerme daha fazla olacaktır.

Reseptör yönünden bakıldığında, sigara içmenin hedefi tüm nikotinik alfa4-beta2 reseptörlerini duyarsızlaştırarak maksimum dopamin salıverilmesi elde etmek

ve sigaraya aşermeyi engellemektir. Pozitron emisyon tomografi (PET) taramalarında sigara içen insanlarda bunu destekler biçimde her bir sigaradan sadece yetecek kadar nikotin, yetecek kadar bir sürede alınmaktadır. Aşerme düzeyinde şiddetli nikotin arayışı nikotinik reseptörlerde yeniden duyarlılaşmanın ilk işareti olarak gözükmektedir. Bu nedenle reseptörlerde yeniden duyarlılaşmanın kötü yanı aşerme düzeyinde bir sigara arayışına neden olmasıdır. Tiryakinin bakış açısından reseptör yeniden duyarlılaşmasının iyi yanı ise tekrar daha fazla dopamin salıverilmesine ve keyif almaya uygun hale gelmektir. Sonuç olarak reseptörlerde oluşan bu adaptasyonun neden olduğu kısır döngü şiddetli fiziksel bağımlılıkla karakterize bir sigara içme alışkanlığına yol açacaktır.

### Kimler Tütün Kullanmaya Daha Yatkındır?

Herkesin tütün kullanmadığı bilinen bir gerçektir. O zaman akla “tütün kullananlarla kullanmayanlar arasında ne gibi ayırt edici farklılıklar vardır” sorusu gelmektedir. Yapılan bilimsel araştırmalar sigara içenlerle içmeyenler arasında bazı ilginç farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Aynı aşırı alkol tüketerek alkole bağımlı olanlarda olduğu gibi sigara içerek nikotine bağımlı olanlarda da genetik bir yatkınlık söz konusudur. Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerinden daha fazla sıklıkla benzer sigara içme alışkanlığı gözlenmiştir. Tek yumurta ikizleri sigara içmeye daha yatkın olan veya olmayan ortamlarda birbirinden ayrı olarak büyümüş olsalar bile benzer sigara içme davranışı sergilemektedir (Hughes, 1986). Bununla beraber tütün kullanmaya eğilim sadece genetik faktörlerle açıklanamaz. Annesi ve babası başta olmak üzere çok yakın akrabaları tütün bağımlısı olan ancak kendisi tütün içmeyi tercih etmeyen birçok insan olduğu gibi yakınları hiç tütün kullanmadığı halde tütüne bağımlı olan insanlar da vardır.

Tütün içicilerinde gördüğümüz diğer bir genel özellik bunların tütün dışında alkol ve kafein gibi başka legal bağımlılık yapıcı maddeleri de hiç tütün kullanmayanlara göre daha fazla tüketmeleridir. Alkol bağımlılarında nikotin bağımlılığı da sık karşılaşılan bir durumdur. Tütün kullananların kullanmayanlara göre işlerini daha sık değiştirdikleri, boşanma oranlarının daha yüksek olduğu, akademik başarılarının ve cinsel aktivitelerinin daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (Jarvis, 1994). Tipik olarak tütüne başlama yaşı sıklıkla ergenlik dönemidir. Burada bu kitabın daha önceki bölümlerinde ifade edilen madde bağımlılığı ile ilişkili aileden, sosyal çevreden ve kişinin kendisinden kaynaklanan risk faktörleri diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi tütün bağımlılığında da etkilidir. Diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi ergenlik sonrası sigaraya başlama ve bağımlı olma riski daha düşüktür.

### Nikotin Yoksunluk Sendromu

Birçok tütün içicisi zaman içinde gelişen sağlık sorunları nedeni ile ya da sigara karşıtı kampanyaların etkisi ile alışkanlıklarından vaz geçme noktasına gelmekte ve bırakmaya teşebbüs ettiği zaman yoksunluk sendromu ile yüzleşmek zorunda kalmaktadır. Tütün halk arasındaki yaygın inanışın aksine bırakılması en zor maddelerden biridir. Tütünü bırakmayı güçleştiren en önemli faktör kullanıcılarda zaman içinde güçlü bir fiziksel bağımlılık gelişmesi ve bırakıldığında ortaya çıkan yoksunluk semptomlarıdır. Nikotin yoksunluk sendromunun şiddeti eroin yoksun-



luğundan daha az değildir. Aynı zamanda sigara da içen birçok eroin kullanıcısı tarafından sigara bırakmanın eroin bırakmadan daha zor olduğu ifade edilmiştir (McKim, 2000).

Düzenli sigara içerken aniden bırakanlarda sıklıkla görülen yoksunluk semptomları arasında kalp hızında azalma, iştahta aşırı artışa bağlı kilo alma, yeterince uyuyamama (sık sık uykudan uyanma ve uykuya dalmakta güçlük çekme), aşırma derecesinde bir sigara özlemi, şiddetli anksiyete, agresyonda artış ve depresyon sayılabilir (Hughes ve ark., 1991; 1994). Sinirlilik, şiddetli baş dönmesi ve sersemlik, uyuşukluk, sersemlik, tremor ve bulantı kusma gibi belirtiler de sigara bırakanlarda sıklıkla gözlenen diğer yoksunluk semptomları arasındadır (Jarvik, 1979). Aşırma düzeyinde özlem ve kilo alma hariç, bu semptomların çoğu bir aylık bir süre içinde giderek hafifleyerek kaybolur. Bununla beraber, sigara bırakanların yaklaşık %25'inde bu semptomlar şiddetini koruyarak veya hafifçe azalarak 6 aya kadar devam edebilir. Sigara özlemiminin nadir de olsa çok daha uzun süre kalıcı olması söz konusudur. Sigara bırakma sonrası özlem 9 yıl gibi uzun süreler devam edebilmektedir (Fletcher ve Doll, 1969).

Nikotin yoksunluk belirtileri tütün içme, tütün çiğneme, tütün enfiyesi gibi kötüye kullanma yolları dışında nikotin cikleti ve transdermal nikotin bantları kullanılarak hafifletilebilir veya tamamen geçirilebilir. Tütün koklama semptomlarının bazılarını kısmen azaltabilir. İlginç olarak nikotinsiz sigara içilmesi ile de yoksunluk belirtileri hafifletilebilmektedir (Butschky ve ark., 1994). Bağımlılık yapan başka maddelerin antagonistleri (örneğin opioid antagonistleri nalokson) yoksunluk döneminde semptomların şiddetli bir şekilde presipite edilmesine neden olurken nikotin antagonistleri mekamilaminin yoksunluk belirtilerini presipite etmediği ileri sürülmektedir (Hughes ve ark., 1994). Bu iddia insanlar için doğru olsa bile deney hayvanlarında mekamilamin ile presipite edilen yoksunluk sendromu nikotin bağımlılığı çalışmalarında bir model olarak kullanılmaktadır (Malin ve ark., 1992, 1994). Nikotin yoksunluğu esnasında çeşitli kognitif ve motor görevlerin yapılması ile ilişkili performans olumsuz yönde etkilenir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi deney hayvanlarında şoktan sakınma gibi bazı koşullanmış davranışlar gerçekleştirilemeyebilir (Morrison, 1974).

Diğer fiziksel bağımlılık oluşturan birçok maddenin aksine nikotin yoksunluk sendromunun şiddeti doza veya kullanılan miktara bağlı görünmemektedir. Ağır veya hafif sigara içicilerinde sigarayı bırakma döneminde aynı şiddette yoksunluk sendromu ortaya çıkabilir. Yoksunluğun şiddeti ayrıca sigara içiş süresine, cinsiyet, yaş ve komorbid kahve veya alkol kullanımına da bir bağımlılık sergilemez (Hughes ve ark., 1991).

### **Tütün Bağımlılığının Başka Psikiyatrik Hastalıklarla Komorbiditesi (Birlikte Görülmesi)**

Dünyada ticari dolaşımda olan sigaraların yarısından fazlası psikiyatrik bozuklukları olan hastalar tarafından tüketilmektedir ve sigara içme ciddi mental hastalığı olan olgularda en sık eşlik eden komorbiditedir. Genel popülasyonun yaklaşık %20'sinin (ABD'de) sigara içtiği tahmin edilmektedir. Olağan muayeneye gelen kişilerin yaklaşık %30'u sigara içerken, psikiyatrik bir sorunu nedeni ile ilaç kullanmak zorunda olan hastaların yaklaşık olarak yarısı sigara içmektedir. Bu oran dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), şizofreni ve bipolar bozuklukta %60-85 düzeyleri arasında

görülür. Ruh sağlığı tedavi uygulamalarında geçmiş sigara tüketim öyküleri genellikle düzgün bir şekilde kaydedilmemektedir. Sigara içenlerin yalnızca %10'u daha önce bir psikofarmakolog veya başka bir klinisyen tarafından kendilerine bir tedavi önerildiğini söylemektedir. Bu yaklaşımın sigara bırakma tedavilerinin genelde başarılı olamadığı düşüncesi ve sigara bağımlılığının çok kuvvetli olması nedeniyle oluştuğu düşünülebilir. Ruh sağlığı tedavi programlarında sigara bırakma tedavilerinin yakın zamanlara kadar ihmal edilmiş olması da buna katkı sağlamış olabilir (Stahl, 2008).

Şizofreni hastalarında sigara içme prevalansı %78-%88 arasında bulunmuştur (Batel, 2000). Geniş kapsamlı bir başka çalışmada da, şizofreni hastalarında sigara içme sıklığı ve tütüne hassasiyet oldukça yüksek bulunmuştur (de Leon, 1996). İki yıllık gözlem verilerini aktaran bir başka çalışmaya göre de, şizofreni hastalarında sigara kullanma sıklığı %50'dir (Uzun ve ark., 2003).

Şizofreninin getirdiği uyum sorunu, zevk almama, ilgisizlik, eşlik eden depresyon hali gibi durumların hafifletilmesi amacıyla bağımlılık yapıcı maddeler kullanılmaktadır (Dixon ve ark., 1991). Nikotin, negatif semptomları ön planda olan bir şizofrenili hastada dopaminerjik aşırımı arttırmak suretiyle hastanın kendini daha iyi hissetmesine yardımcı olabilir. Ayrıca nikotin bilişsel becerilerdeki gerilemeyi de dikkat üzerine olumlu etki ederek azaltabilir. Şizofrenide rastlanan ve genetik zeminde olduğu söylenen P50 anormallikleri de nikotin verilmesiyle düzeltilebilmektedir (Ripol ve ark., 2004). Nikotin ayrıca şizofrenlerde ölçülebilen irkilme refleksinin zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyonunda bozulmayı da geri çevirebilmektedir (Kumari ve ark., 2001). Öte yandan atipik antipsikotik bir ilaç olan ve şizofrenide yaygın şekilde kullanılan risperidonun deney hayvanlarında nikotininin neden olduğu lokomotor duyarlılaşmayı bloke ettiği ve nikotin bağımlılığının tedavisinde bazı yararlı etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (Akdag ve ark., 2011). Bu veriler şizofreni ve benzeri spektrum bozukluğu olan hastaların aşırı tütün içmesinin altında psikoz semptomlarını tedavi etmeye çalışma olduğunu düşündürmektedir. Bu görüş genelde kabul görse de henüz net olarak ispatlanamamıştır.

Nikotin anksiyeteyi gidererek kişinin kendisini daha iyi hissetmesini sağlayan etkilerinden daha önce söz edilmişti. Gerçekten de anksiyete bozukluğu olan kişilerde ve anksiyetenin arttığı durumlarda tütün tüketimi oldukça sıktır. Nikotin doğrudan anksiyolitik etkisi olduğu konusu tartışmalıdır. Bununla beraber bu görüşü destekleyen birçok deneysel çalışma yayımlanmıştır. Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmanın sonuçları oldukça ilginçtir. Bu çalışmada nikotin deney hayvanlarında kafeinin neden olduğu anksiyete üzerine tedavi edici etkileri gözlenirken, deney hayvanlarında anksiyete modeli olarak kullanılan pentilentetrazol ile indüklenen anksiyete üzerine herhangi bir etkisi saptanamamıştır (Kayir ve Uzbay, 2006). Anksiyete birçok alt tipi olan karmaşık bir sorundur ve bu çalışmanın sonuçları nikotin bazı anksiyete tipleri üzerinde etkili olabileceğini ancak bazı başka tiplerde ise etkisinin bulunmayacağını düşündürmektedir.

### Tütün Bağımlılığının Diğer Bağımlılıklardan Farklı Noktaları

Tütün dumanı bağımlılığının diğer bağımlılık tiplerinden bazı farkları vardır. Tütün amfetamin gibi başka bağımlılık yapan stimülanlar gibi psikotoksik etki oluşturmaz. Akut olarak fazla sigara içmeye bağlı akut fatal intoksikasyon da bildirilmemiştir. Ancak yanlış anlamaya yer vermemek için şurası vurgulanmalıdır ki saf nikotin çok

toksik bir maddedir. Tütün bağımlıların çevreye zararı (sosyal zarar) eroin, alkol ve diğer başka illegal maddeleri kullananlara göre çok daha düşük derecededir. Tütün bağımlısının tütün dumanı içindeki nikotine ve diğer toksik öğelere uzun süre maruz kalması, diğer bağımlılık tiplerinde olduğu gibi sağlıkla ilgili önemli kişisel zarara neden olur. Tütün kullanımına özgü kronik toksik belirtilerin en önemlileri kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğerler ve diğer bazı başka organlarda kanser riskinin artması ve kardiyovasküler sistemde bozukluklara yol açan aterosklerozun hızlanmasıdır (Kayaalp ve Uzbay, 2009). Sürekli tütün kullanımının gebelerde teratojenik etki potansiyeli de vardır (Uzbay ve Üstel, 1987). Tütünün bu zararlı etkileri aşağıda daha ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

## **TÜTÜN KULLANIMININ ZARARLI ETKİLERİ**

Tütün kullanımının ve sigara bağımlılığının birçok hastalığa yakalanma riskini artırdığı ve erken ölümlere neden olduğu konusunda herhangi bir kuşku bulunmamaktadır. Ülkemizde birçok başka bilimsel alanda olduğu gibi tütün bağımlılığı ve bunun oluşturduğu risklerle ilişkili doğru yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiş geniş ölçekli epidemiyolojik çalışma sonuçlarına sahip değiliz. Bu nedenle, bu başlık altında verilecek olan veri ve rakamlar ağırlıklı olarak ciddi epidemiyolojik araştırmalar yapan batı ülkelerinden olacaktır.

1977 yılında yayınlanan bir rapora göre, bir yılda 37 milyondan fazla insan sigaraya bağlı olduğu düşünülen sağlık sorunları nedeni ile hayatını kaybetmiştir (Pollin, 1977). Sigara içimi ayrıca yangınların ve buna bağlı yaralanma ve ölümlerin %25'inden de sorumlu tutulmaktadır. Eğer tütün kullanımı engellenebilseydi ve hiç kimse tütün kullanmasaydı koroner kalp hastalıklarından gerçekleşen ölümlerin %30'u, tüm kanserlere bağlı ölümlerin %30'u ve akciğer kanserine bağlı ölümlerin %80'i engellenebilecek ve bronşit ve amfizem gibi hastalıkların görülme sıklığının anlamlı düzeyde azalacağı öngörülmüştür (McKim, 2000). Aşağıda tütün içmenin insan sağlığı ile ilişkisi farklı başlıklar altında irdelenmektedir.

### **Kardiyovasküler Sistem**

Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz bazı etkileri vardır ve bu etkiler nikotinin kendisinden ve tütünün yanma ürünü olan karbon monoksitten kaynaklanır. Sürekli alınan nikotin kalbin iş yükünü artırırken karbon monoksit kanın dokulara oksijen taşıma kapasitesini düşürür. Sonuç olarak kalp kanı tüm vücuda pompalayan önemli bir organdır ve kendisi tüm dokuların gereksinim duyduğu oksijenin en önemli tedarik edicisidir. Tütün dumanının doğrudan akciğerler aracılığı ile inhale edilmesi akciğerlerin oksijeni absorbe etme kapasitesinde düşüşe neden olur ve kalp vücudun ihtiyacı olan oksijeni sağlamak için akciğerlere daha fazla kan pompalamaya çalışır. Bu kalbin normalden daha fazla çalışması ve yorulması anlamına gelir. Ayrıca günlük içilen sigara miktarı ile ateroskleroz arasında da bir ilişki vardır. Ateroskleroz kan damarları içinde kanın sağlıklı ve yeterince hızlı bir şekilde akmasına engel olan plak veya tortuların oluşmasıdır. Oluşan plak veya tortular zamanla damarlarda kan akımının tamamen durmasına neden olabilir. Böyle bir durumda kalbe kan taşıyan önemli



damarlarda tıkanmaya bağlı olarak kan akımında yavaşlama veya durma kalp kasının nekroze olmasına ve kalp krizlerine neden olur. Kan damarlarında akımın yavaşlaması kanın damar çeperine yaptığı basıncı dolayısı ile kan basıncını da artırarak kalbin iş yükünün daha fazla artmasına neden olur. Damarlarda tıkanmayı kolaylaştıran etkenlerden biri de kanda yüksek kolesterol düzeyleridir. Esansiyel hipertansiyonu olan ve kolesterolü yüksek kişilerde sigara içme kısa sürede tıkanmaya ve ani ölümlere neden olabilir. Esansiyel hipertansiyonu olmayan ve kolesterolü normal olan kişilerde bile sigara içme kalp krizi riskini iki misli artırmaktadır (McKim, 2000).

### Akciğer Hastalıkları

Tütünün yanması sonucu oluşan kül ve katran inhale edilen duman yoluyla akciğerlerin iç yüzeyindeki membranlarda birikir. Akciğerlere gelen önemsiz miktar ve boyuttaki yabancı ve zararlı nesneleri silia denilen küçük kılları vasıtasıyla temizler. Toz ve benzeri yabancı nesneler ayrıca öksürük yolu ile de dışarı atılmaya çalışılır. Öksürük dışında akciğerlerin dışarıdan gelen yabancı nesnelere karşı bir diğer önemli savunma silahı fagositozdur. Oluşan fagositler yabancı partiküllere saldırır ve onları akciğerlerde parçalayarak zararsız hale getirir. Sigara içme hem siliaların faaliyetini hem de fagositozu azaltır, böylece akciğerler hem dışarıdan gelen zararlı etkenlere hem de bakteri ve virüs enfeksiyonlarına karşı daha savunmasız hale gelir. Sonuç olarak sigara içenler bronşit, amfizem ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi ciddi akciğer hastalıklarına daha yatkındırlar (McKim, 2000; Kayaalp ve Uzbay, 2009).

### Kanser

Tütün kullanma ve kanser arasında nedensel bir ilişki vardır. Sigara içmenin ağız, akciğer ve mesane kanseri riskini önemli ölçüde artırdığına işaret eden birçok bilimsel veri yayınlanmıştır. Akciğer kanserlerindeki artış ile sigara içme arasındaki ilişki oldukça nettir. Öte yandan sigara içenlerde içmeyenlere göre ağız ve farenks kanserleri de 2-6 misli daha yüksek sıklıkta görülmektedir (Rothman ve Keller, 1972). Tütün içinde yer alan veya tütünün yanması sonucu ortaya çıkan ve normal DNA oluşumunu bozan bir çok ürün kanser riskindeki bu artışlardan sorumlu olabilir. Sigara içmenin bırakılması ile kansere yakalanma risklerinde önemli ölçüde azalma görülmektedir (McKim, 2000). Bu noktada sigara bıraktırma programları ve sigara bağımlılığının tedavi edilmesi halk sağlığı bakımından oldukça büyük bir öneme sahiptir.

### Üreme

İnertilite ile sigara içme sıklığı arasında bir bağlantı söz konusudur. İnertilite sıklığı günde 20'den fazla sigara içen kadınlarda sigara içmeyenlere göre yaklaşık 3 misli daha yüksek bulunmuştur. Bu etki reversibldir ve sigaranın bırakılması ile risk azalmaktadır (Baird, 1992).

Sigara bağımlısı olan ve gebelikleri süresince de sigara içmeye devam eden annelerden doğan bebekler 150-200 g daha düşük ağırlıkla dünyaya gelmektedir (Uzbay ve Üstel, 1987; Steyn ve ark., 2006; Stone ve ark., 2014). Düşük doğum ağırlığı ile içilen sigara miktarı arasında da bir bağlantı söz konusudur. Ne kadar çok sigara içilirse yenidoğan ağırlığı o ölçüde daha fazla azalmaktadır. Düşük doğum ağırlığına sigara içmeye bağlı olarak annenin kanda oksijen taşıma kapasitesinin azalması

ve bebeği yeterince destekleyememesi neden olabilir (Russell ve ark., 1968; McKim, 2000). Ayrıca gebelik boyunca sigara içenlerde spontan düşükler ve yenidoğan hastalıkları ve ölümleri de daha sık görülmektedir (Kramer, 1987).

Tütün bağımlısı olan ve gebelik dönemlerinde de sigara içmeyi sürdüren annelerden doğan çocuklar okul çağına daha düşük akademik başarı sergilemektedirler. Bu çocuklar daha geç okuma yazma öğrenmekte ve bu çocuklarda DEHB görülme riski artmaktadır (Naeye ve Peters, 1984; Uzbay ve Üstel, 1987). Gebelik döneminde sigara içmenin tamamen bırakılması ile yenidoğan ölümlerinin en azından %10 oranında azaltılabileceği öngörülmektedir (Haglund ve Cnatingius, 1990).

### **Diğer**

Nikotin, 2. Dünya Savaşı'na kadar olan dönemde insektisit olarak da kullanılmıştır. İkinci Dünya Savaşından sonra dünya çapında bu amaçla 2.500 tondan fazla nikotin kullanılmıştır. 1980'lerden itibaren kullanımı terk edilerek 200 tonun altına düşmüştür. Bunun nedeni daha ucuz ve memelilere daha az zararlı olan başka böcek ilaçlarının bulunmasıdır (Ujvary, 1999). Bununla beraber, nikotin günümüzde insektisit olarak veya başka bir amaçla tarımda kullanılması yasaktır.

## **NIKOTİN BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ**

Nikotin bağımlılığı tedavisi en güç bağımlılık tiplerinden biridir. Özellikle ülkemizde sigara bağımlılığına halk arasında psikolojik bir bağımlılık türü olarak yaklaşılmakta ve irade gücü ile sigara bırakmanın kolaylıkla mümkün olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde sigara kullanım yaşının giderek düşmesi ve kullanım sıklığının artması ile bu yanlış inanışlar arasında ne yazık ki bir bağlantı söz konusudur.

Nikotin bağımlılığı çok defa ilk deneme ile başlamaktadır. Deney hayvanlarında verilen ilk nikotin dozunun etkilerinin bir ay gibi uzun sürelerle devam ettiği görülmüştür. Bir ay süre düzenli olarak sigara içenlerde sigarayı bırakmaları halinde aşerme seviyesinde sigara arayışı davranışı ortaya çıkar. Bazı kaynaklar nikotin için beyinde yaşam boyu süren bir moleküler hafıza ve buna bağlı bir ters adaptasyon oluştuğunu öne sürer (Stahl, 2008). Nikotin bağımlılığı bahse konu moleküler değişikliklerin ve adaptasyonun geri dönebilmesi için halen uygulanmakta olan 4-12 hafta arası süren tedavi periyotlarının yeterli olamayacağı açıktır.

Geçerli olan güncel hipoteze göre ödül koşullaması ile korku koşullaması birbirine çok benzemektedir ve her iki koşulanma da amigdalada meydana gelmektedir. Ödül koşullanması da korku gibi bir kere oluştuğunda amigalanın kalıcı olarak içine işlemektedir. Korkulardan kurtulmak, amigdalanın bunu unutması için beklenen pasif bir süreç değildir. Aksine yeni öğrenmenin eskiyi inhibe etmesi esasına dayanır. Yeni öğrenmenin aşerme ve madde arama davranışını giderebilmesi için aktif öğrenme ve pekiştirmeye ihtiyaç olabilir. Bunun yanında ödül devreleri içine işlemiş moleküler anılar nedeniyle bir bağımlı ister sigara isterse başka bir madde olsun, asla onu nasıl kullandığını unutmaz (Stahl, 2008). Tekrarlama riskini azaltmak için tedavilerin bir yılı aşkın süre devam etmesinin gerekliliğini gerek nikotin gerekse genel anlamda madde kullanımı tedavisi açısından tahmin etmek güç değildir. Az sayıda madde kötüye kullanım tedavisi bu şekilde yapılmaktadır ve bu ajanların uzun dönem kullanımına ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle sigara bırakma tedavilerinde sigarayı bırakma sonrası

tedavinin ne kadar süreceğine ilişkin araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Sigara bırakmada kullanılabilecek terapötik ajanlar açısından diğer önemli bir boşluk, tekrarlayan bırakma girişimlerinin ne kadar etkin olduğudur. Çok sayıda hasta bırakmayı dener ve başarılı olamaz. Tedavide buna yönelik bir strateji de geliştirilmesi gerekmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yayınladığı bir raporda sigara bağımlıları ile ilişkili bazı ilginç tespitler yapmıştır (McKim, 2000). Buna göre: Sigara içen erişkinlerin 3/4'ü kendilerini bağımlı kabul etmektedir. Sigara bağımlılarının 2/3'ü sigarayı bırakmak için harekete geçmekte ancak bunların sadece 1/10'u başarılı olmaktadır. Sigara içen her 10 kişiden 8'i keşke hiç başlamasaydım demektedir.

Pek çok kişi deneyip başarılı olamasa da, aynı şey bisiklete veya ata binmeyi öğrenme için de söylenebilir. Biniciler arasında eski bir söz vardır: Düşünce ata tekrar çık. Çünkü binici olabilmek için yedi kez attan düşmen gerekir. Belki de madde kullanıcısı açısından da durum benzerdir ve yedi kez (belki daha fazla) bırakma girişimine ihtiyaç vardır; ancak bu alandaki araştırmalar sınırlıdır (Stahl, 2008).

### **Nikotin bağımlılığının tedavisinde kullanılan yaklaşımlar**

Nikotin bağımlılığın psikofarmakolojik ajanlarca tedavisinde ilk başarılı olan nikotin kendisidir. Burada uygulama yolu sigara değil sakız, pastil, nazal sprey, inhaler ve en dikkat çekici olarak transdermal bantlardır. Bu yollarla nikotin verilmesi sigaraya kıyasla daha az nikotin seviyelerine yol açar ve daha az patlamalar yarattığı için fazla pekiştirici değildir. Bununla beraber, alternatif yollardan nikotin verilmesi sürekli olarak kararlı nikotin konsantrasyonu sağlayarak ve muhtemelen yeniden duyarlılaşan önemli sayıda nikotinik reseptörü duyarsızlaştırarak aşermeyi azaltabilir. Aşağıda tütün bağımlılığının tedavisine yönelik stratejiler kısaca değerlendirilmiştir.

### **Nikotin yerine koyma tedavisi**

Nikotin yerine koyma (replasman) tedavisi tütün bağımlılığında halen de sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir. Burada amaç nikotini tütün dışında başka yollardan vererek nikotin yoksunluk krizinin önlenmesi veya hafif geçirilmesi yolu ile sigaranın bırakılmasına yardımcı olmaktır. Bunun için vücuda yapıştırılabilen bantlar, nikotin cikleti veya nikotin nazal spreyi gibi nikotin taşıyıcı sistemler kullanılır. Nikotin yerine koyma tedavisinin ağır sigara içicilerinde sigaranın kesildiği erken dönemlerdeki şiddetli yoksunluk belirtilerinin kontrolünde oldukça etkilidir (McKim, 2000; Uzbay, 2009b).

Nikotin yerine koyma tedavisi sigara bıraktırma programlarında bırakmanın erken dönemlerinde kullanılabilecek bir yöntemdir. Ancak bağımlılığın şiddetine ve kişinin içicilik derecesine göre aylarca sürdürülebilir. Psikoterapi ve benzeri başka yöntemlerin, kişileri egzersiz ve bazı yararlı keyif alabilecekleri ve meşgul olabilecekleri hobilere yönlendirmenin de devreye girmesi kullanım süresinin ve dozunun azaltılmasına yardımcı olur.

Nikotin yerine koyma tedavisinde ciklet kullanıldığı durumlarda en önemli sorun kan nikotin seviyesinin yeterli düzeyde tutulamamasıdır. Bir bağımlının kendine özgül sayı ve sıklıkta sigara içerek sağladığı nikotin düzeyinin yarısı ancak 20-30 adet ciklet ile sağlanabilir (McKim, 2000). Bu nedenle nikotin taşıyıcı kontrollü salınım bantların tek başına veya cikletle birlikte kullanılması gerekir (Jägerström ve ark., 1993).

Ciklet ve bandın yanı sıra nikotin nazal spreyi de geliştirilmiş ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay alarak kullanıma sunulmuştur (Sutherland ve ark.,



1992). Nikotin yerine koyma tedavisinde en etkili taşıyıcı sistem nazal spreydir. Bunu kontrollü salınım bantları ve ciklet izlemektedir (Silagy ve ark., 1994).

### **Nikotinik parsiyel agonistlerle tedavi**

Nikotin bağımlılığının tedavisinde önde gelen tedavi yeni tanınan nikotinik parsiyel agonist vareniklidir. Bu ajan seçici bir alfa4-beta2 nikotinik asetilkolin reseptör agonistidir. Asetilkolin ve nikotin gibi nikotinik tam agonistler kanalı tam olarak ve sıkça açarlar. Nikotinik antagonistler ise tersine kanalı kapalı halde stabilize ederlerken reseptörü duyarsızlaştırmazlar. Nikotinik parsiyel agonist olan vareniklin nikotinik reseptörleri orta düzeyde stabilize ederken, duyarsızlaşma oluşturmaz ve kanal tam agoniste göre daha az sıklıkta, antagoniste göreyse daha fazla açık hale gelir. Vareniklin Amerika Birleşik Devletleri'nde sigara bırakma tedavisi için onaylanan ilk nikotinik parsiyel agonisttir. Doğu Avrupa'da 40 yılı aşkın süredir sigara bırakma için kullanılan bir bitki alkaloidi olan sitizin de benzer etkili bir ilaçtır. Ancak beyne vareniklin kadar geçmez ve bu durum etkinliğini biraz kısıtlamaktadır. Bu amaçla kullanılabilecek bir diğer seçici alfa4-beta 2 nikotinik parsiyel agonisti dianiklidir ve bu ilaç üzerinde klinik denemeler halen sürmektedir.

Ödül devreleri içerisinde vareniklinin en önemli etki yeri özellikle mezolimbik dopamin nöronlarında bulunan alfa4-beta2 bölgesidir. Tam agonist olan asetilkolin kısa etkilidir; çünkü asetilkolinesteraz enzimi ile her zaman süratle yıkılabilmektedir. Asetilkolinin VTA'daki dopamin nöronları üzerine kısa etkili olması, nükleus akumbensde kısa pulsasyonlar ve küçük patlamalar halinde dopamin salıverilmesine yol açmaktadır. VTA'daki dopamin nöronlarında lokalize olmuş alfa4-beta2 reseptörlerine nikotin bağlandığında ise anormal düzeyde uzamış ve nikotinik reseptör duyarsızlaşmasına dek süren aksiyon potansiyelleri oluşur. Nikotin uzun etkilidir çünkü asetilkolinesteraz tarafından yıkılmaz. Uzamış aksiyon potansiyeli patlamaları suprafizyolojik düzeyde dopaminin nükleus akumbensden salıverilmesini ve sonucunda keyif duyumsamanın ortaya çıkmasını sağlar. Duyumsanan keyif nikotinik reseptörler duyarsızlaşana dek sürer ve yeniden duyarlılaşma başlarken aşerme düzeyinde bir nikotin (veya sigara) arama davranışı oluşturur.

Bir kişi sigara içtiğinde, her nefeste arteriyel ve beyin nikotin seviyeleri yükselir ve iki nefes arasında seviye düşer. Tek bir sigara içmeyi takiben, nikotin seviyeleri reseptörleri duyarsızlaşmış halde tutmak için yeterli düzeydedir ancak zamanla nikotin seviyesi düştükçe, nikotinik reseptörler yeniden duyarlılaşmaya başlar ve aşermeyi oluşturur. Öfori oluşturmadan aşermeyi tedavi edebilmek için bir yaklaşım nikotini transdermal yolla vererek kararlı nikotin seviyeleri oluşturmaktır. En azından bazı nikotinik reseptörleri duyarsızlaştırarak aşermenin şiddeti azaltılır. Bu ve benzer yaklaşımlar olan nikotin cikleti, nikotin inhaleleri gibi uygulamalardaki problem genellikle VTA reseptörlerindeki nikotin seviyesinin aşermeyi azaltmada tatmin edici düzeylere ulaşamamasıdır.

Bu durum aşermenin giderilebilmesi için dürtüsel sigara içimine yol açar. Alternatif nikotin verilme yoluna karşın sigara içerek keyif almak ve aşermeyi tamamen ortadan kaldırmak amaca ters bir uygulama olacaktır. Yoksunluk durumunda ise kişi önce yoksunluktadır daha sonra vareniklin ile tüm nikotinik reseptörleri par-

siyel olarak aktive edildiğinde aşermeye transdermal nikotine kıyasla daha fazla azalma elde edilir. Bunun yanı sıra aynı kişiye sigara içimi sırasında vareniklin verildiğinde nikotin artık ödüllendirici değildir çünkü alfa4-beta2 reseptörleri parsiyel reseptör aktivitesi gösteren ajan tarafından işgal edilmiştir. Bu nedenle vareniklin gibi nikotinik parsiyel agonistleri kullananlar ilaç aldıktan sonra sigara içme gereksinimi duymazlar. Bu kişiler sigara içerlerse sigara içmenin kendileri için keyif verici olmadığını hissederler. Genellikle zamanla kişilerin içme dürtüsü geçer ve ilaç almayı sürdürdükçe de sigara içmeye deymeyeceğini düşünürler.

Nikotinik parsiyel agonistler ile tedavi sigara bırakmada ne derece işe yarar? Burada iyi haber vareniklinin 1 ay, 6 ay ve 1 yıllık başarı oranlarının plaseboya göre 3-4 misli daha yüksek olmasıdır. Kötü haber ise bu değerlere rağmen bir yılın sonunda bağımlıların sadece %10'unun sigarayı bırakabilmesidir (Stahl, 2008). Pek çok hasta için vareniklin sadece 12 hafta süre ile reçete edilebilmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi bu süre maksimum etki için çok kısa bir zaman olabilir.

### **Dopamin noradrenalin gerilim inhibitörleri (NDRI) ile tedavi**

Sigara bıraktırmada başka bir tedavi yaklaşımı ise bir NDRI olan bupropion ile yoksunlukta oluşan aşermeyi azaltmaktır. Amaç nikotin yoksunluğunda, nükleus akumbensde lokalize olmuş ve şiddetle nikotin arzulan postsinaptik D2 reseptörlerine biraz olsun dopamin sağlamaktır. Kişi sigara içerken nikotinin VTA'daki alfa4-beta2 reseptörlerine bağlanması ile keyif verici dopamin salıverilir. Sigara bırakma sırasında akumbensden salıverilen dopaminin yokluğunda yeniden duyarlaraşan nikotinik reseptörler dopamin istemekte ve bu da şiddetli nikotin arayışına neden olmaktadır. NDRI bupropion verildiğinde bir miktar dopamin akumbensden salıverilir ve bu arayışı bir parça da olsa hafifletir (Stahl, 2008). Bupropionun etkisini açıklayabilecek başka bir olası mekanizma, metabolitlerinden birinin alfa4-beta2 nikotinik reseptör antagonisti olmasıdır.

Bupropion ile sigara bıraktırmada başarı yüzdesi vareniklinin yarısı kadardır. Nikotinin transdermal bantlar gibi alternatif yollarla verilmesi sigara bıraktırmada bupropiona benzer veya daha az başarı sağlar. Bupropion cinsel istek ve motivasyonu artırıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle bupropion kullananlarda cinsel aktivitede sıradışı artışlar söz konusu olabilir. Özellikle dürtüselliliği ve cinsel motivasyonu yüksek ergen ve gençlerde sigara bıraktırma amaçlı bupropion kullanımı aşırı cinsel istek ve ilişki kurma dürtüsü ile sorunlara neden olabilir.

### **Nikotin bağımlılığına karşı aşı**

Nikotin bağımlılığının önelenmesi veya kontrol edilebilmesi için aşı çalışmaları da yapılmış (NicYAX, TA-NIC ve CYT002-NicQb) ve gerek deney hayvanlarında (Pentel ve ark., 2000), gerekse klinikte (Hatsukami ve ark., 2005) başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Aşı ile ilişkili olarak insanlarda Faz II çalışmalarına kadar gelinmiştir (Uzbay, 2009b).

### **Kannabinoid CB1 reseptör antagonistlerinin kullanılması**

Beyin endokannabinoid sisteminin nikotin, opiyatlar, alkol ve kokainin öforizan ve pozitif pekiştirici etkilerinden sorumlu olduğu hipotezinden (Maldonado ve ark., 2006; Onaivi, 2008) yola çıkılarak kannabinoid antagonistlerinin tütün gibi bazı bağımlılık

tiplerinin tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Kannabinoid CB1 reseptör antagonist rimonabant bu amaçla çeşitli bağımlılık türleri ile ilişki deneysel çalışmalarda denenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Carai ve ark., 2005). Bununla beraber, rimonabant klinik kullanımında bazı önemli yan etkileri nedeni ile tartışma konusu olmuştur. Özellikle intihar riskini artırması bu ilacın daha ileri çalışmalarda denenmesinde önemli bir sorun oluşturmıştır (Moreira ve Crippa, 2009; Le Foll ve ark., 2009). Bugün için rimonabantın kullanım güvenliği halen tartışmalı durumunu korurken endokannabinoid sistem üzerinden daha emniyetli yeni ilaç geliştirme çabaları devam etmektedir. Bununla beraber ilaç endüstrisinin Sanofi-Aventis, Merck, Pfizer ve Solvay gibi önemli firmaları özellikle rimonabant üzerindeki klinik çalışmaları durdurmuşlardır.

### **Diğer farmakolojik yaklaşımlar**

MAO-B inhibitörü selejilin, MAO-A inhibitörü moklobemid, opiyat antagonist naltrekson, alfa2 agonist klonidin, serotonin 1A parsiyel agonisti buspiron ve bazı trisiklik antidepresanlar da sigara bırakma tedavisinde kullanılabilmekle birlikte sonuçlar pek etkileyici değildir.

Nikotin bağımlılığı tedavisinde yeni yaklaşımlardan bazıları dopamin D3 parsiyel reseptör agonistleri (RGH188, BP987) veya antagonistleri (NGB2904, SB277011A, ST198) ve yeni MAO-B inhibitörü EVT302'nin kullanılmasıdır.

### **Elektronik sigara kullanımı**

Elektronik sigara ya da e-sigara aslında yerine koyma tedavisi içinde değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Ancak sağlık ve güvenli kullanım bakımından çok tartışılan bir ürün olması, bazı ülkelerde kullanımı serbest iken bazılarında kullanımına izin verilmemesi, bazı ülkelerde ise konumunun belirsiz olması ve giderek yaygınlaşması nedeni ile burada ayrı bir başlık altında ve kapsamlı olarak ele alınmıştır. Her ne kadar bu bölüm nikotin bağımlılığının tedavisi başlığında ele alınmış ise de bazı veriler bunun nikotin bağımlılığının yeni bir versiyonu olabileceği izlenimini vermektedir.

### **E-sigara nedir?**

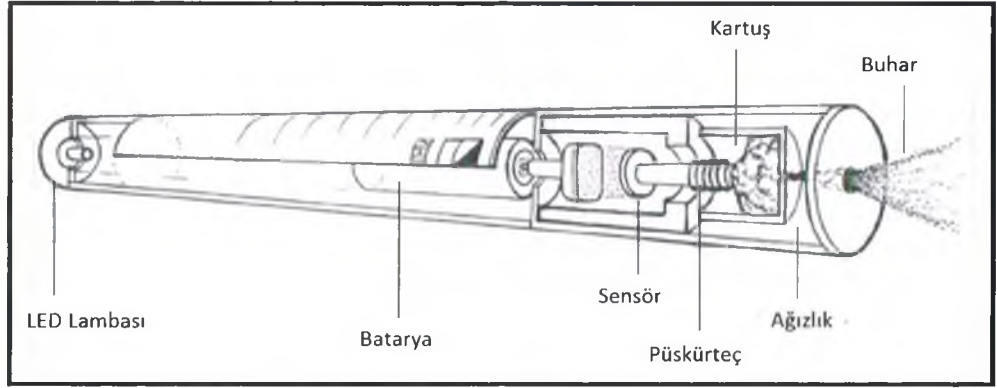
E-sigara sigara bıraktırmadaki rolünün yanı sıra yeterince güvenli olup olmadığı halen tartışılmakta olan, kullanıcıya taşıyıcı aerosol bir sistem içinde nikotin sunan elektronik bir alettir. Şekil 26 ve Resim 12'de de ayrıntılı biçimde görüleceği gibi batarya, püskürteç ve nikotin içeren bir kartuş olmak üzere üç bölümden oluşur. Batarya sistemi çalıştırmak için gerekli enerjiyi sağlar. Bunların pille çalışanları olduğu gibi şarj edilebilen türleri de vardır. Şarj edilen türler daha çok tercih edilir ve daha pahalıdır. Kartuş içinde nikotin ve nikotini buhar içinde taşımaya yardımcı olmak üzere propilen glikol ve su ile seyreltilmiş gliserol gibi taşıyıcılar bulunur.

Kartuş içindeki nikotin miktarı değişebilir. Bazı markalarda üreticiler nikotin miktarı hakkında herhangi bir bilgi vermemektedir. Bu nokta e-sigaranın sağlık bakımından güvenilirliğini azaltan bir durumdur ve bu tip ürünler tercih edilmemelidir. Bazı e-sigara üreticileri taşıyıcı sıvıyı çeşitli meyve ekstereleri, vanilya, nane, kahve ve çikolata gibi aromatik ürünlerle kokusu ve tadı hoş bir hale getirmektedir. Bu da elektronik sigaraların çocuklar ve gençler için daha cazip hale gelmesine neden olabilmektedir. Kullanıcı e-sigarasından aynı sigarada olduğu gibi bir nefes çektiğinde sensör hava akımını algılar ve kartuştaki sıvıyı buhar haline getirecek



şekilde ısıtır. Bu sigaralar 40-65 °C arası değişen ısıtma kapasitesine sahiptir. Isı arttıkça nikotin içeren buharın oluşumu hızlanır. Oluşan nikotin içeren buhar ya da duman kullanıcı tarafından aynı sigara içiminde olduğu gibi inhale edilir ve daha sonra ortama geri üflenir. Bu esnada aletin uç kısmında bulunan LED lambası sanki sigara yanıyormuş gibi yanar ve inhalasyon sonrası söner. Algılama, ısıtma ve lambayı yakıp söndürme için gerekli enerji bataryadan sağlanır. Üreticisine göre değişmek üzere tek bir kartuş 10-250 nefes arasında değişen nikotin içeriği sağlar. Bu 5-30 arası sigaraya denk gelir (Knorst ve ark., 2014).

İlk üretilen elektronik sigaralarda ışık sanki sigara içiliyormuş hissi verecek şekilde kırmızı iken daha sonra üretilenlerde mavi gibi sigarayı çağdırtmayan renkler



Şekil 26. Elektronik sigara şeması (Knorst ve ark., 2014).



Resim 12. Elektronik sigara ve ekipmanları (Farsalinos ve ark., 2014a).

kullanılmıştır. Bazı yeni jenerasyon ürünlerde ise LED lambası hiç kullanılmamaktadır. Renk değişikliği veya LED lambası olmaması kullanıcının çevresel tepkiyi azaltması ve sosyal ortamlarda ürünü daha rahat kullanabilmesi ile ilişkili olabilir.

İkinci ve üçüncü jenerasyon e-sigara daha modern ve ilginç tasarımlarla üretilmiştir. Bunların içinde dolmakalem, anahtarlık ve USB taşıyıcı şeklinde olanlar da vardır. Yeni üretilenlerin bazıları daha güçlü bataryaya ve daha kapasiteli kartuşlara sahiptir. Ancak bunlar daha uzun süreli ve daha fazla nikotin verdiğinden sigara bıraktırmadaki etkileri tartışmalıdır ve kullanıcılarda sigara bağımlılığının yerine geçebilecek daha güçlü bir nikotin bağımlılığı yapma riskleri bulunmaktadır (Farsalinos ve ark., 2014b).

### **Toplumda e-sigara kullanım sıklığı**

Son yıllarda kullanımı giderek artmaktadır. Hatta dünyada buhar veya duman inhale eden anlamında yorumlayabileceğimiz "vaper"ler denilen bir e-sigara kullanıcıları grubu da nikotin kültürüne girmiştir (Knorst ve ark., 2014). Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 bin erişkinde gerçekleştirilen bir anketin sonuçlarına göre e-sigaranın toplumda bilinirliğinin 2009-2010 yılları arasında iki misli arttığı gözlenmiştir. E-sigaradan haberdar olanların oranı 2009 yılında %16.4 iken 2010 yılında % 32.2'ye yükselmiştir. Aynı dönemde e-sigara kullanıcı oranı ise neredeyse 4 misli artmıştır. Ankete göre 2009 yılında %0.6 olan e-sigara kullanıcısı 2010 yılında % 2.7'ye yükselmiştir (Regan ve ark., 2013). İngiltere'de de 2010 yılında %2.7 olan e-sigara kullanıcısı oranı 2012 yılında %6.7'ye yükselmiştir (Dockrell ve ark., 2013). Kullanım oranlarının Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere gibi kullanımı serbest olan ülkelerde Kanada ve Avustralya gibi kullanımı yasaklamış olan ülkelere göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Knorst ve ark., 2014). Ülkemizdeki kullanım oranları hakkında geçerli bir bilgiye sahip değiliz. Türkiye Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere gibi bu ürünün serbestçe pazarlandığı ülkelere göre biridir. Ancak yasak olup olmadığı konusu da belirsizdir. Kullanıcılar ürünü genellikle internet yoluyla öğrenmekte ve başka ülkelere internet yolu ile satın almaktadır. Bazı yerlerde satışı da yapılmaktadır. İster internet yolu ile ister satış yolu ile alınsın alınan ürünün herhangi bir onayı veya sağlık garantisi yoktur. Kullanıcılardan bilinçli olanlar genellikle bu konudaki literatürü okuyarak, bilinçsiz olanlar ise kulaktan dolma yaklaşım ve bilgilerle ürünü kullanmaktadırlar.

Konun başka bir boyutu da küresel şirketlerin, hatta bazı önemli sigara üreticilerinin e-sigaranın ekonomik değerinin giderek daha çok farkına varmasıdır. Bu durum e-sigaranın giderek normal sigaranın yerini alması ve nikotin bağımlılığının tütünden arınırken farklı bir boyut kazanmasına neden olabilir. Ekonomistler 2017 yılına kadar e-sigaradaki global pazarın 10 milyar Amerikan Doları'na ulaşacağını kestirmektedir (Pisinger ve Døssing, 2014). Bu oldukça yüksek ve ürkütücü bir rakamdır. Bu kadar büyük bir paranın döndüğü alan denetimsiz bırakılırsa her türlü kötüye kullanıma açık hale gelecektir ve toplum sağlığı bakımından da yeni bir soruna yol açma potansiyeli vardır.

### **E-sigaranın kullanım güvenliği ve insan sağlığı üzerine etkileri**

E-sigaranın kullanım güvenliği ve insan sağlığı üzerine etkileri halen tartışmalı bir konudur. Bu ürün sonuçta nikotin içermektedir ve bir bakış açısı ile aynı nikotin sakı-

zı veya nikotin bandı gibi bir yerine koyma (replasman) tedavisi yaklaşımıdır. Nikotin bağımlılığının tedavisi içinde değerlendirilecekse yerine koyma tedavileri içinde tartışılabilir. Bunun diğer yerine koyma tedavilerinden en önemli farkı aynı sigarada olduğu gibi nikotin taşıyan dumanın akciğerlere ulaşması ve buradan oldukça hızlı absorbe edilmesi ve kana karışmasıdır. Bu nedenle diğer yerine koyma yaklaşımlarına göre sigaranın bırakılmasını izleyen dönemde ortaya çıkan yoksunluk belirtilerinin kontrolünde çok daha etkilidir. Alınan nikotinin miktarına bağlı olarak e-sigara kullanıcıları neredeyse hiç yoksunluk problemi yaşamazlar. Öte yandan normal sigaranın ana elemanını oluşturan, tütünün yanma ürünlerinin, özellikle solunum ve dolaşım üzerine zararlı etkileri ile kullanıcıların yaşam kalitesini düşüren diğer yan etkiler e-sigarada gözlenmez. Hatta e-sigara kullanıcıları tam tersine gerek solunum gerekse dolaşım sistemlerinin e-sigaraya geçtikten sonra hissedilir şekilde düzeldiğini beyan etmektedirler. Ayrıca tütünün yanma ürünlerinin oluşturduğu akciğer kanseri ve kalp-damar problemleri riskinin e-sigara ile oldukça düştüğü düşünülmektedir. Bu durum e-sigaranın giderek yaygınlaşmasının en önemli nedenlerinden biridir.

Kullanım güvenliği noktasında iki sorunun aydınlatılması gerekmektedir: Bunlardan ilki akciğerlere gitmeye devam eden nikotinin en azından propilen glikol ve gliserol gibi bazen çeşitli aromatik ürünlerle de kokulandırılan veya tatlandırılan taşıyıcıların akciğerler veya kalp-damar sistemi üzerinde herhangi bir zararlı etkiye sahip olup olmadığı, diğeri ise, tütün ve tütün ürünlerinin kullanımında esas bağımlılık yapan etkenin nikotin olduğu dikkate alındığında, e-sigaranın normal sigaranın yerine geçen yeni bir nikotin kullanım türü olup olmayacağıdır.

Bu kitapta da bahsedildiği gibi tarihte de buna benzer birçok olay söz konudur. Burada sadece çarpıcı bir örneği hatırlatmakla yetinelim. Sentetik bir opiyat olan eroïn sentezlendikten sonra ilk önceleri yaygın bir biçimde morfin bağımlılığının kontrolü için kullanılmıştır. Gerçekten de eroïn morfin bağımlılarını morfenden kurtarmıştır. Zamanla ortaya çıkan bilimsel gerçek eroïnin aslında morfin bağımlılarına bir yerine geçme tedavisi sağladığı, kendisinin morfenden çok daha hızlı ve etkili bağımlılık oluşturduğudur. Dolayısı ile morfin bağımlıları yaşamlarına eroïn bağımlısı olarak devam etmişlerdir. Gerçi e-sigara için farklı bir nikotin türevinden bahsedemeyiz. Burada sadece nikotinin doğrudan tütünün yakılması yerine farklı bir yolla kullanımı söz konusudur. Temel sorun bağımlılık etkeninin daha kolay ve etkili bir yoldan alınmaya devam edilmesidir. Akciğerler ve kalp-damar sistemi üzerine olumsuz etkilerin daha az olup olmadığı ise mutlaka bilimsel yaklaşım ve verilerle yanıtlanması gereken bir sorudur.

Kullanım güvenliği ile ilişkili riskli durumlardan ilki kartuşların içerdiği nikotin miktarları ile ilişkilidir. Piyasada mevcut ürünleri pazarlayan üreticilerin bildirdiğine göre kartuşların nikotin içeriği 6-24 mg arasında değişmektedir. Ancak bazı denetim veya başvuruya bağlı değerlendirmelerde 100 mg gibi oldukça yüksek miktarlarda nikotin içeren kartuşlara rastlanmıştır. Bu durum yukarıda ayrıntılı şekilde sunduğumuz nikotinin güçlü toksik etkilerine hatta zehirlenmeye yol açabilecek bir miktardır. Nikotinin doğrudan bir taşıyıcı sistem üzerinden inhale edilmesi, kartuş içindeki sıvının merak veya kazaen içilmesi ya da sıvının deri ile temas etmesi gebe veya emziren kadınlar, çocuklar, kalp hastaları ve yaşlılar gibi duyarlı bireylerde ciddi sorunlar oluşturabilir. Nikotinin vücut ağırlığının kg'ı başına 0.5-1 mg'lık dozlarının letal



(öldürücü) olabileceği göz önüne alındığında kontrolsüz bir şekilde yüksek nikotin içeriğine sahip kartuşlar oldukça tehlikeli olabilir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü yüksek nikotin içeriğine sahip olsun olmasın tüm e-sigara kartuşlarının çocuklar ve riskli gruplardan uzak tutulmasını önermektedir (Knorst ve ark., 2014).

E-sigara kartuşları içindeki propilen glikol gibi taşıyıcı sistemler veya diğer koku ve tat vericiler de sağlık açısından çeşitli sorunlar oluşturma potansiyeline sahiptir. Bununla beraber, propilen glikolün bu tarz kullanımının insan sağlığı üzerine etkilerini inceleyen çalışma sayısı ve bu konu ile ilişkili veri oldukça azdır. İsveçteki Uppsala Üniversitesi'nden Wieslander ve grubunun yayınladığı bir çalışma e-sigara benzer şekilde inhale edilen propilen glikol buharının gözde ve üst solunum yollarında tahrişe neden olduğu, öksürük ve hava yollarında kasılmaya bağlı solunum güçlükleri oluşturduğuna işaret etmiştir (Wieslander ve ark., 2001).

Bazı e-sigaralarda dietilen glikol, formaldehid, asetaldehid ve akrolein gibi kullanıcıya zarar verebilecek tahriş edici ve toksik maddeler ile düşük konsantrasyonda da olsa kanserojen etkisi olduğu iyi bilinen nitrözaminlerin katkı malzemesi olarak kullanıldığı saptanmıştır (Knorst ve ark., 2014). Bazı üreticiler de kullanımı kolaylaştırmak için çeşitli tat ve koku vericileri de sisteme eklemektedir. Bunların çoğu gıda sanayiinde de kullanılan rutin tatlandırıcılardır. Ancak bunların inhalasyon yolu ile alınmalarının güvenliği ile ilişkili herhangi bir bilgi yoktur. Öte yandan, özellikle internet yolu ile temin edilen fiyatı daha ucuz ve üreticisi paravan veya sahte olabilen ürünlere tatlandırıcı diye katılan elemanların kullanıcıya ciddi zararlar vermesi olasılığı vardır. Sinamon gibi bazı tatlandırıcıların insan embriyonik kök hücrelerinde ve fare nöronal kök hücrelerinde oldukça yüksek toksik etkileri saptanmıştır (Bahl ve ark., 2012). Ayrıca bazı e-sigara ürünlerinde bulunan kalayın insan pulmoner fibroblast hücrelerinde toksik olduğu görülmüştür (Williams ve ark., 2013).

2012 yılının ilk çeyreği içinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA) e-sigara ile ilişkili bazı önemli yan etki veya ters (advers) reaksiyonlara işaret eden 49 ihbar yapılmıştır. Bunların 8 tanesi ciddi pnömoni ve göğüs ağrısı, geriye kalanlar ise rahatsız edici düzeyde baş ağrısı ve öksürük şikayetleri bildiren e-sigara kullanıcıları idi (Chen, 2013). Ayrıca e-sigara kullanıcılarında kullanımı izleyen 2-3 saat içinde akut şekilde ortaya çıkan baş ağrısı, ağız ve gırtlakta tahriş, salivasyon (aşırı tükürük salgısı), terleme, güçsüzlük, palpasyon (kalp atım sayısındaki artışa bağlı olarak kalbi rahatsız edici şekilde hissetme), bulantı, kusma ve ishal gibi belirtiler de bildirilmiştir (Dawkins ve Corcoran, 2014). Bazı kullanıcılarda da tansiyonda ve oksijen saturasyonunda artış olduğu gözlenmiştir (Pisinger ve Døssing, 2014). Bu durum nikotine duyarlılık farklılıkları ile ilişkili olabilir. Altı ay ile 2 yıl arası bazı izleme çalışmalarında ise e-sigara kullanıcılarında öksürük, baş ağrısı, ağız ve boğaz tahrişi dışında önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Bu yan etkiler genellikle kullanımın başlangıcında ortaya çıkmış, çoğu kişide zaman içinde ya hafiflemiş ya da tamamen geçmiştir (Polosa ve ark., 2011; Caponnetto ve ark., 2013a,b; Polosa ve ark., 2014). Sonuç olarak, e-sigara kullanımının sağlık üzerine çok ciddi sayılabilecek ve kullanımını doğrudan yasaklayabilecek şiddette yan tesirleri olduğu henüz net olarak ortaya konamamıştır. Ancak bu ürünün çok masum veya güvenli olduğu anlamına gelmemelidir.

Günümüz itibarı ile e-sigara Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve Avrupa Birliği ülkelerinde sigara bıraktırma tedavilerinde yardımcı ürün olarak kullanılmak-

tadır. Avustralya, Kanada, Singapur ve Brezilya sağlık güvenliği bakımından yeterli ve tatminkar bilimsel bilgi olmadığı gerekçesi ile e-sigarayı yasaklamışlardır. Ülkemizde de 5727 sayılı Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanunda Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun'un "Diğer Koruyucu Önlemler" başlığını alan 4. maddesinde diğer koruyucu önlemler 14 bent halinde sıralanmıştır. Bunun 11. Bendi "Tütün ürünleri, yetkili satıcı olan yerlerin dışında; otomatik makinelerle, telefon, televizyon ve internet gibi elektronik ortamlarla satılamaz ve satış amacıyla kargo yoluyla taşınmaz" ifadesini içermektedir. Buna göre, e-sigaranın ülkemizde satışı ve kargo yoluyla iletilmesi yasaktır. Ancak birçok yasaklayan ülkede olduğu gibi ülkemizde de kullanıcılar çeşitli yollarla bu ürüne ulaşabilmektedirler.

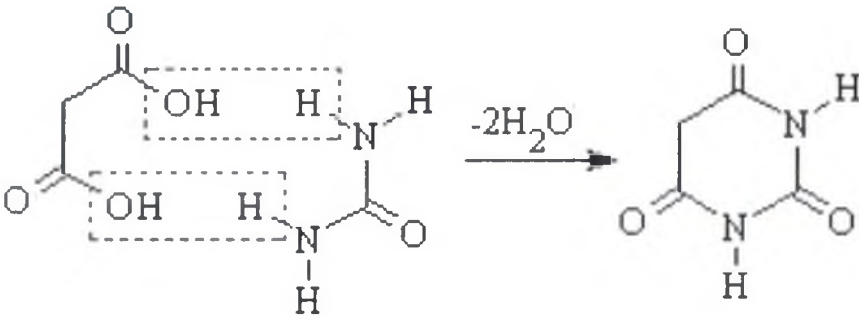
E-sigaranın diğer yerine koyma tedavilerine göre çok daha etkili olduğu, kullanıcıda ilk bırakma dönemini izleyen şiddetli yoksunluk döneminin neredeyse tamamen sıkıntısız atlatılmasını temin ettiği açıktır. E-sigaranın hem nikotin yoksunluğunu ciddi şekilde hafiflettiği, hem de tütüne özlemi etkili biçimde azalttığı bilimsel çalışmalarla da ortaya ortaya konmuştur (Adriens ve ark., 2014; Hajek ve ark., 2014; Etter, 2015). Ancak burada kullanıcıların iki temel noktaya dikkat etmesi gerekir. Bunlardan birincisi güvenilir ve içeriği bilinen bir ürün almalarıdır. Bu durumda Avrupa Birliği'nin güvenilir ülkeleri, İngiltere veya Amerika Birleşik devletleri gibi ülkelerde tedavide de kullanılan ürünlerin temin edilmesi ve internet satışı veya tezgah altı satıştan kaçınılması gerekir. Kaynağı belli ve güvenilir ürünler doğal olarak daha pahalıdır. Özellikle Çin malı e-sigaralar ucuz olmakla beraber, çok güvenilir olmayabilir. Dikkat edilmesi gereken ikinci bir nokta da bunların bir sigara bırakma programı çerçevesinde ve hekim kontrolünde kullanılmasıdır. Aksi takdirde "vaper" olmak (yani sigarayı bırakıp e-sigara bağımlısı olmak) işten bile değildir. Nitekim yakın tarihlerde Danimarkalı bilim insanları tarafından yayınlanan bir makalede de bu duruma vurgu yapılmış, e-sigaranın denetimsiz ve bilinçli olmayan bir şekilde kullanımının özellikle gençlere sigaradan daha az olsa da zarar verebileceğinin ve daha kötüsü tütün bağımlılığının yerini e-sigara bağımlılığının alabileceğinin altı çizilmiştir (Pisinger ve Døssing, 2014). Bir diğer endişe de e-sigara formatında tütün ürünleri yerine kannabis veya bonzai gibi başka ürünlerin tüketilmesi riskidir. Bu konuda Cenevre Üniversitesi'nde yapılan henüz yayınlanmış bir çalışma (Etter, 2015) e-sigara şeklinin kannabis kullanıcıları için pek cazip bir yol olmadığını ortaya koymuş ise de bu konuda yine de dikkatli olmakta yarar vardır.

Ülkemizdeki yasak ve özellikle internetin gıda takviyesi kisvesi altında çeşitli ürünlerin temini için etkili bir yol olması kullanıcıların internet yoluyla veya tezgah altı illegal satış vasıtasıyla sağlığa zararlı içeriğe sahip e-sigara edinme ve bundan zarar görme riskini artırmaktadır. Bu durum ürünün bir ilaç yaklaşımı ile hekim kontrolünde ve eczane gibi denetimli yerlerden ve sağlık profesyonellerinin gözetiminde temin edilmesini de engellemektedir. Ülkemizde e-sigara kullanımı konusunda daha net ve halk sağlığını koruyucu yeni bir yasal düzenlemeye ihtiyaç vardır.

## SEDATİF-HİPNOTİKLER VE BAĞIMLILIĞI

Barbitüratlar ve benzodiazepinler sedatif-hipnotik ilaçlar sınıfının en önemli iki grubunu oluştururlar. Bu ilaçlara eskiden trankilizanlar da denirdi. Trankilizan veya anksiyolitik terimi ajitasyon ve anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçlara atfedilmektedir. Sedatif-hipnotik terimi aslında uyumaya yardımcı olan veya uyutucu ilaçlar için kullanılmaktadır. Gerçekten de gerek barbitüratlar gerekse benzodiazepinlerin iki temel farmakolojik etkisi söz konusudur. Bunlar sedasyon oluşturma (sedatif) ve uykuyu başlatıcı (hipnotik) etkilerdir. Her iki ilaç grubu da bu iki temel farmakolojik etkileri çerçevesinde kontrollü olarak reçetelenirler.

Barbitüratlar ve benzodiazepinler alkollerin ve genel olarak depresanlar veya genel anestezipler olarak adlandırılan başka maddelerin bazı özelliklerine de sahiptirler. Bununla beraber alkoller, depresanlar ve genel anestezipler nöron membranını etkileyerek bazı etkilerini oluştururken barbitürat ve benzodiazepinler bazı özgül reseptörlere bağlanıp inhibitör nörotransmitter GABA'nın fonksiyonunu değiştirerek etkilerini ortaya çıkarırlar.



**Şekil 27.** Malonik asid ve üreden barbitüreat sentezi (Lopez-Munoz ve ark., 2005'den alınmıştır).



**Resim 13.** Adolf von Baeyer (sol), Josef von Mering (orta) ve Hermann Emil Fischer (sağ) (Lopez-Munoz ve ark., 2005'den alınmıştır).



## TARİHSEL GELİŞİM

### Barbitüratlar

Barbitüratlar çok uzun zamandan beri bilinen ilaçlardır. 1864 yılında, Almanya'da Nobel ödüllü kimyacı Adolf von Baeyer malonik asid ile üreyi birleştirerek malonilüre veya barbitürik asid denilen yeni bir bileşik sentezledi. Barbitürik asidin davranış üzerine herhangi bir etkisi yoktu. Bununla beraber, molekül yapısında yapılan bazı küçük modifikasyonlar ile barbitüratlar adı verilen kimyasal olarak aktif ve davranış üzerine etkili yeni bileşikler elde edildi. Almanya'da Halle Üniversite-si'nde farmakoloji eğitimi veren bir hekim olan Josef von Mering dietil-asetilüre-nin hipnotik etkilerini ilk keşfeden kişi oldu. Herman sonradan barbital adını alan 5,5-dietil-barbiturik asidi sentezledi ve okul arkadaşı olan Herman Emill Fischer ile birlikte bunun güçlü sedatif-hipnotik etkileri olduğunu gösterdi. Barbital 1882'de sentezlenen ve 1903'te ilaç olarak da kullanılmaya başlanan ilk barbitürat idi. Daha sonra kafeini de izole etmiş olan başka bir Nobel ödüllü kimyacı Hermann Emil Fischer 1912'de tedavide kullanılmaya başlanan fenobarbitali sentezledi (Resim 13, Şekil 27). (Lopez-Munoz ve ark., 2005). Fischer kafeini de izole eden bilim insanıdır ve çalışmalarından dolayı 1902 yılı Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüştür.

Gerek barbital gerekse fenobarbital sedatif ve antikonvülsan özellikleri nedeniyle oldukça kabul gördü. Her iki ilaç da o güne kadar ellerinde bu amaca yönelik olarak kloral hidrat ve bromidlerden başka seçeneği olmayan hekimler tarafından yaygın bir şekilde tedavi amaçlı olarak kullanıldı. Zaman içinde binden fazla barbitürat sentezlenirken bunların yaklaşık olarak 50 adedi tedavi amaçlı ilaca dönüşebilmiştir. Barbitüratlar 1960'lara kadar artırıttan yatak ıslatmaya kadar 77 farklı tıbbi sorunun tedavisinde kullanılmıştır (Reinisch ve Sanders, 1982; McKim, 2000). 1990'lardan itibaren benzodiazepinler birkaç özel durum hariç barbitüratların yerini aldı. Günümüzde pentobarbital antiepileptik olarak özellikle çocuklarda reçetelenmeye devam etmektedir. Ayrıca butalbitol aspirin, kafein, asetaminofen ve kodein gibi ağrı kesici olarak kullanılan preparatlarla kombine edilmektedir. Bazı çok kısa etki süreli barbitüratlar da anesteziye yardımcı olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Tüm barbitüratlar hemen hemen benzer farmakolojik etkilere sahiptir. Aralarında sadece etkinin başlama ve devam süresi bakımından bazı farklılıklar vardır. Ti-yopental ve metoheksital gibi bazı barbitüratların etkileri saniyeler içinde çok hızlı bir şekilde başlar ve bunlar çok kısa etki sürelidir. Bu nedenle anesteziye geçişi kolaylaştırmak için kullanılırlar. Bunlar paranteral yoldan verildiğinde anestezik etkileri saniyeler içinde ortaya çıkar. Sedatif ve hipnotik amaçlı kullanılan sekobarbital ve amobarbital gibi barbitüratlar ise bir saatten kısa bir süre içinde etkilerini göstermeye başlarlar. Fenobarbital ve diğer barbitüratların etkileri daha yavaş ortaya çıkar ve daha uzun sürelidir. Bu nedenle daha çok anksiyete ve epilepsi gibi daha uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren durumların tedavisinde kullanılmışlardır.

Barbitüratların birçok hastalığın semptomatik tedavisinde yaygın olarak kullanılması bunların birçok etkilerine tolerans gelişmesi ve zamanla bağımlılığa neden olmalarından dolayı giderek kısıtlanmıştır. Avrupa ve Amerika'da yatıştırıcı madde olarak sokaklarda illegal yollarla pazarlanması ve kötüye kullanılması bu ilaçların zaman içinde kontrollü reçeteye alınmasına neden olmuştur. Zamanla kötüye kul-

lanım ve ciddi fiziksel bağımlılık yapması nedeniyle barbitüratların kullanımı iyice kısıtlanmıştır. Günümüzde anesteziye yardımcı olarak kullanılan çok kısa etki süreli barbitüratlar ile epilepsi tedavisinde kullanılan fenobarbital dışında tedavi amaçlı barbitürat kullanımı yoktur.

### **Benzodiazepinler**

1930 yılında Polonya Krakow'da Leo Sternback isimli bir araştırmacı kumaş boyaların kimyası üzerinde çalışırken heptoksdiazinler olarak adlandırılan çeşitli bileşikler sentezledi. Sternback ve çalışma arkadaşları 1950 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Hoffman-La Roche laboratuvarlarında çalışmaya başlayınca kadar bu bileşikler daha fazla geliştiremedi. Bu laboratuvarlarda heptoksdiazinler üzerinde çalışmaya yeniden başladılar. Sentezledikleri ürünlerin biri hariç tümü biyolojik olarak inaktifti. Sadece Ro 5-0690 kodlu bileşikte sedatif özellikler saptadılar. Bu bileşik daha sonra klordiazepoksid olarak adlandırılarak ilk keşfedilen ve reçetelenen benzodiazepin oldu (Sternback, 1973; Greenblatt ve Shader, 1974).

1940'ların sonlarına doğru Frank Berger isimli araştırmacı mefenezini keşfetti. Mefenezin farelerde sakinleştirici bir etkiye sahipti. 1950'de mefenezinden çok daha etkili bir ilaç olan meprobamat keşfedildi. Bu ilaç sadece kaygı ve gerginliği gidermiyor kullananlarda belirgin bir iç huzuru da sağlıyordu. New Jersey'de Miltown kasabasında üretilen meprobamat Miltown adı ile üretilerek kullanıma sunuldu. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1957 yılına kadar 35 milyondan fazla meprobamat reçetesi yazıldı. İlaç bu dönemde en fazla satılan 10 ilacın içinde yer aldı. Bu ilacı daha çok kaygı içindeki ev kadınlarının kullandığı düşünülüyordu; bu nedenle halk arasında ilaca "annenin küçük yardımcısı" adı verilmişti. Gerçekte sadece kadınlarda değil erkeklerde de meprobamat kullanımı oldukça yaygındı. 1950'li yılların sonuna doğru ilacın bağımlılık yaptığı, emniyet aralığının dar olduğu ve yüksek dozlarının ölüme neden olduğu anlaşılarak kullanımından vaz geçildi (Queijo, 2011).

Meprobamat yerini 1957 yılından itibaren hekimler arasında kabul gören ve tedaviye giren benzodiazepinlere bıraktı. Özellikle kas gevşetici ve hipnotik etkileri ile ilk tedaviye giren benzodiazepin klordiazepoksid olmuştur. Benzodiazepinlerin anksiyete dışında kas gevşetici, antikonvulsan, hipnotik ve anterograd bellekte bozucu etkileri de vardır. Bu tip farmakolojik etkileri olan benzodiazepinler kas spazmları, epilepsi, uyku bozuklukları ve anesteziye yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır (Haefley, 1985).

Birçok benzodiazepin sentezlenmiş olmakla beraber dünyada bunların 40 kadarı tedaviye girebilmiştir. Bugüne kadar 8 adet benzodiazepin türevi FDA'dan anksiyete tedavisinde kullanılabilir onayı almıştır. Bunlar klordiazepoksid, diazepam, oksazepam, klorazepat, lorazepam, prazepam, alprozalam ve halazepamdır. Klordiazepoksid, diazepam, alprozalam, oksazepam ve lorazepam Türkiye'de de reçetelenmektedir. Nitrazepam, flurazepam, triazolam ve temazepam sedatif etkilerinin yanı sıra daha çok hipnotik olarak kullanılmaktadır. Klonazepam ise antikonvulsan olarak kullanılır.

İlk keşfedildiklerinde benzodiazepinler de özellikle barbitüratlara tercih edilerek ve ağrı, anksiyete, insomnia ve epilepsi başta olmak üzere birçok semptomun tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Aynı barbitüratlarda olduğu gibi benzodiazepinlerin de etkilerine tolerans gelişmesi, kötüye kullanılmaları ve fiziksel bağımlılık

yapmaları tedavide kullanılabilirliğini kısıtlamış ve 1970'li yıllardan itibaren benzo-diazepinler kontrollü reçeteye tabi tutulmuştur. Bugün bağımlılık yapmaları nedeni ile kontrollü reçete ve mutlaka hekim denetiminde kullanılabilmektedirler.

## SEDATİF-HİPNOTİKLERİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

### Veriliş Yolu ve Absorpsiyon

Hem barbitüratlar hem de benzodiazepinler oral veya paranteral uygulama sonrası kolayca absorbe olurlar. Veriliş yolu ilacın kullanım amacına göre değişir. Eğer ilaç anestezi amaçla kullanılacak ve etkinin hemen başlaması tercih ediliyorsa intravenöz yol tercih edilir. Eğer anksiyetenin giderilmesi gibi uzun süreli bir etki bekleniyorsa fenobarbital ve diazepam gibi ilaçların oral yoldan verilmesi kâfidir. Sindirim sisteminden absorpsiyon intramüsküler uygulama alanındaki absorpsiyondan daha hızlıdır (McKim, 2000).

Tüm barbitüratlar zayıf asit karakterindedir ve pKa değerleri 8.0 civarındadır. Bundan dolayı sindirim sistemi pH'sında genellikle noniyonize durumdadırlar ve oral yoldan alınmanın hemen ardından kolayca absorbe edilerek kana karışırlar. Barbitüratların yağda çözünürlüklerinde belirgin farklılıklar vardır ve bu durum absorpsiyon hızlarını etkiler. Yağda kolay çözünenler zor çözünenlere göre daha hızlı absorbe olurlar (McKim, 2000).

Benzodiazepinler zayıf asit karakterindedir, pKa değerleri yaklaşık olarak 5.0 civarındadır ve sindirim sisteminde kolayca absorbe olurlar. Barbitüratlarda olduğu gibi benzodiazepinlerin de yağda çözünürlükleri değişkenlik gösterir ve bu durum absorpsiyon hızlarını etkiler. Yağda fazla çözünenlerin absorpsiyonu daha hızlıdır. En hızlı etki eden benzodiazepinlerden biri olan diazepamın kandaki konsantrasyonu oral yoldan alınmasını izleyerek 30-60 dakika içinde doruk düzeye ulaşırken, diğerlerinin doruk konsantrasyona ulaşabilmesi için saatler geçmesi gerekir. Benzodiazepinlerin absorpsiyon hızı ve kanda doruk konsantrasyona ulaşma süreleri bireyler arasında da geniş farklılıklar gösterir. Diazepamın aynı tek dozu ile bireyler arasında 20 misli farklı kan konsantrasyonları saptanmıştır (Garattini ve ark., 1973). Sindirim sisteminden absorpsiyon alkol alımı ile birlikte belirgin bir şekilde artar. Alkol çok düşük dozlarda alınsa bile diazepamın kan düzeyi iki misli yüksek bulunmaktadır (Laise ve ark., 1979).

### Dağılım

Kandaki barbitürat veya benzodiazepinin hedef bölge olan sinir sisteminde dağılımı ve sonuç olarak etki süresi ilacın yağdaki çözünürlük derecesi ile yakından ilişkilidir. Yağdaki çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar kan-beyin engelini çabuk ve kolayca geçerler ve beyindeki etkilerini de hızlı bir şekilde oluştururlar. Bununla beraber, etkiler beyindeki düzeylerin de aynı hızla düşmesi nedeni ile kısa süre içinde azalmaya başlar. Bu etki azalmasının en önemli nedenlerinden biri ilaç moleküllerinin beyinden vücudun yağ içeren başka dokularına yeniden dağılmasıdır. Yağlı dokularda biriken ilaç molekülleri yavaş yavaş kana salıverilir ve buradan karaciğere gelerek metabolize edilir.

Barbitürat ve benzodiazepinler plasentayı da kolayca geçerek fötusu etkilerler. Ayrıca emziren annelerde süte de geçerler.



## Metabolizma ve Atılım

### Barbitüratlar

Vücutta metabolize edilmeden doğrudan atılan barbitat hariç diğer tüm barbitüratlar atılmadan önce çeşitli yollarla metabolize edilirler. Barbitüratların primer metabolizması karaciğer enzimleri aracılığı ile gerçekleştirilir. Az miktarda vücudun başka yerlerinde de metabolize edilebilirler. Genellikle, hızlı etkili ve yağda çözünme yeteneği yüksek olan barbitüratlar daha kısa eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir. Barbitüratları metabolize eden enzimler vücuda barbitürat girdiği zaman aktive olurlar ve sürekli barbitürat alımı enzim aktivasyonunu artırır. Nitekim kronik barbitürat kullanımında barbitürat metabolizması hızlanır. Antipsikotikler (klorpromazin), anestezikler (nitroz oksid), alkol, antihistaminikler ve nikotin gibi başka ilaçlar da barbitüratların metabolizma hızını artırır. Barbitüratlar anestezi amaçlı kullanıldığında hastanın alkol ve sigara alışkanlığının yanı sıra barbitürat metabolizmasını değiştiren diğer ilaçları kullanıp kullanmadığı mutlaka sorgulanması ve dikkate alınması gereken bir durumdur.

Barbitüratlar karaciğerin önemli bir enzim ailesi olan mikrozomal enzimlerden sitokrom P-450 enzim sisteminin özellikle CYP19 alt tipi tarafından metabolize edilir. Bu nedenle sitalopram, diazepam, moklobemid, trisiklik antidepresanlar, omeprazol ve propranolol gibi aynı enzim sistemi üzerinden metabolize edilen diğer ilaçlarla metabolik etkileşme gösterirler. Fluoksetin, flukonazol, ketokonazol ve omeprazol gibi CYP19 enzimini inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanılması metabolizmasını azaltarak vücutta birikmesine neden olabilir. Rifampisin gibi CYP alt enzim tipini indükleyen ilaçlar ise barbitüratların etkinliğini azaltabilir (Bazire, 2002; Uzbay, 2004b).

Barbitüratlar asidik karakterde olduklarından idrarın bazikleşmesi böbreklerin barbitüratları itrah yeteneğini artırır. İdrarın bazikleştirilmesi barbitüratların aşırı dozlarının alındığı durumlarda atılımını kolaylaştırmak amacıyla kullanılır.

### Benzodiazepinler

Beyinden vücut yağlarına benzodiazepinlerin yeniden dağılımı iki fazlı bir itrah eğrisi oluşturur. İlk fazda yeniden dağılmış olan ilacın kanda daha hızlı bir düşüşü söz konusudur. Bu sürecin eliminasyon yarılanma süresi 2-10 saat arasındadır. İkinci fazda metabolizmaya bağlı olarak kandaki ilaç düzeyi daha yavaş düşer. Bu fazın eliminasyon yarılanma süresi yaklaşık olarak 27-48 saat arasında değişir (McKim, 2000). Aralığın bu kadar geniş olmasının nedeni bireysel değişkenliğin fazla olmasıdır.

Diazepam gibi daha eski benzodiazepinler büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilirler. Bunların çok az bir kısmı idrarla değişmeden atılır. Barbitüratlar kadar olmasa da benzodiazepinler de kronik kullandıklarında bunları metabolize eden enzimler indüklenir ve vücuttan atılımları hızlanır.

Barbitüratlar gibi diazepam da CYP19 alt enzim tipi tarafından ağırlıklı olarak metabolize edilir (Uzbay, 2004b). Yukarıda barbitüratlar için belirtilmiş olan etkileşimler diazepam için de geçerlidir. Benzodiazepinler ile ilişkili genel bir etkileşme tablosu Tablo 10 ve 11'de verilmiştir. Tablo 10'da benzodiazepinlerin etkisinin artması veya azalması ya da benzodiazepinlerin tabloda görülen diğer ilaçların etkisini artırması ya da azaltması metabolize edildikleri aynı enzim sistemini indüklemeleri veya inhibe etmeleri üzerinden önemli etkileşmeler özetlenirken, Tablo 11'de önemli klinik ilaç etkileşmeleri verilmiştir.

**Tablo 10. Benzodiazepinler ile ilaç etkileşimleri**

| <b>BZ'ler ile etkisi artanlar</b> | <b>BZ'ler ile etkisi azalanlar</b> | <b>BZ'lerin etkisini artıranlar</b> | <b>BZ'lerin etkisini azaltanlar</b> |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Etanol                            | Levodopa                           | Antikolinerjikler                   | Etanol                              |
| Amiodaron*                        |                                    | Karbamazepin                        | Barbitüratlar                       |
| Genel anestezikler                |                                    | Fizostigmin                         | Genel anestezikler                  |
| Antihistaminikler                 |                                    | Teofilin                            | Baklofen                            |
| Antihipertansifler                |                                    | Aminofilin                          | Propranolol                         |
| Barbitüratlar                     |                                    | Kafein                              | Metoprolol                          |
| Narkotik analjezikler             |                                    |                                     | Guanetidin                          |
|                                   |                                    |                                     | Simetidin**                         |
|                                   |                                    |                                     | Indometazin                         |
|                                   |                                    |                                     | Izoniazid***                        |
|                                   |                                    |                                     | Ketokonazol****                     |
|                                   |                                    |                                     | Narkotik analjezikler               |
|                                   |                                    |                                     | Omeprazol                           |
|                                   |                                    |                                     | Opiyatlar                           |
|                                   |                                    |                                     | Rifampisin                          |
|                                   |                                    |                                     | Sodyum valproat                     |
|                                   |                                    |                                     | Trisiklik antidepresanlar           |

BZ: Benzodiazepinler; \*klonazepam ile etkileşir; \*\*sadece uzun etki süreli BZ'ler; \*\*\*diazepam ve triazolam ile etkileşir; \*\*\*\*midazolam ile etkileşir (Uzbay, 2004b'den alınmıştır).

Bazı benzodiazepinlerin etki süreleri eliminasyon yarılanma ömürlerinden daha uzun olabilir. Bunun nedeni bunların metabolitlerinin de aktif ve benzer etkiye sahip olmasıdır. Örneğin, diazepam karaciğerde aktif metaboliti olan nordazepam (desmetildiazepam) dönüşür. Nordazepam da diazepam ile benzer farmakolojik etkilere sahiptir. Klordiazepoksid ve flurazepam da karaciğerde aktif metabolitlerine çevrilirler. Bazen nordazepam gibi aktif metabolitlerin yarılanma ömrü asıl ilaçtan daha fazla olabilir. Bu durum ileride ayrıntılı olarak üzerinde durulacak olan “artık etki (hangover)” olarak adlandırılan yan etkiden sorumludur. Gerek aktif metabolitler gerekse aktif olmayan metabolitler glukuronidasyonla glukuronat formuna çevrilerek idrarla vücuttan atılır (Greenblatt ve Shader, 1985).

Yeni benzodiazepinler geliştirilirken aktif metabolitlerin elimine edilmesinin önemi dikkate alınmıştır. Nitekim oksazepam, triazolam, alprazolam, klonazepam ve lorazepam gibi sonradan geliştirilen benzodiazepinler aktif metabolitlere dönüşmezler.

Alkolle birlikte alındığında benzodiazepinlerin metabolizması belirgin bir şekilde yavaşlar. Çok az miktarda alkolle birlikte alınsa dahi klordiazepoksidin yarılanma ömrünün %60 uzadığı saptanmıştır (Desmond ve ark., 1980).

Benzodiazepinlerden özellikle diazepam, klordiazepoksid, lorazepam ve oksazepam placentadan fötusa ve emzirme ile süte yüksek oranda geçerler. Bu ilaçların gebeliğin özellikle erken dönemlerinde kullanımı malformasyonlu doğumların yanı sıra yenidoğanda yoksunluk sendromu belirtilerine ve benzodiazepinlere bağımlılık gelişmesine neden olabilir. Emzirenlerde süt yolu ile bebeğe geçen benzodiazepinler

**Tablo 11. Benzodiazepinlerle gözlenen klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri\***

| <b>Etkileştiği ilaç</b>      | <b>Ortaya Çıkan Etki</b>                                                                                                                                                             |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alkol                        | Birbirlerinin özellikle sedatif, kas gevşetici ve motor koordinasyonu bozucu etkilerini arttırmalar. Yüksek dozlarda birlikte alınmaları solunum depresyonu ve ölüme neden olabilir. |
| Anestezik                    | Anesteziklerin yaptığı sedasyon BZ'ler tarafından arttırılır.                                                                                                                        |
| Antiasid                     | Diazepamın absorpsiyonu antiasidler tarafından bir miktar geciktirilir                                                                                                               |
| Antikolinergik               | BZ'lerin absorpsiyonu antikolinergikler tarafından geciktirilir.                                                                                                                     |
| Antihistaminik               | Sedatif etkide artış.                                                                                                                                                                |
| Antihipertansif              | Antihipertansif etkide artış ve hipotansiyon.                                                                                                                                        |
| Baklofen                     | Sedasyonda artış.                                                                                                                                                                    |
| Barbitürat                   | Birbirlerinin özellikle sedatif, kas gevşetici ve motor koordinasyonu bozucu etkilerini arttırılar.Yüksek dozlarda birlikte alınmaları solunum depresyonu ve ölüme neden olabilir.   |
| Beta-blokör                  | Propranolol ve metoprolol diazepamın vücuttan atılımını anlamlı ölçüde yavaşlatır ve etkinliğini arttırır. Ayrıca hipotansif etkide artış.                                           |
| Siklofosfamid                | Siklofosfamid toksisitesinde artış.                                                                                                                                                  |
| Alprazolam + Dekstropoksifen | Alprazolam sedatif etkisinde artış.                                                                                                                                                  |
| Digoksin                     | BZ düzeylerinde ve etkinliğinde artış.                                                                                                                                               |
| Simetidin                    | Simetidin diazepam ve klordiazepoksidin metabolizmasını inhibe eder. Lorazepam ve oksazepam ile etkileşmez.                                                                          |
| Heparin                      | Kan BZ düzeylerinde geçici yükselme.                                                                                                                                                 |
| Izoniazid                    | Izoniazid diazepamın vücuttan atılışını geciktirirken oksazepam ile etkileşmez.                                                                                                      |
| Ketokonazol                  | Oral ketokonazol alınması klordiazepoksidin etkinliğinde orta derecede bir artışa neden olur.                                                                                        |
| L-DOPA                       | Diazepam levodopanın etkinliğini antagonize ederek parkinson belirtilerinin şiddetlenmesine neden olurlar.                                                                           |
| Lityum                       | Hipotermi gelişebilir.                                                                                                                                                               |
| Trisiklik antidepresan       | Sedatif etkide artış.                                                                                                                                                                |
| Narkotik analjezik           | Karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini arttırmalar.                                                                                                                              |
| Nöroleptik                   | Sedatif ve motor koordinasyonu bozucu etkilerde artış. Hipotansiyon ve solunum depresyonu görülebilir. Eğer BZ iv verilmişse ani ölüm riski.                                         |
| Omeprazol                    | Omeprazol diazepamın klerensini (vücuttan atılımını) % 50 oranın da yavaşlatabilir.                                                                                                  |
| Ksantinler                   | Kafein ve teofilin BZ'lerin sedatif etkilerini antagonize eder. Bu ilaçlar doz aşımında yararlı olabilir.                                                                            |



**Tablo 11. Benzodiazepinlerle gözlenen klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri\* (Devamı)**

| <b>Etkileştiği ilaç</b> | <b>Ortaya Çıkan Etki</b>                                                                            |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mirtazepin              | Sedatif etkide artış.                                                                               |
| Tütün                   | Sigara içime BZ'lerin klerensini arttırarak etkinliklerini azaltır.                                 |
| Rifampisin              | Rifampisin özellikle diazepamın klerensini oldukça yavaşlatarak vücutta birikmesine neden olabilir. |

\* Uzbay ve Yüksel, 2002'den alınmıştır. BZ= Benzodiazepin.

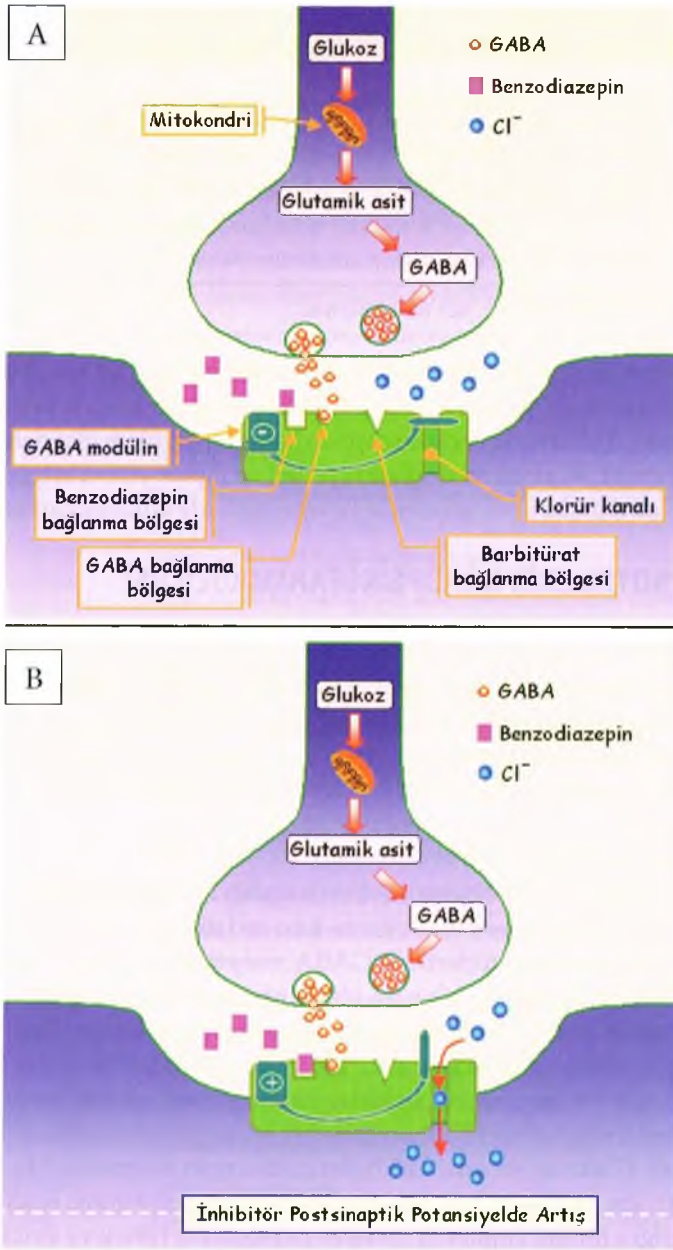
ise letarji ve solum ile ilgili problemlere neden olabilir (Briggs ve ark., 1984; Uzbay ve Üstel, 1987; Buchanan, 1989). Bu nedenle gebelerde ve emzirenlerde benzodiazepinler kullanılmamalıdır. Yukarıdaki ilaçların dışında kalan alprazolam gibi daha yeni benzo-diazepinlerin gebelik ve emzirmedeki emniyetleri ile ilişkili yeterli bilgi mevcut değildir. Bu ilaçların da diğerleri gibi gebelerde ve emzirenlerde kullanılmaması uygun olur.

## **SEDATİF-HİPNOTİKLERİN NÖROPSİKOFARMAKOLOJİSİ**

Barbitürat ve benzodiazepinler merkezi sinir sistemindeki etkilerini GABA üzerinden oluştururlar. Amino asit yapısında olan GABA memeli santral sistemindeki en yaygın inhibitör nörotransmitterdir. Santral sinir sistemindeki tüm sinapsların yaklaşık olarak %40'ı nöronal iletimde GABA'yı kullanır (Braestrup, 1982; Brick and Erickson, 1998). Deneysel çalışmalar GABA'nın postsinaptik bölgede birçok etkisini GABA-A reseptörünün uyarılması yoluyla oluşturduğuna işaret etmektedir (Braestrup, 1982; Brick ve Erickson, 1998).

1980'lerin başında GABA reseptörlerinin bağımsız olarak çalışmadığı, başta benzodiazepinler ve barbitüratlar olmak üzere bazı sedatif/hipnotik ve anksiyolitik etkili ilaçlara özgül başka reseptörlerin de GABA reseptörlerine bitişik olarak bir klorür iyonoforu ile birlikte kompleks bir yapı oluşturduğu ve bu kompleksin total olarak çalışmasının bahse konu inhibitör etkilerden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Tallman ve ark., 1980; Karobath ve ark., 1981; Olsen, 1982; Braestrup, 1982). GABA reseptörlerinin GABA aracılığı ile stimülasyonun paralel olarak benzodiazepin reseptörlerinin benzodiazepinlere afinitesinde bir artışa neden olduğu deneysel olarak da gösterilmiştir (Tallman ve ark., 1980). Benzodiazepin reseptörleri beyinde yaygın olarak bulunur. En çok frontal ve oksipital korteks, hipotalamus, serebellum, hipokampusta ve diğer limbik yapılarda lokalize olmuşlardır (Brick ve Erickson, 1998).

GABA reseptör alt tiplerinin sınıflandırılması çalışmaları hızla ilerlemektedir. GABA reseptör alt tiplerinin özelliklerinin anlaşılması, GABA'nın anksiyetadaki rolünü ve anksiyolitik etkili benzodiazepinlerin etki mekanizmasını kavramak için önemlidir. GABA reseptörlerinin üç temel tipi ve bunların da birçok alt tipi vardır. Temel GABA reseptörleri GABA-A, GABA-B ve GABA-C'dir. GABA-A ve GABA-C reseptörlerin ligand-kapılı iyon kanallarıdır. İyonotropik reseptörler ve iyon kanalı-na bağlı reseptörler olarak da bilinirler. Hem GABA-A reseptörleri hem de GABA-C reseptörleri, inhibitör bir klorür kanalı oluşturan makromoleküler bir kompleksin



**Şekil 28.** GABA reseptörü-BZ reseptörü-Cl<sup>-</sup> iyonoforu (Uzbay, 2007'den alınmıştır).

parçalarıdır (Şekil 28). GABA-A reseptörlerinin çeşitli alt tipleri, benzodiazepinler, barbitüratlar ve alkol ile etkileşir ve bunlar ayrıca GABAerjik sinapslarda ya tonik ya da fazik inhibitör nöronal ileti ile ilişkilidir. GABA-C'nin fizyolojik rolü henüz tam olarak iyi aydınlatılmamıştır.

GABA reseptörü-BZ reseptörü-Cl<sup>-</sup> iyonoforu kompleksine bitişik olarak yerleşmiş ve GABA reseptörünün GABA'ya duyarlılığını negatif yönde etkileyerek nor-

malde  $\text{Cl}^-$  iyonoforunun kapalı olmasını ve hücre içine fazla  $\text{Cl}^-$  girişini engelleyen "GABA modülün" isimli başka bir proteinin varlığı iddia edilmektedir (Brick ve Erickson, 1998). Normalde GABA modülün presinaptik uçtan salıverilen GABA moleküllerine GABA reseptörünün afinitesini azaltır. Bu durumda GABA reseptörü yeterince uyarılamaz ve kompleksin  $\text{Cl}^-$  iyonoforu kapalıdır (Şekil 28A). GABA reseptörüne bitişik BZ reseptörüne benzodiazepin molekülleri bağlandığında GABA modülünün inaktivasyonu sonucu GABA reseptörlerine GABA moleküllerinin bağlanması kolaylaşır (Şekil 28B). Benzodiazepinlerin sedatif etkilerini bu mekanizma ile oluşturdukları düşünülmektedir (Braestrup, 1982; Brick ve Erickson, 1998). Sistemin çalışması Şekil 28 A ve B'de şematize edilmiştir.

Deney hayvanlarında stres arttığı durumlarda beyinde benzodiazepin reseptörlerinin sayısının arttığı saptanmıştır. Benzodiazepin reseptörlerinin sayısının arttığı deney hayvanlarının strese bağlı etkilere daha dayanıklı olduğu gözlenmiştir (Hommer ve ark., 1987).

GABA-A reseptörlerinin çeşitli alt tiplerinin nöronlar arasındaki inhibitör iletiye aracılık etmedeki ve anksiyolitik benzodiazepinlerin hedefleri olarak kritik rolleri göz önüne alınarak bu reseptör sınıfı daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır. Bir GABA-A reseptörünün her bir alt birimi, dört transmembran bölgesine sahiptir. Beş alt birim bir araya geldiğinde, merkezde bir klorür kanalı ile sağlam bir GABA-A reseptörü oluştururlar. Hangi alt birimin olduğuna bağlı olarak, GABA-A reseptörlerinin birçok farklı alt tipi meydana gelir. GABA-A reseptörlerinin alt birimleri bazen izoformlar olarak da adlandırılır ve alfa (alfa 1'den 6'ya, 6 izoform), beta (beta 1'den 3'e, üç izoform), gama (gama 1'den gama 3'e, 3 izoform), delta, epsilon, pi, teta ve rho (rho 1'den 3'e, 3 izoform) izoformlarını içerir. Bu tartışmada önemli olan nokta hangi alt birimin var olduğuna bağlı olarak bir GABA-A reseptörünün işlevlerinin önemli ölçüde değişebileceğinin bilinmesidir.

Alfa 4, alfa 6, gama 1 ya da delta alt birimlerini içeren GABA-A reseptörleri benzodiazepine duyarlıdır. Bir gama alt birimi yerine bir delta alt birimini ve ek olarak ya alfa 4 ya da alfa 6 alt birimlerini içeren GABA-A reseptörleri benzodiazepinlere bağlanmazlar. Bu tür GABA-A reseptörleri doğal olarak oluşan nörosteroidlerin yanı sıra alkol ve bazı genel anestezikler gibi başka modülatörlere bağlanırlar. Benzodiazepin olmayan bu modülatörler için bağlayıcı bölge alfa ve delta alt birimleri arasında yer almaktadır ve her bir reseptör kompleksi için bir bölge vardır. GABA'nın iki molekülü, bazen GABA agonist bölgesi olarak adlandırılan alfa ve beta alt birimleri arasında bulunan bölgelerdeki her bir reseptör kompleksine bağlanır. Modülatörler için bölge, GABA için agonist bölgelerden farklı bir konumda olduğundan, modülatör bölge genellikle allosterik (genel anlamıyla "diğer bölge") olarak adlandırılır ve oraya bağlanan ajanlar, allosterik modülatörler olarak adlandırılır.

Benzodiazepine duyarlı olmayan GABA-A reseptör alt tipleri (delta alt birimleri ve alfa 4 ya da 6 alt birimleri ile) sinaptik bölgenin uzağında (ekstrasinaptik/sinaps ötesi) yerleşmişlerdir ve sinapsın uzağına ulaşan GABA'nın yanısıra glia tarafından sentezlenen ve salıverilen nörosteroidleri yakalarlar. Benzodiazepine duyarlı postsinaptik GABA-A reseptörlerinin aracılık ettiği fazik tip inhibisyonun aksine, sinaps ötesinde yerleşik olan benzodiazepine duyarlı GABA-A reseptörlerinin postsinaptik nöronda tonik bir inhibisyon tipine aracılık ettiği düşünülmektedir. Böyle-



ce tonik inhibisyon, presinaptik geri alım ve enzimatik yıkımın değişmesi hücreler arası ortamdaki GABA moleküllerinin seviyeleri ile düzenlenebilir. Tonik inhibisyonun genel tonusu ve postsinaptik nöronun uyarılabilirliğini düzenlediği ve eksitator uyarılara yanıt olarak nöronal deşarjın sıklığı gibi bazı düzenleyici olaylar için önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu etkiyi ayarlayan GABA-A reseptörleri benzodiazepinlere duyarlı olmadığı için, çeşitli anksiyete bozukluklarında benzodiazepinlerin anksiyolitik etkileriyle ilişkili olmaları olası değildir. Bununla beraber, bazı yeni hipnotiklerin yanı sıra anestezipler bu ekstrasinaptik benzodiazepine duyarlı olmayan GABA-A reseptörlerine bağlanmaktadır ve benzodiazepine duyarsız GABA-A reseptör alt tiplerine bağlanan yeni sentetik nörosteroidlerin bir gün yeni anksiyolitikler haline gelebilmesi mümkündür.

Benzodiazepine duyarlı GABA-A reseptörleri kendilerini benzodiazepine duyarsız GABA-A reseptörlerinden farklı kılan çeşitli yapısal ve işlevsel özelliklere sahiptir. Benzodiazepine duyarsız GABA-A reseptörlerinin aksine, bir GABA-A reseptörü için benzodiazepinlere duyarlı olmak ve böylece benzodiazepin anksiyolitiklerin bir hedefi olmak için iki beta ünitesi, ayrıca ya gama 2 ya da gama 3 alt tipinin olduğu bir gama birimi ve ek olarak ya alfa 1, alfa 2 ya da alfa 3 alt tipinin olduğu iki alfa birimi olmalıdır. Benzodiazepinlerin, gama 2/3 alt birimi ve alfa 1/2/3 alt birimi arasındaki reseptör bölgesine, her bir reseptör kompleksine bir benzodiazepin molekülü olacak şekilde bağlanır. GABA reseptör kompleksi başına iki molekülünü alfa ve beta birimleri arasındaki reseptör bölgelerinde yer alan GABA agonist bölgelerine bağlar.

Tüm benzodiazepine duyarlı GABA-A reseptörleri aynı değildir. Özellikle, alfa 1 alt birimleri olanlar uyku düzenlenmesinde önemli olabilir ve GABA-A reseptörünün hem benzodiazepin hem de benzodiazepin olmayan pozitif allosterik modulatorleri de dahil olmak üzere, çeşitli sedatif hipnotik ajanların olası hedefleridir. Öte yandan, alfa 2 (ve/veya alfa 3) alt birimli benzodiazepine duyarlı GABA-A reseptörleri anksiyeteyi düzenlemede önemli olabilir ve anksiyolitik benzodiazepinlerin olası hedefleridir. Ancak, şu anda mevcut benzodiazepinler farklı alfa alt birimleri olan GABA-A reseptörleri için seçici değildir. Bu nedenle insanda anksiyete bozukluklarını tedavi etmek için kullanılabilecek seçici alfa 2/3 ajanlar geliştirmeye yönelik araştırmalar vardır. Bu tür ajanların geliştirilmek istenmesinin temel nedeni teorik olarak sedasyon oluşturmada anksiyolitik etki elde etmektir. Benzodiazepine duyarlı GABA-A reseptörlerinin alfa 2/3 alt birimleri için seçici olan parsiyel agonistler, varsayımsal olarak daha az öforiye neden olarak daha az pekiştirici ve böylece daha az kötüye kullanılabilir olacak, daha az bağımlılığa ve yoksunlukta daha az soruna neden olacaktır (Stahl, 2008). Bu tür ajanlar araştırılmaktadır ancak henüz klinik uygulamaya girmemiştir.

Barbitüratlar düşük dozlarında iyon kanalını aynen benzodiazepinlerdekine benzer mekanizma ile etkilerken, yüksek dozlarında kanalın doğrudan açılmasına neden olarak bilinç kaybı ve anestezi etkileri ortaya çıkarırlar. Doz yüksekliğine bağlı olarak beyin sapının solunum merkezini deprese ederek solunumu yavaşlatır veya tamamen durdurabilirler. Aynı etkiyi alkol ve benzodiazepinlerin yüksek dozları da oluşturur. Bu ilaçların aşırı dozlarında ölüm genellikle solunum depresyonundan olur. Barbitüratların neden olduğu solunum depresyonu anesteziye ciddi bir risk yaratır. Benzodiazepinler bu amaçla barbitüratlara göre daha avantajlıdır. Benzodia-

zepinlerin barbitüratların yerini almasının en önemli nedeni barbitüratlara göre daha geniş bir güvenlik aralığına sahip olmalarıdır (Richards, 1980; McKim, 2000).

Benzodiazepin reseptörlerine bağlanan ligandlar sadece anksiyeteyi bloke edici etkiler oluşturmazlar. Bazı ajanlar bu reseptörlere bağlandıklarında tersine anksiyete oluşturabilirler. Bunlara benzodiazepin ters (invers) agonistleri adı verilir. Ters agonistler benzodiazepin reseptörlerine bağlandığında diazepam ve alprozalam gibi normal agonistlerin tersine etkiler oluşturmazlar. Bunlar GABA'nın iyon kanalı açma ve inhibitör etkilerin ortaya çıkmasına neden olucu yeteneğini azaltırlar. Anksiyete, panik ve gerginlik hissinin ortaya çıkmasına neden olurlar (Squires ve Braestrup, 1977; Carvalho ve ark., 1983).

Benzodiazepin ve barbitüratların etkilerine GABA'dan başka nörotransmitterlerin de katkı yaptığına işaret eden bulgular vardır. Örneğin, benzodiazepinler bir başka inhibitör nörotransmitter olan adenosinin geri alımını (reuptake) bloke etmek suretiyle etkinliğini artırır (Phillis ve O'Regan, 1988; Stone, 1999). Yapılan deneysel çalışmalar benzodiazepinlerin artmış noradrenerjik aktiviteyi özellikle locus coeruleus üzerinden inhibe edici (Kozak ve ark., 1984; Nakane ve ark., 1994) etkilerinin de anksiyete giderici etkilerine katkı sağlayabileceğine işaret etmektedir.

İlginc olarak, benzodiazepinler ve barbitüratlar birçok pozitif pekiştirici özelliği olan maddenin aksine nükleus akumbens dopaminerjik aktiviteyi azaltırlar. Bununla beraber, benzodiazepinler aynı zamanda pozitif pekiştirici özelliğe de sahiptir. Bu durumda pozitif pekiştirici etkileri nasıl oluyor? Bilindiği gibi dopaminin nükleus akumbens nöronları üzerinde inhibitör etkileri söz konusudur. Dopamin salındığında nükleus akumbens nöronları inhibe olur. Nükleus akumbens ayrıca GABA içeren nöronlar da vardır ve GABA da inhibitör etkilere sahiptir. Benzodiazepinlerin pozitif pekiştirici etkisi muhtemelen nükleus akumbens'te yer alan GABA nöronlarının uyarılması ile ilişkilidir (McKim, 2000).

## SEDATİF-HİPNOTİKLERİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Benzodiazepinlerin günümüzde en yaygın kullanım alanı anksiyetenin tedavisidir. Benzodiazepinler etkilerine tolerans gelişmesi ve bağımlılık yapma sorunu olmasa en güçlü ve etkili anksiyolitik ilaçlardır. Flurazepam, nitrazepam, triazolam ve temazepam gibi benzodiazepinler anksiyolitik amaçla kullanılmazlar. Bunların hipnotik etkileri vardır ve sadece hipnotik olarak kullanılırlar. Triazolam ve midazolam ise sadece anestezi indüksiyonunda kullanılmaktadır. Ülkemizde kullanılan benzodiazepinler ve tedavide kullanıldıkları alanlar Tablo 12'de özetlenmiştir.

Barbitüratların aksine benzodiazepinler sağlıklı insanlarda yüksek dozlarında bile tehlikeli olabilecek ölçüde solunum depresyonuna neden olmaz. Emniyetli doz aralığı barbitüratlardan çok daha geniştir. Ancak yeterince toksik dozlarda solunum depresyonu yapacağı unutulmamalıdır. Kan basıncı ve kalp hızı üzerine de hafif etkileri vardır. Diazepam ve alprozalam gibi benzodiazepinlerin doğrudan tansiyon düşürücü etkileri yoktur. Bununla beraber, sağladıkları sedasyon ve rahatlatma strese bağlı olarak yükselen arteriyel kan basıncının düşürülmesine yardımcı olur. Alprazolamın sürekli kullananlarda iştahı açtığı ve bunun sonucu olarak kilo artışına neden olduğu ileri sürülmüştür (Haney ve ark., 1997).

**Tablo 12. Ülkemizde kullanılan benzodiazepinler ve tedavide kullanıldıkları alanlar**

| <b>Benzodiazepin</b>         | <b>Kullanım alanı</b>                      |
|------------------------------|--------------------------------------------|
| Diazepam                     | Anksiyolitik, Antikonvulsan, Kas gevşetici |
| Klordiazaepoksid             | Anksiyolitik, Kas gevşetici                |
| Klorazepat                   | Anksiyolitik, Hipnotik                     |
| Flurazepam                   | Hipnotik                                   |
| Oksazepam                    | Anksiyolitik, Antikonvulsan                |
| Lorazepam                    | Anksiyolitik, Antikonvulsan, Hipnotik      |
| Alprazolam                   | Anksiyolitik, Antidepresan                 |
| Nitrazepam                   | Hipnotik                                   |
| Temazepam                    | Hipnotik                                   |
| Flunitrazepam                | Hipnotik, Anestezi indüksiyonu             |
| Triazolam (kısa etki süreli) | Hipnotik                                   |
| Midazolam (kısa etki süreli) | Hipnotik, Anestezi indüksiyonu             |

Benzodiazepinlerin merkezi sinir sistemi dışında da bazı etkileri vardır. İlk keşfedilen ve tedaviye giren benzodiazepinler olan klordiazaepoksid ve diazepamın ayrıca kas gevşetici etkileri de bulunmaktadır (Tablo 12). Bazı benzodiazepinler polisinsaptik refleksleri de baskırlar ancak bu etkileri klinik olarak kullanılan dozlar- da davranışı etkileyecek düzeyde değildir (Grenblatt ve Shader, 1974). Kas gevşetici ve polisinsaptik refleksleri baskılayıcı etkileri benzodiazepinlerin kas gerginliği, sırt ağrıları, multiple skleroz, Parkinson hastalığı ve bazı beyin hasarlarında tedaviye yardımcı ilaçlar olarak kullanılmalarına neden olmuştur.

Diazepam, oksazepam ve lorazepam gibi benzodiazepinlerin antikonvulsan etkileri vardır (Tablo 12) ve bu özellikleri nedeniyle barbitüratlarda olduğu gibi petid- mal epilepsilerin ve infantil spazmların tedavisinde kullanılırlar.

### **Uyku Üzerine Etkiler**

Kısa ve orta etki süreli barbitüratların en popüler kullanma alanlarından biri hipno- tik olarak insomnia tedavisiydi. Bu ilaçların uykuya dalış süresini kısaltıcı ve uyku süresini uzatıcı etkileri vardır. Bununla beraber, barbitüratlarla uyutulan kişilerde gerçekleştirilen beyin kayıtları barbitürat etkisi altında oluşan uykunun normal fiz- yolojik uykudan farklı özellikler taşıdığını ortaya koymuştur. Barbitüratlarla oluşan uykunun en göze batan özelliklerinden biri normal fizyolojik uykuya göre REM sü- resinin kısa olmasıdır. Uykunun REM süresini etkileyen başka ilaçlarda da göröl- düğü gibi barbitüratların REM uykusunu kısaltıcı etkilerine kullanıcıların yaklaşık olarak %20'sinde tolerans gelişir ve bir hafta içinde REM süresi normale döner. An- cak barbitüratların ani kesilmesi durumunda REM rebound etkisi oluşur. Yani REM süresi normal uykunun %40'ını kapsayacak ölçüde artar ve ancak haftalar sonra tekrar normal düzeye döner. Kronik barbitürat kullanımının ani kesilmesini izleye- rek aynı zamanda uykuya dalma süresinde uzama ve şiddetli insomnia da ortaya çıkar (McKim, 2000).



Yukarıda da belirtildiği gibi benzodiazepinlerin çoğu ve özellikle flurazepam ve nitrazepam gibi bazı benzodiazepinler insomnia tedavisinde etkilidir. Bu tip benzodiazepinler uykuya dalma süresini kısaltır, gece uykusuzluklarını azaltır ve total uyku süresini uzatırlar. Bu etkilerine kısa sürede tolerans gelişmediğinden insomnia tedavisinde kullanılırken doz artırımına gereksinim göstermezler. Ancak, ne yazık ki aynı barbitüratlarda olduğu gibi benzodiazepinler de REM uykusunun süresini azaltırlar. Bu etki kronik kullanım sırasında giderek azalır. İlaç aniden kesildiğinde ise yine barbitüratlarda olduğu gibi rebound yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Nitrazepamda ilacın kesilmesini izleyen 10 günde rebound REM süresi artışları en üst düzeye ulaşır ve bunu izleyen birkaç hafta içinde normale döner. Yoksunluk döneminde geceleri artan huzursuzluk ve kâbuslarla bölünen kalitesiz bir uyku durumu ortaya çıkar (Oswald ve ark., 1973). Bu dönemde tekrar ilaç verilirse yeniden iyi bir gece uykusuna dönülebilir. Bu nedenle bu rebound sorunu yoksunluk sendromu gibidir.

Uykusuzluk sorunu olan ve bunu barbitürat veya benzodiazepin gibi bir sedatif-hipnotik kullanarak çözen bir kişi, daha sonra bu ilaçları bıraktığında eskisinden daha fazla uyku sorunları yaşamaya başlar. Bu nedenle bu tip ilaçlarla uykusuzluğun giderilmesinde daha sonra ilacı bırakamama gibi bir risk karşımıza çıkar. Bu durum barbitürat ve benzodiazepinlerin bağımlılık yapma özellikleri ile de yakından ilişkilidir. Bundan dolayı barbitüratların insomnia tedavisinde kullanılmaları hekimin karar verebileceği bazı özel vakalar dışında uygun değildir. Benzodiazepinlerin uyku sorunları ile ilişkili kullanılmaları da kesinlikle hekim kontrolünde ve bazı kurallara bağlı kalarak gerçekleştirilmelidir. Bu konuda daha ayrıntılı bilgi ileride benzodiazepinlerin rasyonel kullanımı konusunda verilecektir.

### Davranış ve Performans Üzerine Etkiler

Gerek barbitüratlar gerekse benzodiazepinler benzer subjektif etkilere sahiptir. Bu ilaçları ilk kez kullananlar genellikle öfori, sedasyonla birlikte ortaya çıkan rahatlama hissi ve halsizlik gibi etkiler duyumsadıklarını ifade etmişlerdir. Pozitif etkiler ve rahatlama gibi ifadeler orta derecede alkol kullananlarda ve daha önce de bu tarz ilaçları kullanmış olanlarda daha fazla ifade edilmektedir (Evans ve ark., 1996).

Barbitürat verilenlerde sıklıkla konfüzyon ve yorgunluk gibi hisler bildirilmiştir. Bu etkiler doz arttıkça ve yaşlı hastalarda daha şiddetli olarak gözlemlenmiştir. Benzodiazepinler daha önce de belirtildiği gibi güçlü anksiyolitik etkiye sahiptirler. Bununla beraber, anksiyolitik olarak normal anksiyetede değil, sadece patolojik ve şiddetli anksiyetede kullanılması gereken ilaçlardır.

Barbitüratların iştihâ keskinliği üzerine herhangi bir etkileri yoktur. Bununla beraber, görme keskinliğinde azalmaya neden olabilirler (Landis ve Zubin, 1951). Bu ilaçlar ayrıca zaman algısında da bazı sorunlara neden olabilirler. Barbitürat kullananlar zamanı olması gerekenden daha uzun algılayabilirler (Goldstone ve ark., 1958).

Alkolde olduğu gibi pentobarbital de ayakta dik durma ve bedeni kontrol etme becerisini düşük dozlarında bile azaltabilir. Ayrıca bir sarkacın hareketlerine konsantre

olmadaki gibi bölünmüş dikkat gerektiren görevlere gözün adapte olma yeteneğinde bozulmaya neden olurlar. Bu gibi bozukluklar ile kandaki barbitürat düzeyleri arasında yakın bir ilişki söz konusudur. Barbitürat dozu ve kandaki düzeyleri yükseldikçe bu tarz görevleri yapma becerisi daha fazla azalır (Ellenwood ve ark., 1980). 1960 yılında yayınlanan ilginç bir raporda 100 mg dozunda alınan sekobarbitalin yüzücülerin performansında azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür. Oysaki yarışçılar sekobarbitali performanslarını artıracakları düşüncesi ile kullanmışlardı (Smith ve Beecher, 1960).

Antiepileptik amaçla günlük 100 mg dozda kullanılan fenobarbitalin bir hafta sürekli kullanımı sonrası kısa süreli bellekte bozulma olurken uzun süreli bellekte herhangi bir değişiklik oluşmadığı gösterilmiştir (MacLeod ve ark., 1979).

Benzodiazepinler de aynı barbitüratlar gibi görme keskinliğini bozarlar. Benzodiazepinlerin iştihaya ile ilişkili sorunlar oluşturabileceği de iddia edilmiştir (Vogel, 1979). Benzodiazepin kullananlarda basit reaksiyon hızında hafif bir azalma olabilir. Bir şeklin aynadaki görüntüsünü kopyalama (taklit etme), belli gruplara ayırarak kartları dağıtma, yazılı bir sayfa üzerinde direktif verilen belli harfleri seçme veya görmezden gelme gibi motor beceri isteyen testler benzodiazepin kullananlarda olumsuz etkilenir. Bununla beraber, bu etkiler düşük dozlardan ziyade yüksek dozlarda ortaya çıkar. Bu tür olumsuz etkiler ayrıca bireysel değişkenlik sergiler. Kısa dönem bellek benzodiazepin kullananlarda etkilenmez (Vogel, 1979).

Benzodiazepinler yeni bir bilgiyi elde etme ve işleme yeteneği üzerine belirgin bir etkiye sahiptir. Benzodiazepin kullananlarda hem sözel hem de görsel bilginin kazanımının %60' dan fazla bir oranda azaldığı gösterilmiştir. Bununla beraber, benzodiazepinler edinilmiş bilginin tekrar belleğe çağrılarak kullanılmasını etkilemezler. Bozucu etkiler oral yoldan alınan diazepamda 1 saatte, lorazepamda ise 3 saatte başlar. Etki süresi doza bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, tek dozun alınmasını izleyen 24 saat içinde genellikle kaybolur. Bu zararlı etkilerin süresi ile ilacın kan konsantrasyonu arasında bir ilişki yoktur. İlginç olarak kısa etki süreli benzodiazepinlerin bu tür etkileri uzun etki süreli olanlardan daha geç sonlanır (Taylor ve Tinklenberg, 1987). Bu tip etkilerle ilişkili bulgular genellikle tek doz izleme çalışmalarına dayanır. Kronik kullanım söz konusu olduğunda bu tür etkilere hızlı bir tolerans gelişimi söz konusudur (McKim, 2000).

Benzodiazepinler şiddetli anksiyetesi olan ve anksiyete ile ilişkili performans sorununu yaşayan bireylerde ise motor performans üzerine bazı olumlu etkiler oluşturmurlar (Janke ve DeBus, 1968).

### **Artık Etki**

Barbitüratlar ve benzodiazepinler genellikle uykuyu indüklemek ve rahat bir uyku uyumak amacıyla gece yatmadan önce alınırlar. Bununla beraber orta ve uzun etki süreli benzodiazepinler genellikle alındıkları günün ertesinde de sedatif etkilerini devam ettirirler. Özellikle diazepam gibi uzun etki süreli benzodiazepinlerde sedatif yan etki çok daha belirgindir ve ilaç alımını izleyen ertesi günde de uzun süre devam edebilir. Buna "artık etki" (hangover) adı verilir ve nordazepam gibi aktif metabolitlerin organizmadan atılmasının uzun sürmesi ile ilişkilidir (McKim, 2000). Sedatif-hipnotik ilaçların artık etkilerinin şiddeti doğrudan etki sürelerine ve metabolitlerinin aktif olup olmamasına bağlı olarak değişir.

Benzodiazepinlerin etkileri barbitüratlara göre daha uzun süre devam eder. Bu tip ilaçlarla birlikte alkol kullananlarda artık etki de oldukça uzar ve yaşam kalitesi ni olumsuz yönde etkiler (Saario ve Linnoila, 1976).

### **Taşıt kullanma performansı üzerine etkiler**

Barbitüratlar trafikte araç kullanma yeteneğini anlamlı ölçüde zaafa uğratırlar. Sekobarbitalin 200 mg'lık tek bir dozu kanda 150 mg / 100 ml alkol bulunması durumu ile (yasaların izin verdiği ölçüden 2 misli daha yüksek) aynı ölçüde trafikte emniyetli araç kullanma becerisini zarara uğratır (Loomis ve Vest, 1958).

Benzodiazepinlerin de trafikte emniyetli sürüş yeteneği üzerine olumsuz etkileri vardır ve bu etkiler alkol ile birlikte kullanıldıklarında daha belirgin olarak ortaya çıkar (Betts ve ark., 1972; Linnoila ve Hakinen, 1974).

İlk kez benzodiazepin kullanmaya başlayanlarda trafik kazası yapma riski oldukça yüksetir (Taylor ve Tinklenberg, 1987).

Gerek benzodiazepinlerin gerekse barbitüratların motor performansı olumsuz etkilemesi göz önüne alınarak trafiğe çıkanların bu tip ilaçları kullanmaktan kaçınmaları gerekir. Tedavi için hekim kontrolünde benzodiazepin kullananların en azından tedavinin başlangıcında trafikte araç kullanımı ve benzeri tehlikeli araç kullanımı gerektiren durumlardan kaçınmaları gerekir.

## **SEDATİF-HİPNOTİK BAĞIMLILIĞI**

### **Sedatif-Hipnotiklerin Ayırt Edici (Diskriminatif) Stimulus Özellikleri**

Pentobarbital salinden ayırt etmek üzere eğitilen deney hayvanları pentobarbital yanıtını diğer barbitüratlar, benzodiazepinler, etanol, meprobamat, kloral hidrat ve paraldehyde de genellerler. Yani bu ajanlar pentobarbital ile aynı ayırt edici yanıtı oluştururlar. Öte yandan amfetamin ve LSD yanıtı pentobarbitalden ayrılır (McKim, 2000).

İlk benzodiazepin olan klordiazepoksiti salinden ayırt etmek üzere eğitilmiş deney hayvanlarında da tüm diğer benzodiazepinler ve barbitüratlar klordiazepoksitide benzer ayırt edici stimulus yanıtı oluştururlar. Bu yanıt antipsikotikler ile oluşturulan yanıtın farklılık gösterir. Klordiazepoksitin ayırt edici yanıtı amfetamin, kafein ve kokain gibi stimulanlar ve meskalin gibi halüsinojenler tarafından bloke edilemez (Colpaert, 1977). Öte yandan deney hayvanları farklı doz ve uyarı dereceleri kullanılarak klordiazepoksiti barbitüratlardan ve etanolden ayırt edebilecek şekilde de eğitilebilirken, hiçbir şekilde klordiazepoksiti diazepamdan ayırt edebilecek şekilde eğitilemezler (Barry ve ark., 1982).

### **Tolerans Gelişimi**

Barbitüratların sedatif motor ve entelektüel yetenekleri bozucu etkileri başta olmak üzere birçok etkisine kronik kullanım esnasında tolerans gelişir. İlk kez barbitürat kullanan bir kişide 150 mg'lık barbitürat dozu ciddi sedasyon yapıp motor ve entelektüel yeteneklerde belirgin bir bozulmaya neden olurken, uzun süre sekobarbital kullananlarda 2200 mg'lık dozda bile motor ve entelektüel yeteneklerde bir bozulma gözlenmemektedir (Fraser, 1957).



Barbitüratların farklı etkilerine tolerans gelişimi ve gelişen toleransın ilaç kesilmesini izleyen dönemde ortadan kalkması farklı süre ve hızlarda gerçekleşmektedir. Örneğin, barbitüratların antiepileptik etkilerine yıllarca kullanılsa bile tolerans gelişmez. Öte yandan sedatif ve motor koordinasyonu bozucu etkilerine yapılacak görevin niteliğine göre değişen süre ve hızda tolerans gelişir. 1950'lerin sonunda Frazer'in yaptığı bir çalışmada 400 mg gibi nispeten yüksek bir dozda 90 gün süre ile kronik olarak barbitürat verilen denekler izlenmiştir. Deneklerin reaksiyon verme süresi ve el-göz koordinasyonu ilaç alımının ilk üç gününde belirgin ölçüde bozulmuş, ancak bu etki bir hafta içinde gelişen tolerans nedeniyle tamamen normale dönmüştür. Total uyku süresi başlangıçta yaklaşık olarak 1.5 saat kadar artarken 70. günde eski düzeyine dönmüştür (Fraser, 1957).

Benzodiazepinler deney hayvanlarına kronik verildiğinde sakinmeyi bozucu ve depresan etkilerine tolerans geliştiği gözlenmiştir (Masuki ve Iwamoto, 1966; Cannizarro ve ark., 1972). Benzodiazepinlerin terapötik dozlarda kullanıldıklarında ortaya çıkan uyuşukluk ve sedasyon yapıcı etkilerine ve antikonvulsan etkilerine de tolerans gelişmektedir. Yapılan birçok çalışmaya rağmen benzodiazepinlerin uyku üzerine etkileri ile ilişkili tolerans gelişimi net bir şekilde ortaya konamamıştır. Bununla beraber, REM uykusunu azaltıcı etkilerine tolerans geliştiği düşünülmektedir (McKim, 2000).

### **Çapraz-tolerans gelişimi**

Barbitüratlar ile diğer sedatif etkili anestezikler ve alkol gibi ilaç ve maddeler arasında çapraz tolerans gelişimi söz konusudur. Barbitüratlar tarafından etkili bir şekilde indüklenen sitokrom P-450 enzimleri tarafından metabolize edilen başka ilaçlar arasında da çapraz tolerans gelişimi söz konusudur. Barbitürat indüksiyonuna bağlı olarak aktif hale gelen enzim sistemi metabolize ettiği ilaçların vücuttaki etkinliğini azaltıcı yönde faaliyet gösterir.

Benzodiazepinlerle de barbitüratlar, anestezikler, alkol ve diğer sedatif hipnotikler arasında çapraz tolerans söz konusudur. Barbitürat veya alkol kullanım öyküsü olan kişilerde benzodiazepinler normal terapötik dozlarında sedatif ve depresan etki göstermezler (Greenblatt ve Shader, 1974).

Gerek barbitürat gerekse benzodiazepin kullananlarda anestezi indüksiyon süresi gelişen çapraz toleransa bağlı olarak anlamlı ölçüde uzayabilir. Bu durum güvenlik aralığı dar olan anesteziklerin kullanımı sırasında ciddi bir sorun oluşturabilir. Bu duruma önemli bir örnek olarak propofol verilebilir. Propofol anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyonda kullanılan kısa etki süreli intravenöz olarak kullanılan bir ajandır. GABA-A reseptörünün beta alt ünitesine bağlanarak hücre içine klorür girişini artırmak suretiyle etki eder (Valente ve ark., 1994; Krasowski ve Harrison, 1999; Roussin ve ark., 2007). Bu özelliği ile propofolün farmakolojik etki mekanizması benzodiazepinlere benzemektedir. Propofol ayrıca etkilerine tolerans gelişebilen (Deer ve Rich, 1992; Cohen ve ark., 2004), kötüye kullanma ve bağımlılık yapma potansiyeli olan bir anesteziktir (Soyka ve Schotz, 1997; Wilson ve ark., 2010; Tezcan ve ark., 2015). Barbitürat ve benzodiazepinler gibi sedatif hipnotikleri kullanım öyküsü olanlarda anestezik veya ağrı kesici olarak propofolün kullanılması ünlü pop yıldızı Michael Jackson'un ölümü olgusunda olduğu gibi (Wilson ve ark., 2010) tehlikeli sonuçlar oluşturabilir. Bu tür olgularda gelişen toleransa bağlı olarak

propofol dozu yükseltilmek zorunda kalabilir veya bazı ölümcül etkilere tolerans gelişmiyor olabilir.

## Yoksunluk Sendromu

### Barbitürat yoksunluk sendromu

Literatürde ilk barbitürat yoksunluk sendromu olgusu barbitüratın tıbbi amaçla ilk kullanımından iki yıl sonra, 1905 yılında kaydedilmiştir (McKim, 2000). Bu erken uyarıya karşın 1930 yılına kadar kronik olarak kullanılan barbitüratların yoksunluk sendromuna neden olduğu konusu tartışmalı kalmış ve bu konuda kesin bir yaklaşım sergilenmemiştir. Buradaki temel sorun yoksunluk belirtilerinin sıklığı ve şiddetinin önemli ölçüde bireysel değişkenlik sergilemesidir. Kronik barbitürat kullanan bazı olgularda yoksunluk belirtileri çok hafif seyrederken bazı olgularda oldukça şiddetli olabilmektedir. Yoksunluk sendromunun şiddeti kullanılan barbitürat dozuna ve süresine de bağlıdır. Düşük dozlarda barbitürat kullananlarda yoksunluk sendromu sadece rebound REM uykusu değişiklikleri ve orta derecede uyku bozuklukları şeklinde ortaya çıkarken, yüksek dozlarda barbitürat kullananlarda yoksunluk sendromunun şiddeti tıbbi müdahaleyi gerektirecek şiddettedir, bazen ölümlerle sonuçlanabilir.

Yoksunluk sendromu belirtileri genellikle son dozun alınmasını izleyen 12-24 saat içinde ortaya çıkar. Uzun etki süreli barbitürat kullananlarda bu süre 48-72 saate kadar uzayabilir. Semptomlar alkol yoksunluk sendromu belirtilerine benzerdir; tremorlar, şiddetli anksiyete ve insomnia, bulantı ve kusma, delirium ve epileptik nöbetler en sık gözlenen semptomlardır. Epileptik nöbetler genellikle ilacın kesilmesini izleyen 2-8. günler arasında ortaya çıkar, garnd-mal niteliklidir ve tıbbi müdahale olmazsa bazı olgularda ölümlerle sonuçlanabilir (McKim, 2000).

Bazı olgularda ilacın kesilmesini izleyen 2-4 gün içinde delirium tablosu ortaya çıkar ve bu durum 10 güne kadar uzayabilir. Oldukça parlak ve net işitsel ve gör-sel halüsinasyonlar, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon, konfüzyon ve şiddetli korku duygusu sık görülür. Alkolde olduğu gibi, halüsinasyonların REM uykusu üzerine olumsuz etkilere bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (Aston, 1972).

Tüm bu semptomların düzelmesi de kademelidir. Tüm semptomlar 2 hafta içinde tamamen ortadan kalkar; ancak fiziksel zayıflık ve güçsüzlük haftalarca devam edebilir.

Barbitüratların ani kesilmesine yoksunluk semptomları şeklinde verilen yanıtın şiddetinin bireyler arasında kullanılan doza da bağımlı olarak oldukça geniş bir varyasyon gösterdiğinden yukarıda bahsetmiştik. Günlük 400 mg'ın altında barbitürat kullananlarda çok defa yoksunluk belirtileri ortaya çıkmaz veya çok hafif seyreder. Günlük 600 mg barbitürat kullananlarda semptomlar belirgin hale gelir ve epileptik nöbetler ortaya çıkabilir. Sekizyüz mg ve üzerindeki dozlarda semptomlar şiddetlidir ve hem epileptik nöbetler hem de delirium tablosu ortaya çıkar (Ashton, 1972). Çoğu tıbbi amaçlı kullanımda barbitüratların 100 mg'lık dozları tercih edilir. Bu nedenle normal tıbbi amaçlı ve kısa süreli kullanımlarında yoksunluk sendromu riski yoktur ve bazı olgularda sadece REM uykusu ile ilişkili sorunlar yaşanabilir. Bununla beraber, barbitüratların kötüye kulanıma uygun ilaçlar olması ve rahatlatıcı etkilerine hızlı tolerans gelişimi sürekli kullanımlarına ve kullanicılarda dozu artırma

eğilimine neden olur. Barbitürat yoksunluk sendromunun şiddetli bir şekilde ortaya çıkması kişinin en azından 600 mg'dan daha yüksek dozları kronik olarak kullandığı, yani barbitürat bağımlısı olduğunu da kanıtlar.

### **Benzodiazepin yoksunluk sendromu**

Benzodiazepinler 1960'ların başlarından itibaren tıbbi amaçla kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen, aynı barbitüratlarda olduğu gibi, kronik benzodiazepin tedavisinin bağımlılık yapabileceği ve tedavinin ani kesilmesini izleyerek yoksunluk sendromu ortaya çıktığı yıllar sonra literatüre girmiştir. Uzun süre belli bir dozun üzerinde benzodiazepin kullananlarda ilacın kesilmesini izleyerek barbitürat ve alkol yoksunluk sendromundakine benzer semptomlarla karakterize yoksunluk sendromu ortaya çıkmaktadır. Benzodiazepin yoksunluk sendromunun belli başlı semptomları ajitasyon, depresyon, ışığa ve sese hassasiyette artış, anksiyete, karın ağrısı, delirium tremens, insomnia ve epileptik nöbetlerdir. Yoksunluk sendromu belirtilerinin ortaya çıkıp çıkmaması ve şiddeti doza bağımlı gibi görünmemektedir. Semptomlar benzodiazepinleri normal terapötik dozlarda kullananlarda da görülür. Semptomların çoğu ilacın kesilmesini izleyerek saatler içinde ortaya çıkar ve 4 gün içinde şiddeti en yüksek dereceye ulaşır. Semptomların tamamen kaybolması 2 hafta sürebilir (Greenblatt ve Shader, 1974; Hallstrom ve Lader, 1981; Crawford, 1981; Peturson ve Lader, 1981; Brick ve Erickson, 1998).

Benzodiazepinlere gelişen bağımlılık ve ortaya çıkan yoksunluk "semptomları incelendikçe kronik benzodiazepin kullananlarda benzer sürelerde ortaya çıkan ama farklı sürelerde sonlanan birbirinden ayrı iki farklı tipte yoksunluk sendromu ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (Smith ve Wesson, 1983; Griffiths ve Sannerud, 1987). Birinci tip yoksunluk sendromu sedatif-hipnotik tipi yoksunluk adını alır ve aynı barbitürat ve alkol yoksunluk sendromunda olduğu gibi tremor, delirium, kramplar ve konvülsiyonlar ile karakterizedir. Bu tip yoksunluk belirtileri tedavi edici dozdan daha yüksek dozlarda benzodiazepinleri en az bir ay kullananlarda, ani kesilmeyi izleyen birkaç gün içinde başlayıp yaklaşık olarak 10 gün kadar devam eder. Bu tip yoksunluk semptomları genellikle kısa eliminasyon yarılanma ömrü olan benzodiazepinleri kullananlarda görülür.

İkinci tip yoksunluk sendromu "düşük-doz yoksunluk olarak adlandırılır. Bu semptomlar genellikle benzodiazepinleri dozu daha fazla artırmaksızın düşük terapötik dozlarda 6 aydan daha uzun süre kullanan bazı kişilerde görülür. Bu tip yoksunluk sendromu daha çok anksiyete, panik, kalp ritim bozuklukları, arteriyel kan basıncında artış, bellek ve konsantrasyon bozuklukları, kas spazmları ve sesli ve ışıklı uyarılara aşırı hassasiyet gibi belirtilerle karakterizedir. Bazı olgular bir pamuk yığını üzerinde yürüdükleri hissine kapıldıklarını ve çevreyi puslu gördüklerini veya gözlerinin önüne çekilen bir tül perdenin gerisinden gördüklerini de ifade etmişlerdir. Bazıları da gerçeklik duygusunu yitirdiklerini ve kendilerinin kendileri olmadığını veya kafalarını bir balon gibi hissettiklerini ifade etmişlerdir (Ashton, 1984). Bu tip yoksunluk sendromunun süresi hakkında kesin bir fikir birliği olmamakla beraber, yaklaşık olarak 2 hafta sürdüğü (Owen ve Tyrer, 1983) veya bazı semptomların bir yıl gibi uzun bir süre devam edebileceği (Smith ve Wesson, 1983) ileri sürülmüştür. Terapötik düşük dozlarda benzodiazepin kullananların ne kadarında yoksunluk sendromu geliştiği ile ilişkili bir fikir birliği de bulunmamaktadır. Bununla beraber, görülme



sıklığının %15-44 arasında değiştiğine işaret eden veriler vardır (Higgitt ve ark., 1985). Bu tip yoksunluk sendromu geliştirmeye bazı kişiler diğerlerine göre daha hassastır.

Diğer maddelere bağlı yoksunluk sendromlarında olduğu gibi, her iki tip benzodiazepin yoksunluk sendromunda da ilaca yeniden dönüldüğünde belirtiler tamamen ortadan kalkar. Özellikle düşük-doz yoksunluk sendromu ilaca yeniden dönmeye son derece duyarlıdır. Düşük dozda benzodiazepin alınması bile semptomların büyük ölçüde hafiflemesine neden olur. Altı aydan daha uzun süre benzodiazepinleri yüksek dozlarda kullanan kişilerde ise yoksunluk sendromunun her iki tipi birlikte ortaya çıkabilir (Smith ve Wesson, 1983).

### Sedatif-Hipnotiklerin Sokak Kültüründe (İllegal) Kötüye Kullanımları

Barbitüratların illegal veya sokak kültüründe kötüye kullanımı tedavi amaçlı kullanımından farklı özellikler gösterir. İllegal yollarla barbitürat kullanımı daha yüksek dozlardadır ve tek başına sürekli bir kullanımdan ziyade başka kullanıcılarla birlikte alınma şeklindedir. Bu tip partilerde genellikle barbitüratlar başka ilaçlarla da kombine edilir. Gençler ve rastgele ilaç kullanıcıları içinde barbitüratlar çok defa alkol yerine veya alkol ile alkolün etkilerini artırmak amacıyla kombine şekilde kullanılırlar. Bu tarz kombine kullanımlar aralıktır ve genellikle hafta sonları ve müsait olduğu zamanlarda gerçekleşir.

Ciddi bağımlılık problemi yaşayan kişiler barbitüratları damar yoluyla enjekte ederek ve eroin veya amfetamin ile kombine ederek kullanırlar. Sekobarbital veya amobarbital kapsüllerinin içeriği çözülerek ve enjekte edilerek damar yoluyla kötüye kullanılabilir. Bu tarz bir kullanımda kullanıcı damar yolundan eroin kullanımına benzer ölçüde ve şiddette etki elde edebilir. Bu tarz bir etki kapsüller oral yoldan alındığında duyumsanamaz. Bu durum aynı zamanda eroin bağımlılarının eroine ulaşamadıkları zaman neden damar yolu ile barbitürat kullandıklarını da açıklamaktadır. Barbitüratlar kokain veya amfetamin gibi psikostimülan bağımlıları tarafından bu maddelerle birlikte de kötüye kullanılmaktadır. Kullanıcılar barbitüratların birlikte kullanıldığında stimülanların bazı istenmeyen etkilerini azalttığı veya yumuşattığını ifade etmektedirler (McKim, 2000).

İllegal olarak alınan benzodiazepinler genellikle tek başlarına değil, başka bağımlılık yapıcı ilaç veya maddelerle birlikte kötüye kullanılırlar. Benzodiazepinlerin en çok birlikte kullanıldığı madde alkoldür. Çok kısa etki süreli bir benzodiazepin olan flunitrazepam ülkemizde de rohipnol ismi ile kullanılmıştır. Avrupa, Meksika ve Güney Amerika'da bu ilacın gençler arasında yaygın bir şekilde alkol ile birlikte kötüye kullanıldığı saptanmıştır. Ülkemizde de flunitrazepamın "Roş" adı ile illegal amaçlarla kullanıldığına işaret eden ciddi gözlem ve veriler nedeni ile kullanımı ve satışı yasaklanmıştır.

Diazepamın veya metadonun karşılıklı olarak birbirlerinin kan düzeyini artırmasına rağmen (Preston ve ark., 1986), diazepamın opiyatların subjektif etkilerini artırdığı gösterilmiştir (Griffiths ve Sannerud, 1987). Bu nedenle, metadon idamesi ile opiyat bağımlılığı tedavisi gören hastaların yarısından fazlası metadon etkisini güçlendirmek için benzodiazepinleri de birlikte kullanır veya kullanmak isterler.

## **Anksiyete Tedavisinde Rasyonel Benzodiazepin Kullanımı İlkeleri**

Benzodiazepinler akut anksiyete ataklarının önlenmesi ve genel olarak anksiyetenin tedavisinde en etkili ilaçlardır. Bağımlılık yapmaları anksiyete tedavisinde rahatça kullanılmasını kısıtlamaktadır. Bununla beraber bazı noktalar dikkate alınarak ve bazı kurallara uyularak benzodiazepinlerin anksiyete tedavisinde optimal etki ve en düşük bağımlılık riski ile kullanılması mümkündür. Bu kuralları şöyle sıralayabiliriz (Brick ve Erickson, 1998).

1. Benzodiazepinler ancak ilaçsız yöntemlerle kontrol altına alınamayan anksiyete belirtilerinin kontrol altına alınması için kullanılmalıdır. Günlük yaşamın geçici streslerinden kaynaklanan kısa süreli ve hafif nitelikli anksiyete ve gerginliğin giderilmesinde benzodiazepin kullanılmamalıdır.
2. Benzodiazepinler ile tedavi bağımlılık riskini en aza indirebilecek makul bir sürede yapılmalıdır. Bağımlılık riskini artıran uzun süreli tedavide zaman zaman tedaviye ara vererek benzodiazepin yerine plasebo vermek ve tekrar benzodiazepin tedavisine dönmek bağımlılık riskini azaltır.
3. Benzodiazepinlerin eliminasyon yarılanma ömürleri bireyler arasında geniş ölçüde değişkenlik gösterir. Bir hasta için etkili olan doz başka biri için etkisiz veya belirgin yan etki potansiyeline sahip olabilir. Bu nedenle tedavinin başlangıcında hasta bir süre izlenerek bireysel etkin doz ayarlaması yapılmalıdır.
4. İlacın yararlı olup olmadığının mümkün olduğunca erken saptanması gerekir. Bir iki haftalık bir tedaviye rağmen semptomlarda yeterli bir düzelme sağlanamıyorsa benzodiazepin tedavisinden vaz geçilmeli ve alternatif tedavilere geçilmelidir.
5. Hastanın benzodiazepinlerle etkileşebilecek özellikle alkol, antihistaminikler ve diğer sedatifleri kullanmaması konusunda bilgilendirilmesi gereklidir.
6. Kronik bir tedavinin sonunda benzodiazepinlerin kademeli bir şekilde dozu düşürülerek kesilmesi gerekir.

## **SEDATİF-HİPNOTİKLERİN ZARARLI ETKİLERİ**

### **Gebelikte Kullanım ve Teratojenite**

Barbitüratlar plasentayı kolayca geçerek fetusun kan dolaşımına karışırlar. Bu ilaçların hamilelikte alınmasının malformasyonlu doğumlara neden olduğu iyi bilinmektedir. Hamilelik döneminde epilepsi nedeni ile barbitürat kullanmak zorunda kalan annelerde malformasyonlu doğum oranı %6 olarak bildirilmiştir. En yaygın anomaliteler yarık damak ve dudak, kalp, iskelet ve santral sinir sistemi bozukluklarıdır (McKim, 2000).

Deney hayvanlarında gerçekleştirilen birçok çalışmada gebelik döneminde verilen barbitüratların fetusun beyin gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Özellikle anneleri barbitürat alan erkek yavruların beyin gelişimi olumsuz etkilenmekte ve bunlarda yaşamın ilerleyen dönemlerinde erkek seksüel davranışında bazı eksiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmalardan çıkarılan bazı sonuçlara göre gebelik döneminde anneleri barbitürat kullanan insanlarda da yaşamın ilerleyen dönemlerinde öğrenme bozuklukları, düşük IQ, performans bozuklukları, psikososyal

uyumsuzluk ve erkek cinsiyete özgü davranış özelliklerinin yeterince ortaya çıkmaması gibi sorunlar görülmektedir (Reinisch ve Sanders, 1982). Erkeklik özelliklerinin baskılanması (demaskülinizasyon) ilacın fetusun beynine doğrudan etkileri ile ilişkili olduğu kadar barbitüratların steroidleri metabolize eden enzimleri stimüle edici etkileri ile de ilişkilidir. Bilindiği gibi testosteron erkek cinsel farklılaşmasını sağlayan steroid yapısında bir hormondur. Bunun metabolizmasındaki hızlanma gelişme döneminde fetusta önemli bir eksikliğe neden olacak ve dolaylı olarak erkek cinsel kimliği ve farklılaşmasını dolaylı olarak olumsuz yönde etkileyecektir (McKim, 2000).

Eğer bir anne adayı barbitürat bağımlısı ise dünyaya getirdiği bebek te barbitürat bağımlısı olarak doğar ve doğumu izleyen dönemde barbitürat verilmediği takdirde bebekte yoksunluk sendromu ortaya çıkar. Bebeğin barbitüratları karaciğerde metabolize etme yeteneği yavaş olduğundan yoksunluk sendromunun hemen doğumu izleyen dönemde değil, daha gecikmiş olarak ortaya çıkar. Doğumu izleyen dönemde barbitürat bağımlısı olan bir anneden doğan bebekte barbitürat yoksunluk sendromunun ortalama ortaya çıkış süresi 7 gün civarındadır. Bunlardaki yoksunluk semptomları erişkinlerdekine benzerdir. Bu bebeklerde uyku bozuklukları, çok yüksek sesle ve sürekli ağlama, tremorlar, diyare, kusma, deliryum ve hatta epileptik nöbetler gibi yoksunluk semptomları gözlenir (McKim, 2000).

Benzodiazepinler gebelikte kullanıldığı takdirde yenidoğanda gerek doğumla birlikte gerekse doğumu izleyen yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan bazı defektlere neden olabilir. Gebeliğinin ilk üç aylık döneminde benzodiazepin kullanan annelerde yarık dudaklı bebek doğurma riskinin 4 misli arttığı rapor edilmiştir (Safra ve Oakley, 1974). Başka bir çalışmada ise benzodiazepinlerin böyle bir etkisi olduğu teyit edilememiştir (Jick, 1988). 1980'lerin sonunda İsveç'te gerçekleştirilen çalışmalarda gebelikte diazepam veya oksazepam kullanımının fetal alkol sendromuna benzer şekilde fetal benzodiazepin sendromuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bebeklerin yüzlerinin malformasyonlu ve ifadesiz olduğu, kas tonusunun zayıf olduğu, el-göz koordinasyonunun geciktiği ve ayrıca ilerleyen dönemde öğrenme bozuklukları, mental gerilik ve tremorlar ortaya çıktığı gösterilmiştir (Lagried ve ark., 1987).

Benzodiazepinlerle deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalar da mevcuttur. Gestasyonun 3. haftasında diazepam enjekte edilen gebe sıçanların yavrularında lokomasyonda ve akustik irkilme yanıtlarında önemli bozulmalar görülmüştür (Kellogg ve ark., 1980). Gebeliğin herhangi bir döneminde benzodiazepinlere maruz kalma deney hayvanlarında çeşitli stres faktörlerine maruz kalmaya verilen fizyolojik yanıtlarda değişiklikler oluşturabilir ve bu değişiklikler yaşamın çeşitli evrelerinde gelişen farklı davranışsal sorunlara neden olabilir (Kellogg, 1988).

Anneleri gebelik döneminde terapötik dozlarda benzodiazepin kullanan yeni doğanlarda doğumu izleyerek tremor, iritabilite ve hiperaktivite ile karakterize yoksunluk sendromu gözlenmiştir. Bu belirtiler doğumu izleyen 2.5-6 saatlik süre içinde ortaya çıkar ve barbitürat verilmesi ile ortadan kalkar (Remeria ve Bhatt, 1977). Benzodiazepinler sadece doğum esnasında verilse bile yenidoğanda beslenmeye karşı isteksizlik, normal vücut sıcaklığında azalma ve solunumla ilgili sorunlara neden olabilir. Ayrıca Apgar skoru deprese olabilir. İlaç bebeğin kanında doğumu izleyen 8 güne kadar saptanabilir (Cree ve ark., 1973).



Barbitüratlar ve benzodiazepinler gebelerde ve gebelik olasılığı bulunanlarda kullanılmaması gereken ilaçlardır. Özellikle benzodiazepinlerin kadınlarda erkeklerle göre daha fazla reçeteleniyor olması bunun önemini daha da artırmaktadır.

### Agresyon ve Şiddet

Her ne kadar benzodiazepinler gerilim ve gerginliği azaltmakta ve rahatlatıcı etkiler oluşturmaktaysa da bazı gözlemler bazı insanlarda düşmanca tavırları tetiklediklerine ve agresyona neden olduklarına işaret etmektedir. Benzodiazepin etkisi altında oluşan bu davranışsal reaksiyona öfke reaksiyonu, paroksimal galeyen (öfke krizi), davranışsal veya agresif kontrolsüzlük gibi isimler verilmektedir. Bu davranış sorununun gelişmesi zaman alır (Feldman, 1962; Saltzman ve ark., 1969; McKim, 2000). Bazı durumlarda bu agresyon suç teşkil eden eylemlere dönüşebilir (Dietch ve Jennings, 1988).

### Aşırı Doz

Tedavi edici ve toksik dozlar arasındaki güvenlik aralığının dar olması nedeniyle barbitüratların kasten veya kazara yüksek dozlarda alınması yaşamı tehdit eden önemli bir risk oluşturur. Kronik kullanımda barbitürat etkilerine tolerans gelişmesi ve gelişen toleransın bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle bağımlılar için letal (öldürücü) doz belirlemek zordur. Bununla beraber insanlar için barbitürat letal dozu yaklaşık olarak 4-6 g arasındadır (Moeschling, 1971). Alkol veya başka bir sedatif-hipnotik ile birlikte alındığında bu doz sınırı daha da aşağılara düşecektir. Örneğin, 100 ml kanda 100 mg etanol ile 0.5 mg sekobarbitalin birlikte bulunması öldürücüdür. Tek başlarına alındığında etanol 100 ml kanda 400 mg, sekobarbital ise 1.1-6.0 mg arası dozlarda bulunduğu öldürücü olmaktadır (Gupta ve Koefed, 1966).

Barbitüratlarla intihar girişimi doz güvenlik aralıklarının (terapötik indeks) dar olması ve sıklıkla alkol gibi başka maddelerle birlikte kullanılması nedeni ile çok defa başarılı olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 15.000 kişinin barbitürat zehirlenmesi nedeni ile öldüğü ve bu ölümlerin önemli bir kısmının intihar nedeniyle gerçekleştiği bildirilmiştir (McKim, 2000).

Barbitüratlarla zehirlenmede bilinç kaybı, kan basıncı ve kalp atım sayısında önemli ölçüde düşüş ve barsak motilitesinde azalma gözlenir. Deri üzerinde kabarcıklar belirir, antidiüretik hormon düzeylerinde artış ve kan basıncındaki düşüş nedeniyle çıkarılan idrar azalır. Bunlara ilave olarak, vücut termoregülasyon sistemi bozulur ve hipotermi gelişir. Tüm bu belirtiler içinde en önemlisi zamanla gelişen ve hızlı ilerleyen solunum depresyonudur (Beveridge, 1971).

Sık reçetelenen benzodiazepinlerden alprazolam 0.25-8 mg, klordiazepoksid 10-25 mg, klorazepat 7.5-15 mg ve diazepam 5-10 mg günlük dozlarında tedavi amacıyla kullanılır (Brick ve Erickson, 1998). Benzodiazepinlerin aşırı dozları barbitüratlar kadar tehlikeli değildir. Bunun en önemli nedeni benzodiazepinlerin terapötik indekslerinin barbitüratlardan çok daha geniş olmasıdır. İlaçların yüksek dozlarının kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan tüm olguların yaklaşık olarak %12'sini benzodiazepinler oluşturur. Bununla beraber, benzodiazepin aşırı dozları

nadiren öldürücüdür ve etkileri çok uzun sürmez. Klordiazaepoksidin 2.250 mg'a kadar dozlarının sadece uyku ve aşırı sedasyona neden olarak birçok kişi tarafından tolere edilebildiği bilinmektedir. Yüksek dozlarda benzodiazepin alanlarda koma ve ciddi solunum depresyonu oluşması riski düşüktür (Greenblatt ve Shader, 1974). Semptomların çoğu 48 saatte tamamen kaybolur. İntihar amaçlı benzodiazepin kullanıcılarında ölüm oranı barbitürat kullanıcılarına göre oldukça düşüktür. Bununla beraber, benzodiazepinlerin barbitüratlarla veya başka sedatif-hipnotikler gibi ilaçlarla birlikte kullanılması öldürücüdür. Benzodiazepinlerin aşırı dozda alkol ile birlikte kullanıldığı durumlar da sıklıkla ölümle sonuçlanır (Torry, 1976).

Benzodiazepin aşırı dozu ile karşılaşılan durumlarda benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil (Ro 15-1788) kullanılabilir. 1981 yılında literatüre giren flumazenil 1991 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay alarak benzodiazepin intoksikasyonlarında antidot olarak kullanılmaya başlamıştır. Etkisini GABA-A reseptörler aracılı benzodiazepin etkilerini antagonize ederek gösterir. İlaç paranteral yoldan kullanılır ve verildikten sonra dakikalar içinde benzodiazepinlerin sedasyon, motor koordinasyonda bozukluk, kas reflekslerinin azalması ve amnezi gibi etkilerini blirgin bir şekilde ortadan kaldırır (Uzbay, 1994).

Dental girişimler ile endoskopik, gastroskopik ve bronkoskopik girişimler gibi invazif işlemler sırasında hastalar sıklıkla midazolam veya bazen diazepam gibi benzodiazepinlerle sedatize edilirler. Girişimin ardından intravenöz 0.2-1 mg dozlarında flumazenil verilmesi benzodiazepinlerin neden olduğu amnezi, idrak güçlüğü ve oryantasyon bozukluğu gibi belirtileri kısa sürede tamamen ortadan kaldırmaktadır (Brogden ve Goa, 1991).

İlaç benzodiazepin doz aşımına bağlı olarak komaya giren hastalarda bile intravenöz 1 mg civarındaki dozları ile süratle bilincin açılmasına yardımcı olmaktadır (O'Sullivan ve Wade, 1987; Höjer ve Baehrendtz, 1988; Höjer ve ark., 1990).

Flumazenil intravenöz enjeksiyon yolu ile doğrudan verilebileceği gibi %5 glukoz veya %0.4 NaCl'de seyreltilmiş olarak intravenöz infüzyon ile de verilebilir. Tercih edilen iv başlangıç dozu 0.2 mg'dır. İntravenöz enjeksiyonun 15 saniyeden daha uzun bir sürede ve yavaş yavaş yapılması gerekir. Bu doz benzodiazepinlerin terapötik etkilerinin antagonizması için de yeterlidir. Zehirlenme olgularında 1 dakika içinde herhangi bir düzelme görülmezse doz 1'er dakikalık aralarla ve 0.1 mg'lık artırımlarla 1 mg'a kadar çıkarılabilir. Tek dozun etki süresi 1 saat kadar devam ettiğinden benzodiazepin zehirlenmelerinde idame için her saat 0.1-0.4 mg'lık ilaveler yapılabilir. Oral yoldan 200 mg'lık dozu psikomotor performans üzerine depresan etkileri süratle geri çevirir (Uzbay, 1994).

Flumazenil alkol ile çapraz-bağımlılık ve tolerans ilişkisi içinde alkolün özellikle psikomotor performans ve solunum üzerine olan etkilerini de bloke edebilmektedir. Bu özelliği nedeni ile alkol ve benzodiazepinleri birlikte kullanan ölümcül zehirlenme olgularında mortaliteyi azaltır. İlaç trafikte nefes testi yaygınlaşmadan önce bir süre bazı Avrupa ülkelerinde alkollü iken güvenli araç kullanmak ve trafik kontrollerinden kaçmak için kullanılıyordu. Nefes kontrolünün yaygınlaşması sonrası bu tarz kullanımı giderek azalmış ve ortadan kalkmıştır.

## **SEDATİF-HİPNOTİK BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ**

Barbitürat ve benzodiazepinlerin uzun süreli kullanımları sonrası bu ilaçları kesenler yoksunluk sendromu ile karşılaşılır. Diğer birçok bağımlılık türünde olduğu gibi yoksunluk sendromunun şiddetli olması ve epileptik nöbetler gibi ciddi semptomların ortaya çıkması barbitürat ve benzodiazepin bağımlılarının tıbbi bir merkezde ve hekim kontrolü altında tedavisini gerektirir. Benzodiazepin yoksunluk semptomları bireysel yatkınlık ve kullanım süresi ile bağlantılı olarak bazı olgularda tıbbi bakıma gereksinim olmadan da atlatılabilir. Daha önceden epileptik nöbet ve psikoz öyküsü olanlar ve yüksek doza bağlı belirtiler gösterenler mutlaka bir klinikte yatırılarak takip ve kontrol edilmelidir.

Benzodiazepinlerden detoksifikasyon prensipleri diğer sedatif-hipnotikler ve alkol detoksifikasyon prensipleri ile benzerdir. Hastada sadece düşük-doz benzodiazepin yoksunluk sendromu saptanmışsa en iyi yol kullandığı benzodiazepinin dozunu kademeli olarak azaltmaktır. Benzodiazepinlerin kesilmesi sırasında da bazen çok kısa süre içinde şiddetli anksiyete, panik ve epileptik nöbetler görülebilir (Smith ve Wesson, 1983). Bu nedenle, detoksifikasyon bir uzman gözetiminde ve hastanın yoksunluk semptomları dikkatle izlenerek gerçekleştirilmelidir. Hasta detoksifikasyon sırasında beklenen semptomlar ve tedavinin süresi konusunda mutlaka bilgilendirilmelidir. Tedavi amaçlı (iyatrojenik) benzodiazepin kullanıcılarının tedavisi daha kolaydır. Bunlarda ilacı bırakırma oranı %80'in üzerinde bildirilmiştir (Higgitt ve ark., 1985).

Benzodiazepin bağımlılarında aynı alkol bağımlılarında olduğu gibi sosyal destek ve grup terapileri de etkili olur. Bu yaklaşımların detoksifikasyon sonrası idame döneminde uygulanması yerinde olur. Hastanın ilaca tekrar başlamaması için başlama nedenlerinin ortadan kaldırılması ve psikoanalitik yaklaşımlarla desteklenmesi önemlidir.

Barbitürat ve benzodiazepinlerin terapötik kullanımları dışında illegal yollardan elde edilerek tek başlarına kötüye kullanımları veya bağımlılığı çok nadir görülür. Bu ilaçları kullananlar çok defa alkol, eroin veya amfetamin gibi başka maddelere bağımlı olan kişilerdir ve bunları da asıl bağımlı oldukları madde ile birlikte kullanırlar. Bu hastalarda öncelikle sedatif-hipnotik kullanımı dışındaki primer bağımlılık nedeninin saptanması ve öncelikle buna odaklanılması gerekir. Detoksifikasyon döneminde yoksunluk sendromu dikkatle izlenmeli ve kontrol altına alınmalıdır. Çoklu madde kullanıcılarında yoksunluk sendromu çok daha şiddetli ve hatta öldürücü olabilir. Bu nedenle hastanın kesinlikle bir klinikte ve uzman kontrolü altında tutulması gerekir. Daha önce de belirtildiği gibi tek başına barbitüratların yoksunluk sendromu da çok ciddi ve tıbbi müdahaleyi gerektiren komplikasyonlara yol açabilir ve hatta ölümcül olabilir.

Barbitüratlarla birlikte başka maddeleri kullananlarda veya tek başına barbitürat bağımlılarında yoksunluk sendromunu kontrol etmek için fenobarbital veya başka bir sedatif verilebilir (alkol veya benzodiazepinler gibi). Yoksunluk semptomlarının kontrol edilmesi için uzun etki süreli bir barbitürat olarak fenobarbital kullanılması avantajlıdır. Fenobarbitalin kan düzeyleri de uzun bir süre boyunca takip edilebilir. Bu tedavide fenobarbital önce belli bir dozda verilir ve yoksunluk semptomlarının şiddeti ve durumuna göre her gün doz giderek azaltılarak yoksunluk sürecinin tamamlanması sağlanır (McKim, 2000).



Detoksifikasyon sürecinin sonrasında barbitürat kullanıcıları için standart başka bir idame tedavisi belirlenmemiştir. Antidepresanların ve grup terapilerinin yanı sıra bazı alternatif yöntemlerin de yararı olabileceği bildirilmiştir (McKim, 2000).

## ESRAR VE BAĞIMLILIĞI

Esrar (kannabis), çok eski çağlardan beri bilinen ve bağımlılık yapan bir maddedir. Günümüzde, dünyada en yaygın kötüye kullanılan yasadışı maddedir. Esrarın kötüye kullanım sıklığı sigara, kafein ve alkolden hemen sonra gelir. Esrar bitkisinin içinde bulunan en etkin psikoaktif madde olan delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) ve türevleri (kannabinoidler), yalnızca madde bağımlılığı literatüründe değil, aynı zamanda potansiyel terapötik kullanımı açısından da araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır (Alıcı ve Uzbay, 2006).

Bu bölümde esrar bitkisi tüm boyutları ve bağımlılık özellikleri ile ayrıntılı biçimde irdelenecektir.

## ESRAR BİTKİSİ

Esrarın elde edildiği kenevir bitkisi veya *Cannabis sativa* ilk defa 1543 yılında Alman botanikçi ve hekim Leonhart Fuchs (Resim 14) tarafından tanımlanmıştır. Fuchs yayınladığı kitapta vahşi (wild) ve yerli (domestik) olmak üzere iki tip kenevirden söz etmiştir. 1753 yılında 18. yüzyıl İsveç biliminin sembol isimlerinden ünlü botanikçi ve biyolog Carl Linnaeus (Resim 14) doğadaki birçok bitkiyi düzgün bir şekilde sınıflandırdığı modern taksonomi kitabında *Cannabis* bitkisini de tanımlamış ve bitkiyi



Resim 14. Leonhart Fuchs (1501-1565) (sol) Carl Lineaus (1707-1778) (sağ) (Wikipedia)

beş ayrı isim altında değerlendirmiştir. Bunlar *Cannabis sativa*, *Cannabis foliis digitalis*, *Cannabis mas*, *Cannabis erratica* ve *Cannabis femina*'dır. Burada *Cannabis* ismi bütün türleri kapsarken ikinci isimler farklı türleri değil farklı cinsiyetleri temsil etmektedir. Linnaeus kitabında *Cannabis indica*'dan ise hiç söz etmemiştir (Erkelens ve Hazekamp, 2014). Bazı kaynaklarda *Cannabis sativa*'yı ilk bulan ve adlandıranın Carl Lineaus olduğundan bahsedilirse de bu bitkiyi ilk keşfeden ve isimlendiren Leonhart Fuchs'dur.



**Şekil 29.** Cannabis sativa bitkisi (sol) ve yaprağı (sağ) (Wikipedia).

Bitkinin orijininin kesin olmamakla beraber Orta Asya olduğu sanılmaktadır. Kannabis bodur bir ağaçtır. En dikkat çekici yönü insan elinin parmakları gibi farklılaşmış yapraklarıdır (Şekil 29). Erkek ve dişi olmak üzere iki tip bitki vardır. Dişi bitkiler çalı gibidir ve daha yüksek boyludur. Erkek bitki daha küçüktür ve çalı görüntüsü yoktur. Dişi bitki erkek bitkinin çiçeklerinden gelen polenlerle döllenir. Rüzgâr yolu ile gelen polenleri yakalamak için dişi bitki çiçeklerinin tepesinde yapışkan bir reçine salgılar. Bu reçine bitkiyi ayrıca böcekler gibi zarar verebilecek dış etkenlerden de korur (McKim, 2000).

Linneaus dışında başka bilimciler bitkinin *Cannabis sativa*'dan başka en az iki türü daha olduğunu ortaya koymuşlardır. Bunlar *Cannabis indica* ve *Cannabis ruderalis*'tir. Ülkemizde esrarı betimlemek için yaygın olarak kullanılan "hint keneviri" ibaresi de *Cannabis indica*'dan gelmektedir. Böyle bir sınıflandırmaya karşı çıkanlar da vardır. Buna göre sadece tek bir kenevir bitkisi vardır; o da *Cannabis sativa*'dır. Bunun en az iki alttipi veya fenotipi bulunmaktadır. Bu fenotiplerden biri ip imalatı amacıyla daha çok kuzey ülkelerinde yetiştirilir. Kısa sürede olgunlaşır ve kenevir veya kendir adını alır. Diğer fenotip daha yavaş olgunlaşır, psikoaktif maddeler elde etmek amacıyla genellikle dünyanın güney ve tropikal bölgelerinde yetiştirilir (McKim, 2000).

## TARİHÇE

Kannabis bitkisi halk arasında esrar veya haşhaş adlı bağımlılık yapıcı maddenin elde edildiği kaynaktır. Kannabis ile ilişkili ilk bilgiler M.Ö. 2. yüzyılın ortalarına kadar gider. Sami ırkı ile ilişkili bir Ortadoğu topluluğu olan savaşçı ve hareketli İskitler, kannabisi dünyaya tanıtan ve yayanlardır. Kannabis bir İskit sözcüğüdür ve Yunan tarihçisi Herodot İskitleri kannabis kullanan savaşçılar olarak tanımlamıştır. Herodot İskitlerin kannabisi nasıl elde ettiklerini, nasıl kullandıklarını ve bunun etkisi altında nasıl keyifle uluduklarını yazmıştır. Herodot'a göre İskitler kannabisi gerek keyif almak için gerekse cenaze töreni gibi ritüel ayinlerde kullanıyorlardı. Savaşçı ve barbar İskitler kannabisi Filistin yoluyla Mısır'a ve kuzeye yöneldiklerinde de Rusya ve yol üzerindeki Avrupa uluslarına tanıtmış oldular. Bu bölgelerde yaşayan bazı topluluklar bir İskit âdeti olan ölenlerin ardından kannabis tohumu yakma geleneğini hala sürdürmektedir (McKim, 2000).

Çin’de kannabis yaklaşık 6000 yıl önce Neolitik dönemlerde biliniyordu. Kenevir anlamında bir Çin kelimesi olan “ma” en azından son 3000 yıldır Çin’de kullanılmaktadır. Bitki ip elde etmek için yetiştiriliyordu. Bunun yanı sıra tohumları keyif verici ve başka tıbbi amaçlarla kullanılıyordu (Mc Kim, 2000).

Kannabisin Hindistan’a girişi doğrudan Çin üzerinden olmuştur ve Hindistan’da yüzyıllardır kullanılmaktadır. On ikinci yüzyılda Afrika ile Arabistan arasında ticaret yapan Arap tacirler aracılığıyla kenevir bitkisi Afrika’ya ulaşmış ve tüm Afrika’da yayılmıştır. Kannabis Afrika’da “bangi” veya “dagga” olarak adlandırılmıştır (McKim, 2000).

Kannabisin tedavi amaçlı kullanımından ilk kez M.Ö. 2700’lerde Çin’de bahsedilmiştir. Çin İmparatoru Shen-Nung sıtma ve romatizmaya karşı kannabis kullanımını önermiştir (Evren ve Bozkurt, 2013). M.Ö. 1500’lere ait bazı Mısır papirüslerinde gözdeki yaralanmalar ve enflamasyonun tedavisi için marihuanadan bahsedilmektedir. M.Ö. 600’lerde Hindistan’da kannabis bitkisinin yapraklarından elde edilen özel bir karışım olan “Bhang” yaygın şekilde anestezi olarak kullanılmıştır. İsa’dan sonra 79 yılında Romalı yazar, doğa bilimci ve filozof olan Gaius Plinius Secundus (Pliny the Elder) kaynatılmış kannabis köklerinin gut, ağrı ve krampların tedavisinde kullanılabileceğini kaydetmiştir. Sekizyüzlü yıllarda İslam bilginleri bazı hastalıklar için kannabis tavsiye ederken, bir taraftan da onun öldürücü bir zehir olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Yukarıda da belirtildiği gibi Alman hekim Leonhart Fuch bitkiye ilk kez *Cannabis sativa* adını vermiştir (Jacobson, 2014).

Avrupa emperyalizminde ip önemli bir ürün haline gelmişti. Donanma için ip veya halat çok önemli bir materyaldi ve gemilerin birçok yerinde kullanılıyordu. Kenevir İngiltere ikliminde çok verimli yetiştirilemiyor ve bu nedenle Amerikan kolonilerinde üretimi teşvik ediliyordu. Sir Walter Raleigh Virginia kolonisinde kenevir yetiştirilmesi talimatı veren ilk kişiydi ve 1611’den itibaren kolonide tütünün yanı sıra kenevir yetiştirilmesine de başlanmıştı. Amerikan keneviri kalitesini ispat etmiş ve 200 yıldan fazla temel ürünlerden biri olarak üretimi yapılmıştır. Amerika’nın en ünlü kenevir yetiştiricilerinden biri de George Washington’dur.

1611-1620 yılları arasında yaşayan Evliya Çelebi Seyahatnamesi’nde İstanbul’da esrar imal eden ve satışını yapan “Esnafi Benkçıyan” denilen bazı dükkânlardan söz etmektedir. Bu dükkanların çoğu Süleymaniye’deki Tiryakiler Çarşısı’nda bulunmaktaydı ve bunlardan kolayca “Esrar Macunu” temin edilebiliyordu. Bu dönemde İstanbul’da esrar içenlerin birlikte esrar kullandığı esrar tekkelerinden söz edilmektedir. Padişah IV. Murat (1612-1640) döneminde tütün ve alkol ile birlikte esrar imali ve kullanılması da yasaklanmıştır. Buna rağmen İstanbul’un yanı sıra Batı ve Güney Anadolu’da esrar kullanımı yayılmaya devam etmiştir. O dönemlerde özellikle Bursa bölgesinde yetiştirilen Hint keneviri en iyi cins olarak kabul görmüştür. Hint Keneviri buradan Konya Ovası’na yayılarak orada da “Ban otu” veya “Ban” adıyla yetiştirilmiştir (Köknel, 1998).

Her ne kadar kannabisin eski Çin uygarlıklarında tıbbi amaçlarla kullanıldığı yolunda bilgiler olsa da tıbbi amaçlarla kullanıldığına ilişkin ilk somut veriler 18. yüzyıla aittir. Kalküta Üniversitesi’nde bir kimya profesörü olan William Broke O’Shaughnessy (Resim 15) 1839 yılında kannabisin antikonvulsan etkileri olduğunu ve ayrıca iştah açıcı ve antiemetik olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür. O’Shaughnessy kenevirin tetanoz, nevralsi, dismenore, astım, gonore ve migren gibi birçok





**Resim 15.** William Broke O'Shaughnessy (1809-1889) (sol) ve Jacques-Joseph Moreau de Tours (1804-1884) (sağ) (Wikipedia).

önemli hastalıkta faydalı etkileri olduğuna işaret eden makaleler yayımlamıştır. İlginç olarak kenevirin alkol, opium ve kloral hidrat bağımlılarının ve birçok mental hastalığın tedavisinde de kullanılabileceğini ileri sürmüştür. O'Shaughnessy'nin bu verilerinden ilham alan Fransız doktor Jacques-Joseph Moreau de Tours (Resim 15) kannabisi melankoli ve hipomani gibi mental hastalıkların tedavisinde kullanmıştır. İngiltere'de sir John Russell Reynolds ise kannabisi nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanmıştır. Amerikan Farmakopesi 1850 yılında marihuanayı legal ilaçlar arasında gösteriyordu (Jacobson, 2014).

Kannabisin toksik etkileri ve zararlı olabileceği 1846 yılında Fransız yazar Théophile Gautier'in Le Club des Hachichins isimli kitabı yayımlanana kadar tamamen göz ardı edilmiştir. Bu kitapta yazar kannabisin yeni bir zevk oluşturduğunu belirtiyor ve kendi deneyimlerini anlatıyordu. Bu kitap aslında esrar bağımlılığının ilk ipuçlarını anlatıyordu. Kitapta ilk kez haşhaş (haşhiş) ifadesi kullanılmış ve kannabis veya kenevirden söz edilmemişti. Gautier'in kullandığı madde Orta Doğu ve Kuzey Afrika'dan ithal edilmişti ve hiç kimse yazarın kullandığı madde ile tüm Avrupa'da ip yapmak için kullanılan kenevir arasında bir bağlantı kurmamıştı. Kitap ile ilgilenen ve bunun üzerine bazı makaleler yayımlayan Dr. Moreau da kenevir ile haşhaşın birbirinden farklı olduğunu düşünüyordu.

Kannabis bitkisinin sigara gibi içilerek kötüye kullanılması ve marihuana tabiri ilk kez 20. yüzyılın başlarında bunu Amerika Birleşik Devletleri'ne sokan Meksikalı işçiler tarafından gerçekleştirilmiştir. Sigara şeklinde sarılmış marihuana içilmesi 20. yüzyılın başlarından itibaren yavaş yavaş tüm Kuzey Amerika'ya yayılmıştır.

Başlangıçta marihuana kullanımı Meksikalı azınlıklar ve caz müziği yapanlarla sınırlı iken giderek toplumun farklı kesimlerine de yayılmıştır. 1920'lerden itibaren marihuana kullananlar arasında suç işleme oranının yüksekliği hükümetin ve toplumun diğer duyarlı katmanlarının da dikkatini çekmeye başlamıştır. Gazetelerde çıkan marihuana bağlantılı kriminal haberler marihuana ticareti ve kullanımının yasadışı bir faaliyet olarak ele alınması gerekliliğine işaret etmekteydi. 1925 yılında Amerika'da kannabisin tıbbi amaçlarla kullanımı kısıtlanmaya başladı. Özellikle ağrı tedavisinde kannabis yerine yeni tedaviye giren aspirin gibi yeni keşfedilen ve ağrı kesici özelliği olan ilaçlar kullanılmaya başladı. 1930 yılında Harry J. Anslinger Federal Narkotik Bürosu müdürü oldu ve marihuana ile ciddi şekilde mücadele başlattı. Nitekim bundan sonra 1937 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nin birçok eyaletinde marihuananın kullanımı ve ticareti yasalarla kısıtlanmış ve tıbbi amaçlarla kullanımı kontrol altına alınmıştır (Jacobson, 2014).

Kısa süre içinde diğer batı ülkelerinde de marihuana illegal bir madde olarak kabul edilmiş, ticareti ve kullanımı yasalarla kontrol altına alınmıştır. İlk olarak Kanada'da marihuana opioidler ve kokain gibi yasadışı maddelerle benzer olarak narkotik ilaçlar sınıfına dâhil edilmiştir. 1970 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde çıkarılan bir yasa ile marihuananın tıbbi kullanımı tamamen yasaklanmış ve bu maddenin tıbbi bir yararı olmadığı aksine ciddi bağımlılık yapma özelliği olduğu ifade edilmiştir. Bunların sonucu olarak marihuana kullanıcıları yeraltına inmiş ve yasadışı marihuana ticareti ve kötüye kullanımı diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi bir alt kültür olarak gelişmiştir. Güncel veriler çerçevesinde marihuana halen Amerika Birleşik Devletleri'nde en popüler illegal bağımlılık yapıcı maddedir. Ulusal anketlere göre nüfusun %48'i marihuanayı en az bir kez denemiştir. Yine bu anketlere göre lise öğrencileri arasında marihuana kullanma oranı %6.5'tur (Khamsi, 2013). Ülkemizde kullanım sıklığı ile ilişkili benzer düzeyde sağlıklı bir veriye ise henüz sahip değiliz.

### Haşhaşiler Devleti, Hasan Sabbah ve Esrar

Tarihte Haşhaşiler adıyla anılan ve 1091-1276 yılları arasında İran'da dağlık bir bölgede bulunan Alamut Kalesi'nde hüküm süren ilginç bir devlet vardır. Haşhaşinler Devleti 1091 yılında Alamut Kalesi'nin Hasan Sabbah tarafından alınmasıyla kurulmuştur. Kalenin fethi ve Hasan Sabbah hükümdarlığında Haşhaşin devletinin kurulmasını izleyerek İsmaili tarikatı ortaya çıkmış ve gelişmiştir. Hasan Sabbah devletini İsmaili tarikatındaki derecelere göre örgütlemiş aralarında esrarın da olduğu çeşitli maddeleri ve bazı telkin yöntemlerini kullanarak bir çeşit beyin yıkama gerçekleştiren fedailer yetiştirmiş ve bu fedailer aralarında Selçuklu veziri Nizam-ül Mülk'ün de yer aldığı önemli kişilere karşı suikast yapmak amacıyla kullanmıştır. Bu suikastların çoğu başarılı olmuş, Hasan Sabbah aralarında Nizam-ül Mülk'ün de olduğu İsmailiye tarikatına karşı birçok bilim insanı, devlet adamı ve sanatçıyı acımasızca katletmiştir (Köknel, 1998).

Hasan Sabbah ve Haşhaşin devleti tarih boyunca karşımıza çıkan gizli örgütlenme ve beyin yıkayarak militan yetiştirme açısından üzerinde önemle durulması gereken önemli bir psikososyal ve sosyolojik olgudur.

## KANNABİS İLE İLİŞKİLİ GENEL BİLGİLER

### Kannabisin Biyoaktif İçeriği

Kannabis bitkisi içinde 400'den fazla farklı kimyasal bulunmaktadır. Bunların yaklaşık olarak 60 adedi kannabinoidler adını alır. Kannabinoidler farmakolojik olarak aktiftir. Bunlar içinde en psikoaktif olanı delta-9-THC'dir ve haşhaştan 1964 yılında Gaoni ve Mechoulam tarafından izole edilmiştir (Gaoni ve Mechoulam, 1964). Ancak kannabisin kimyası daha kompleks bir içeriğe sahiptir. Bu içeriğin oluşturduğu tüm ilaçlar farmakolojide kannabinoidler alt başlığında toplanır. Bugüne kadar 60'tan fazla kannabinoid tanımlanmıştır. Yukarıda da belirttiğimiz gibi bunların en bilineni delta-9-THC'dir. Bir diğer aktif bileşik delta-8-THC'dir ve bunun oranı delta-9-THC'den daha düşüktür. 11-hidroksi-delta-9-THC de aktif bir diğer kannabinoiddir. Diğer önemli kannabinoidler kannabinol ve kannabidiol gibi etken maddelerdir. Gerçi bunlar davranış üzerine herhangi bir etkiye sahip değildir; ancak hazırlanış teknikleri ve verilmiş yoluna bağlı olarak ya da metabolitleri yoluyla etkili hale gelirler. Kannabis oral yoldan alınabileceği gibi yakılarak veya tütün gibi sarılıp dumanı inhale edilerek de kullanılabilir. Yakılma esnasında inaktif olan kannabidiol de delta-9-THC'ye dönüşür (Brick ve Erickson, 1998; McKim, 2000).

### Kannabis Preparatları

Kannabis bitkisinin tüm parçaları THC içerir ve bitki preparatları hazırlanarak çeşitli yollarla tüketilir. Kuzey Amerika'da bunların en iyi bilineni marihuana'dır. Marihuana Meksika-İspanyol kökenli ucuz tütün anlamında bir kelimedir. Daha sonraları kannabis bitkisinin çiçek ve yapraklarını ifade etmek için kullanılmaya başlamıştır. Marihuana genellikle sigara, puro veya pipo şeklinde kullanılır. Bazen pişirilmiş çeşitli kek ve çöreklerle de ilave edilebilir (McKim, 2000).

Hindistan'da "bhang" veya "ganja" adını alır. Bhang marihuana'ya benzer şekilde kannabisin reçinesi uzaklaştırılmış kurutulmuş yapraklarından imal edilir. Çok güçlü değildir. Ganja dişi bitkinin reçinesi uzaklaştırılmaksızın kurutulmuş yapraklarından elde edilir ve bhang'tan 2-3 misli daha güçlüdür. Marihuana tütüne benzer şekilde elle sarılmış sigara veya pipo şeklinde yakılıp dumanı inhale edilerek kullanılır. Bu amaçla genellikle kurutulmuş yapraklar kullanılır (Brick ve Erickson, 1998).

Hindistan'da haşhaş "charas" olarak adlandırılır ve dişi çiçeğin tepesinden elde edilen kurutulmuş reçineyi ifade eder. İlk hasat yapıldığında açık sarı renklidir, kurutulduğu zaman rengi siyaha dönüşür. Değişik şekillerde tüketilebilir. En sık kullanılış biçimi tek başına veya tütünle karıştırılarak tütün gibi içilmesidir. Pişirilmiş çörek ve keklere ilave edilerek de kullanılabilir.

Batı Antiller'de kannabis doğrudan Hindistan'dan ithal edilir ve Kuzey Amerika'da yaygın kullanılan marihuana yerine Hindistan'da kullanılan ganja terimi ile adlandırılır. Jamaika'da da kannabis için ganja terimi kullanılır.

Haşhaşın alkolde veya diğer solventlerde kaynatılarak saflaştırılması ile haşhaş yağı veya kırmızı yağ (red oil) elde edilir. Kannabinoidler haşhaştan kendilerini ekstrakte eden ve konsantre eden alkolde kolayca çözünürler. Saflığının derecesine göre haşhaş yağının rengi siyah veya kırmızıdan açık amber rengine kadar değişir. Haşhaş yağı haşhaştan çok daha konsantredir. %60'tan fazla kannabinoid içerir ve kaçakçı-



İğri çok daha kolay olduğundan daha popülerdir. Haşhaş yağı çeşitli yollarla tüketilebilir. En kolay tüketim yolu normal sigara tütününü üzerine damlatılarak içilmesidir. Bu kötüye kullanan için de dikkat çekmeyen güvenli bir kullanım yoludur. Sıcak bir levha üzerine damlatarak dumanını inhale etmek de başka bir kullanım yoludur.

1960'larda üretilen marihuanalar %1.5 THC içeriyordu. İçerik 1980'lerde %3-3.5'a çıktı. 1990'larda üretilen marihuanalarda THC oranı %5.4'e kadar çıkmıştı (McKim, 2000).

### Tıbbi Kullanım

Kannabinoidlere benzeyen birçok sentetik ilaç geliştirilmiş ve bunların bazıları ticari olarak da pazarlanmıştır. İlk geliştirilen sentetik kannabinoid İngiltere'de kullanılan sineksil (paraheksil) olmuştur. Nabilon özellikle kemoterapide görülen bulantı ve kusmaların önlenmesinde kullanılan önemli bir sentetik kannabinoiddir. Sentetik bir delta-9-THC olan dronabinol de aynı amaçla kullanılır. Levonantradol gibi başka sentetik maddeler de geliştirilmiş ancak tedavi amaçlı kullanılmamıştır (Consroe ve Sandyk, 1992). SR-141716A antagonistik özellikleri olduğu düşünülen başka bir sentetik kannabinoiddir (Smith, 1998).

THC de bronkodilatör olarak bazı tıbbi yararlı etkilere sahiptir. Bu amaçla başka ilaçlarla kontrol edilemeyen astım nöbetlerinin kontrolünde oral yoldan tek başına veya başka ilaçlara yardımcı olarak kullanılabilir. Bununla beraber, THC uzun süreli kullanımda bronkokonstrüksiyona neden olabileceğinden antiastmatik olarak uzun süreli kullanımı kontrendikedir (Brick ve Erickson, 1998).

THC'nin intraoküler basıncı azaltarak glokom tedavisinde bazı yararlı etkileri olabileceği iddia edilmiş ve gösterilmiş ise de görmeyi bozucu etkileri başta olmak üzere birçok nedenle yaygın kullanımı söz konusu değildir. AIDS, terminal dönem kanser ve ciddi ağrılı semptomları olan hastalarda kannabinoidlerin ağrı kesici olarak kullanımı hekimler arasında tartışılmakta olan bir durumdur. Kannabinoidlerin bu tür kullanımında yarar/zarar oranı ve etik değerler dikkate alınmalıdır (Bricks ve Erickson, 1998).

THC antikonvulsan etkilere sahiptir. Bir antikonvulsan olarak seyrek de olsa spastik özellikleri olan bazı hareket bozukluklarının tedavisinde denenmiştir (McKim, 2000).

Kannabinoid sistem esas itibarı ile ağrı ve ağrı modülasyonu ile yakından ilişkilidir. Sentetik kannabinoidlerin uygulanması ağrılı uyarılara yanıtı ve ağrı duyusunu azaltırken, CB1 reseptörlerin bloke edilmesi ağrıya duyarlılığı artırır (Richardson ve ark., 1998).

Marihuana kullananlarda uyku olma hali oluşur ve uyku süresi uzar. Dozu yüksek alındığında uyku bozulur ve tersine insomnia gelişir (Tart ve Crawford, 1970). Bağımlılık gelişmiş olan kişilerde uykuya dalmakta güçlük ve uyku kalitesinde bozulma görülür (McKim, 2000).

### Kannabinoidlerin Bazı Santral Etkileri

#### Bellek üzerine etkiler

Marihuana iyi öğrenilmiş ve bellekte yer etmiş bilgilerin tekrar geri çağrılarak hatırlanmasını etkilemez. Bununla beraber, belli bir kelimenin veya belli bir hikâyenin

belleğe geri çağrılarak aktarılmasını olumsuz yönde etkiler. Sorun öğrenilerek kısa süre için bellekte tutulan bilgilerin geri çağırılması yani kısa süreli bellek ile ilişkilidir. Kannabis ve türevleri ile intoksikasyon durumunda “temporal dağılma (temporal disintegration)” durumu ortaya çıkar. Bu, amaca yönelik olarak bir bilgiyi akılda tutma ve koordine etme yetisinin kaybolması halidir. Herhangi bir zaman süresince beyinde tutulan herhangi bir bilgiye ihtiyaç duyulduğunda, bu bilgi kullanma ihtiyacı duyulduğu anda kaybolmuştur. Örneğin, kannabis etkisi altında olan bir kişi bir konuyu ifade etmek istediğinde cümleye başlar ancak sonunu getiremez, çünkü ne söylemeye başladığını unutmuştur (Weil ve Zinberg, 1969).

Kannabis preparatlarını uzun süre kötüye kullanan kişilerde aynı alkoliklerde görülen Korsakoff psikozuna benzer bir tablo gelişir. Bellek bozuklukları ve zaman-mekân algısının bozulması bu tablonun belli başlı belirtileridir. Bu semptomlar uzun süre kullanımın limbik sistem ve hipokampusta yaptığı hasar ile ilişkilidir. Hipokampusta kannabinoid reseptörleri oldukça yaygındır ve hipokampus uzun süreli kannabinoid kötüye kullanımına en duyarlı beyin bölgelerinden biridir (McKim, 2000).

### **Dikkat üzerine etkiler**

Kannabinoid ve türevlerini kullananlarda 50 dakikadan daha fazla dikkat gerektiren görevlerin yerine getirilmesi esnasında uyanıklık ve dikkatin sürdürülmesinde sorunlar ortaya çıkar. Bunların belli bir konuya odaklanmalarında da güçlükler gözlenir (McKim, 2000).

### **Yaratıcılık, performans ve taşıt kullanımı üzerine etkiler**

Esrar kullanımının özellikle müzisyenler ve başka sanat dalları ile uğraşan sanatçılar arasında kullanımının yaygın olduğuna inanılır. Sanat çevrelerinde kannabis preparatlarının yaratıcılığı artırdığı düşüncesi vardır. Bununla beraber yapılan objektif bilimsel çalışmalar kannabinoid kullanan ve kullanmayan sanatçılar arasında yaratıcılık bakımından anlamlı bir fark bulunmadığına işaret etmektedir (McKim, 2000). Bu durumda diğer tüm bağımlılık yapan maddelerde olduğu gibi esrar ve benzeri preparatların kullanılması ile yaratıcılığın arttığı görüşü bilimsel bir temeli olmayan bir şehir efsanesinin ötesine geçememektedir. Bağımlı olanlarda uzun süreli kullanımın mental sağlığı bozarak yaratıcılığı olumsuz yönde etkilemesi de söz konusudur. Her ne kadar, dünyaca ünlü bazı sanatçıların kannabis veya benzeri başka maddeler kullandığı magazinsel olarak gündeme gelse de, madde kullanmadan başarılı olan birçok sanatçı da mevcuttur. Öte yandan madde kullanan sanatçılar arasında intihar ve başka sağlık nedenleri ile zamansız ölümler de söz konusudur. Bunlar belki madde kullanmasa daha uzun süre ve sağlıklı yaşayarak daha fazla üretim yapacaklardı. Yaratıcılık ve madde konusu kitabın ileri bölümlerinde daha kapsamlı olarak ele alınmıştır.

Kannabinoidler doza, kullanılış yoluna ve kullanan kişinin duyarlılığına göre özellikle dikkat gerektiren görevlerin yerine getirilmesi ile ilişkili performansı olumsuz yönde etkiler. Kannabinoid kullananlarda konfüzyon ortaya çıkar ve bunun en önemli nedenlerinden biri maddenin el-göz koordinasyonunu bozmasıdır. El-göz koordinasyonunun bozulması bu koordinasyon üzerinden gerçekleştirilmesi gereken

tüm görevlerde aksama ve performans düşüklüğüne neden olur. Esrar ve benzeri maddeleri kullananlarda sayı-sembol testi gibi hem Psikomotor performansı hem de belleği değerlendiren testlerde performans düşüktür (de Wit ve ark., 1998).

Esrar ve türevlerinin taşıt kullanımı üzerine olumsuz etkileri olduğu açıktır. Esrar etkisi altında araç kullanmak yaslarla da kısıtlanmıştır. Simulatörlerde gerçekleştirilen çalışmalarda kannabinoid içeren maddeleri kullananlarda sürüş üzerine çok belirgin bir etki oluşmadığı ancak çevreden gelen uyarılara gerekli tepkinin verilmesinde ciddi sorunlar yaşandığı görülmüştür. Kannabinoid etkisi altında olan bir kişi, örneğin, otomobili kulanabilir ancak yol üzerinde durmasını veya yavaşlamasını gerektirecek bir olumsuzluğa gerekli tepkiyi veremez (Moskowitz ve ark., 1976).

## FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

### Absorpsiyon

THC zayıf asidik karakterdedir ve pKa'sı 10.6'dır. Bu nedenle, vücut pH'sında iyonize olmaz. Kannabinoidler yağda iyi çözünen bileşiklerdir ve suda çok güç çözümlenirler. Marihuana oral yoldan alındığında, içeriğinde yer alan kannabinoidler sindirim sisteminde yavaş bir biçimde absorbe olur. Oral yoldan kannabinoidlerin absorpsiyonu kullanmadan önce bitkisel materyale bir miktar yağ ilave edilerek artırılabilir. Bu nedenle kek veya çörekler içine ilave edilen bitkisel preparattaki kannabinoidlerin oral absorpsiyonu daha kolay ve hızlıdır. Sentetik THC susam yağı içinde çözülerek hap şeklinde preparatları da hazırlanabilir. Bu şekilde kullanılan preparatın oral absorpsiyonu hızlı ve düzenli değildir. Büyük ölçüde karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır. Bu nedenle bu tür preparatları kullananların dozu inhalasyonla alınanın 2-3 misline çıkarmaları gerekir (McKim, 2000).

Oral yoldan alındığında maksimum etki 1-3 saat içinde başlar ve etki 5 saate kadar azalarak devam eder. Beş saatten sonra etki tamamen ortadan kalkar. Oral kullanımda bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir (McKim, 2000).

Kannabis bitkisinin materyalinin tütün gibi yakılarak dumanının inhale edilmesi en etkili ve popüler kullanılış biçimidir. Marihuana sigarasındaki kannabinoidlerin yaklaşık olarak %20-25'i inhalasyon sırasında tamamen akciğerlere geçer ve buradan tüm vücuda yayılır. Bu şekilde bir tüketimde kandaki THC konsantrasyonu 15 dakika içinde doruk seviyeye ulaşır. Etki birkaç dakika içinde hissedilmeye başlar 30-60 dakika içinde en şiddetli seviyeye ulaşır (McKim, 2000).

Marihuana içicileri, dumanın akciğerlere derin bir şekilde çekildikten sonra en az 10-20 saniye tutulması absorpsiyonu ve etkiyi daha da artırdığını iddia etseler de bu doğru değildir. Dumanın akciğerlerde daha uzun süre tutulması THC absorpsiyonunu daha fazla artırmaz. THC absorpsiyonu bakımından sigaradan derin nefes çekilmesi dumanın ciğerlerde tutulmasından daha etkilidir (Azorlosa ve ark., 1995).

Veriliş yoluna göre etki en hızlı intravenöz yol ile alındığında başlar. Tütün gibi yakılarak dumanı inhale edilmek suretiyle tüketimde de etkinin başlama süresi ve sonlanması intravenöz yoldan kullanıma yakındır. Oral yoldan kullanımda etki daha yavaş başlar. Alınan keyif intravenöz yol veya inhalasyona göre oldukça düşüktür ve daha geç sonlanır (McKim, 2000).



### **Dağılım**

Yakılarak dumanı inhale edildiğinde THC akciğerler üzerinden hemen kana karışır ve 5-10 dakika içinde kandaki doruk konsantrasyona ulaşır. Kannabinoidler yağdaki yüksek çözünürlüklerinden dolayı kan akımı ile bağlantılı olarak tüm vücuda yayılırlar. En fazla akciğerler, böbrekler ve karaciğer safrasına dağılırlar. Kandaki doruk konsantrasyonun sadece %1'i beyine geçer. Bu miktar yaklaşık 2-44 mikrogram civarındadır (Adams ve Martin, 1996; Brick ve Erickson, 1998; McKim, 2000).

### **Metabolizma**

Metabolizma kannabinoidler vücuda girdiği andan itibaren başlar. İnhalasyon yolu ile alındığında akciğerlerde, oral yoldan alındığında gastrointestinal sistemde bir miktar metabolize olurlarsa da kannabinoidlerin asıl metabolizma yeri karaciğerlerdir. Delta-9-THC primer olarak kendisinden daha etkili ve kan-beyin engelini daha kolay geçen 11-hidroksi-delta-9-THC'ye dönüşür. Her iki ürün daha sonra kendine özgü başka etkileri de olan birçok metabolite dönüşür. Metabolitlerden bazılarının etkileri THC'ye benzer. Metabolitlerin büyük çoğunluğu yağda az çözünür ve kolayca idrarla vücuttan uzaklaştırılabilir niteliktedir.

Kannabidiol tek başına çok etkili bir bileşik değildir. Bununla beraber THC'yi metabolize eden enzimi bloke ederek THC metabolizmasını yavaşlatır ve etki süresini artırır. Buna zıt olarak kannabinol THC metabolizmasını hızlandırır. Kannabidiol ve kannabinol THC ile başka yollarla da etkileşir. Bu bileşikler örneğin, THC'yi bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak dağılımını değiştirebilir veya THC'nin beyine geçişini ve etkinliğini artırabilir (McKim, 2000).

Kanda ilk olarak delta-9-THC ve temel metabolitler elimine olmaya başlar. THC'nin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 24 saattir. Madde bir hafta içinde kandan tamamen elimine edilir. Bununla beraber, THC metabolitleri son kullanımı izleyen 45-60 gün sonra bile çeşitli yöntemlerle saptanabilir. THC ve THC'nin metabolitleri yağda iyi çözündüğünden vücutun yağlı dokusunda uzun süre kalabilir. İdrar veya kanda birinin son 1-2 ayda marihuana kullanıp kullanmadığını saptamak olasıdır. Bunun dışında tükürük salgısında da analiz yapılabilir. Analiz için ince tabaka kromatografisi, gaz kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), enzim immünoassay (EIA), radyoimmünoassay (RIA), gaz kromatografisi/kütle spektrofotometrisi (GC/MS) gibi teknikler kullanılır (Brick ve Erickson, 1998).

Kannabinoidleri sürekli kötüye kullananlarda metabolizma ve atılım hızının ilk kez kullananlara göre daha hızlı veya yavaş olduğuna işaret eden kesin bir kanıt yoktur. Deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda da kannabinoidlerin absorpsiyon, dağılım veya metabolizma özellikleri ile tolerans gelişimi arasında bir ilişki ortaya konamamıştır (McKim, 2000).

## **KANNABİNOİDLERİN NÖROPSİKOFARMAKOLOJİSİ**

Özgül reseptörleri bulunmadan önce, kannabinoidlerin farmakolojik etkilerinin ortaya çıkmasında, yüksek derecede lipofilik özelliklerine bağlı olarak hücre zarının geçirgenliğinde yarattıkları özgül olmayan değişimlerin rol oynadığı düşünülmek-

teydi (Hillard ve ark., 1985). Özgül kannabinoid reseptörlerinin varlığına ilişkin ilk bulgular, kannabinoidleri kendi içlerinde karşılaştıran yapı-etki ilişkisi çalışmalarından ve kannabinoidlerin nöroblastoma hücre kültürlerinde cAMP birikimini azalttığını gösteren verilerden elde edilmiştir. Özellikle ikinci bulgu, kannabinoidlerin güçlü bir şekilde G proteinine bağlı reseptör aktivasyonuna işaret etmiştir (Dewey, 1986; Howlett ve ark., 1986).

CP55,940 gibi yüksek afiniteli sentetik kannabinoidlerin geliştirilmesini izleyerek in vitro bağlanma çalışmalarında ilk kez özgül bir kannabinoid reseptörü bulunduğu saptanmıştır (Devane ve ark., 1988). Bunu izleyen çalışmalarda, ilk kannabinoid reseptör geni klonlanmış ve otoradyografi tekniği kullanılarak beyinde bulunan kannabinoid reseptörlerinin dağılım haritası çıkarılmıştır. Korteks, hipokampus, serebellum ve bazal gangliyonların Substantia nigra, pars reticulata ve globus pallidulus bölgelerinin yanı sıra, ventromedial striatum ve nükleus akkumbenste bu reseptörlerin yoğun olarak lokalize olduğu gözlenmiştir. Korteks ve hipokampusta bulunan reseptörler öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerle, bazal gangliyonlar ve serebellumdaki reseptörler motor fonksiyonları bozucu etkilerle, nükleus akkumbens ve ventromedial striatumdakiler ise bağımlılık yapıcı etkilerle ilişkilendirilmiştir (Matsuda ve ark., 1990; Herkenham ve ark., 1991). Nükleus akumbenste lokalize olan kannabinoid reseptörlerinin uyarılması mezolimbik dopamin sisteminde dopaminerjik aktiviteyi artırır, dolayısı ile ödül ve pozitif pekiştirici ile ilişkilidir. Ayrıca opioid etkilerinin güçlendirilmesi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tanda ve ark., 1997). CB1 reseptörlerin aktivasyonu ile morfin ve eroin gibi opioid maddelerin pozitif pekiştirici etkileri ve bunlara fiziksel bağımlılık gelişimi arasında ilişkiye işaret eden kanıtlar da vardır (Ledent ve ark., 1999).

Şimdiye kadar en az iki kannabinoid reseptör geni klonlanmış olmakla birlikte, üçüncü bir reseptör için kanıtlar da bulunmaktadır (Breivogel ve ark., 2001). Bu reseptörlerden ilki olan CB1 çoğunlukla beyin bölgelerinde lokalizedir (Herkenham ve ark., 1991). Ayrıca bazı periferik organlarda da bulunduğu gösterilmiştir (Pertwee, 1997). CB1 reseptörü santral sinir sisteminde baskın olan kannabinoid reseptörü olması nedeniyle bazı kaynaklarda "beyin kannabinoid reseptörü" olarak da adlandırılmaktadır (Breivogel ve Childers, 1998). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, kannabinoidlerin davranışsal ve nöronal etkilerinin hemen hepsinde beyin CB1 reseptör aktivasyonunun rolü olduğunu göstermektedir (Breivogel ve Childers, 1998). CB2 reseptörleri ise daha çok periferde bulunur, CB1'lerden farklı bir yapıya sahiptir ve kannabinoidlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileriyle ilişkilendirilmiştir (Munro ve ark., 1993).

Kannabinoid reseptörleri üzerinden kannabinoidlere benzer etki seğıleyen endojen maddeler keşfedilmiş ve bunlara endokannabinoid adı verilmiştir. İlk endojen kannabinoid İsrail'de Hebrew Üniversitesi'nde çalışan araştırmacılar olan William Devane ve Raphael Mechoulam tarafından tanımlanan anandamiddir. Bu isim Sanskrit dilinde iç huzuru veya içsel mutluluk anlamına gelen ananda sözcüğünden türetilmiştir. Özgül kannabinoid reseptörlerinin belirlenmesini izleyen çalışmalarda, 2-arachidonilgliserol gibi endojen kannabinoidlerin (endokannabinoidler) yanı sıra CP55,940 ve WIN55,212-2 gibi daha güçlü ve daha etkili sentetik agonistleri de sentezlenmiştir. Ayrıca SR-141716A gibi seçici kannabinoid CB1 reseptörü antagonistlerinin sentezlenmesiyle birlikte deneysel araştırma olanakları artmış ve bunu

izleyerek kannabinoidlerin santral etkilerinin altında yatan nöronal etki düzenekleri konusunda hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir (Mechoulam ve ark., 1994; Di Marzo ve ark., 1998; Alıcı ve Uzbay, 2006).

Kannabinoid reseptörleri ve onlara bağlanan endojen ligandlar tek başına bir nörotransmitter sisteminden çok birçok başka nörotransmitter sistemini etkileyen nöromodulatorler olarak işlev gösterirler. Kannabinoid sisteminin, pek çok moleküler ve davranışsal etkileriyle ilişkili olarak beynin GABAerjik, glutamaterjik ve kolinerjik nörotransmitter sistemleriyle etkileştiği bilinmektedir (Ameri, 1999). Ayrıca dopamin, serotonin, noradrenalin, histamin ve opioid peptidlerle de etkileşir. Kannabinoidlerin GABA, noradrenalin, dopamin ve serotonin sentezini artırdığı bilinmektedir. Ayrıca, noradrenalin, GABA, asetilkolin ve opioid peptidlerin etkilerini artırır ve noradrenalin, dopamin ve asetilkolin reseptörlerinin fonksiyonlarını değiştirir (McKim, 2000).

Kannabinoidlerin ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinde özellikle dopaminerjik ve opioid sistemleriyle etkileşim ön plana çıkar. Kannabinoidlerin mezolimbik dopamin sisteminde iletimi ve aktivasyonu artırdığı, bunun da ödüllendirici etkileriyle yakından ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (Cheer ve ark., 2004). Araştırmalar, kannabinoid sistemi ile dopaminerjik sistem arasındaki etkileşimin aynı zamanda kannabinoid yoksunluğunda da önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Örneğin, 6 günlük kronik delta-9-THC uygulamasından sonra SR-141716A ile yoksunluk sendromu presipite edilmiş sıçanların mezolimbik sistemlerinde dopaminerjik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (Gessa ve ark., 1998). Bununla beraber, benzer bulgularla sonuçlanan bir başka çalışmada delta-9-THC'ye bağımlı yapılan sıçanlarda CB1 reseptör antagonisti SR-141716A ile presipite edilmiş yoksunluk belirtileri D1 ve D2 dopamin reseptör agonistleri tarafından azaltılamamıştır (Sanudo-Pena ve ark., 1999). Sonuç olarak, mezolimbik dopaminerjik aktivasyonun kannabinoid yoksunluğunda gözlenen somatik belirtilerden daha çok ödüllendirici etkilerle ilişkili olduğu görülmektedir.

Kannabinoidlerle opioidlerin ödüllendirici etkileri arasında gözlenen sinerjik ilişki bu maddelerin yoksunluk belirtileri arasında da gözlenmektedir. Örneğin, kannabinoidlere fiziksel bağımlılık geliştirilmiş sıçanlara nalokson enjeksiyonu yapılması, opioidlere benzer bir yoksunluk sendromuna yol açmaktadır. Benzer şekilde, opioidlere bağımlı yapılmış sıçanlarda CB1 reseptör antagonisti SR-141716A verilmesi de opioid yoksunluk sendromuna yol açmaktadır (Navarro ve ark., 1998). Opioidlere bağımlı hayvanlarda ortaya çıkan yoksunluk semptomlarının şiddeti, kannabinoidler tarafından anlamlı ölçüde hafifletilmektedir (Vela ve ark., 1995; Valverde ve ark., 2000). Morfin ve delta-9-THC arasında çapraz tolerans gelişmekte ve morfine tolerans geliştirmiş hayvanların beyinlerinde kannabinoid reseptörüne bağlanma miktarında bir değişme olmamaktadır. Ayrıca delta-9-THC'ye tolerans geliştirmiş hayvanların beyinde opiyat reseptörlerine bağlanma miktarında da bir değişme olmaması, bu iki sistem arasında gözlenen etkileşimin ikinci ulakların ve çeşitli kinazların karıştığı reseptör sonrası olaylar sırasında gerçekleştiğine işaret etmektedir (Thorat ve Bhargava, 1994).



## KANNABİNOİDLERİN ÖDÜLLENDİRİCİ VE BAĞIMLILIK YAPICI ETKİLERİ

Daha önce de belirtildiği gibi, kannabis (hint keneviri) bitkisinin bilinç değiştirmek, sarhoş olmak, keyiflenmek ya da kafa bulmak amacıyla kullanımı 5000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Bu bitkinin temel psikoaktif maddesi daha önce de birçok kez ifade edildiği gibi delta-9-THC'dir ve bağımlılık yapıcı etkisi ile doğrudan ilişkili olan ödüllendirici etkisinin bu maddeden kaynaklandığı bilinmektedir. Bundan dolayı hayvanlarda bağımlılık ile ilişkili çalışmalarda genellikle delta-9-THC'nin kullanıldığı görülmektedir (Alıcı ve Uzbay, 2006).

### Tolerans Gelişimi

Deney hayvanlarında THC'nin operant davranışlar üzerine etkilerine hızlı bir şekilde tolerans gelişir. Doz ve veriliş yoluna bağlı olarak THC'nin tekrarlayan dozlarına 5-6 gün içinde tam bir tolerans gelişebilir (Abel ve ark., 1974). Bu tolerans madde tamamen kesildikten sonra bir aydan fazla süre devam edebilir. THC ile onun 11-hidroksi metaboliti arasında da çapraz tolerans söz konusudur (Kosersky ve ark., 1974b). Ayrıca THC'nin motor aktiviteyi artırıcı etkisine de birkaç gün içinde tolerans gelişirken anoreksik ve kendini ayırt ettirici etkilerine tolerans gelişmez. Maddenin absorpsiyon, metabolizma veya dağılımındaki değişiklikler ile tolerans gelişimi arasında bir ilişki yoktur (Dewey ve ark., 1976).

İnsanlarda kannabinoid ve türevlerine gelişen tolerans ile ilişkili olarak bazı tartışmalı noktalar vardır. Birçok marihuana kullanıcı maddeyi sürekli kullandıkları süre içinde bazı etkilerin azalmadan daha ziyade duyarlılaşma veya ters tolerans olarak kabul edilebilecek bir etki artışından söz etmektedir. Bununla beraber, laboratuvar çalışmalarında ne deney hayvanlarında ne de insanlarda duyarlılaşma kesin bir şekilde gösterilememiştir. Duyarlılaşma veya ters tolerans sadece laboratuvar dışında gözlenmiştir. Bunun çeşitli nedenleri olabilir. Bunların en önemlisi kullanılan doz ve kullanılış sıklığıdır. Laboratuvar çalışmalarında verilen doz ve bu dozu alışı sıklığı önceden belirlenmiştir ve kullanıcı örneğin, alacağı total marihuana sigarası sayısını ve bunu alışı sıklığını ayarlamak zorundadır. Pratikte ise kullanıcılar daha etkili bir şekilde inhale etmeyi öğrenirler; yani belli bir miktarın daha üzerinde marihuana kullanabilme özgürlüğüne sahiptirler. Bundan dolayı, maddeyi kullanışları tamamen daha fazla keyif almaya yöneliktir ve bireysel olarak her kullanıcı en fazla keyif alabileceği sıklık ve dozda maddeyi kullanacaktır.

THC, marihuana ve diğer kannabinoid türevlerinin subjektif etkilerine tolerans gelişiminin sadece yüksek dozlarında kullanıldığında söz konusu olduğu ileri sürülmüştür (Frank ve ark., 1976; Jones ve Benowitz, 1976). Buna zıt olarak subjektif etkilere tolerans gelişiminin hem düşük hem de yüksek dozlar için söz konusu olduğunu gösterenler de olmuştur (Haney ve ark., 1999a,b).

Sonuç olarak kannabinoidlerin bazı etkilerine, aynı diğer bağımlılık yapan maddelerde olduğu gibi, tolerans geliştiğini ve gelişen toleransın niteliğinin ve şiddetinin kişiye, doza ve kullanılış sıklığına bağlı olduğunu söyleyebiliriz.

**Kannabinoidlerin Kendilerini Ayırt Ettirici (Diskriminatif) Stimulus Oluşturucu Etkileri**

İnsanlarda kannabinoidlerin ödüllendirici ve haz verici etkisini test etmeye yönelik olarak hayvanlarda geçerli ve güvenilir bir model yaratmanın zor olması nedeniyle, ilaçların hayvanlarda yarattığı iç duyumsal (introceptive) uyarıcı etkiyi en doğrudan değerlendiren bir model olan “ilaç ayırt etme (diskriminasyon)” yöntemi kannabinoid araştırmalarında kullanılan en önemli testlerden birisidir (Wiley, 1999). Bu yöntem, ilaçların ortaya çıkardığı iç-duyumsal etkilerinin operant koşullama düzeneğinde diskriminatif (ayırt edici) uyarıcı olarak kullanılıp, farklı ilaçların yarattığı iç duyumsal etkilerin karşılaştırılmasına olanak sağlayan davranışsal bir modeldir (bakınız Bölüm III).

Delta-9-THC, kannabinoid diskriminasyon çalışmalarında en yaygın kullanılan eğitim ilacıdır. Delta-9-THC’nin ortaya çıkardığı diskriminatif uyarıcı etkinin, seçici olarak sadece CB1 reseptörüne bağlanan maddelere özgül olduğu anlaşılmaktadır. Yani, sadece diğer kannabinoidler delta-9-THC’yi salinden ayırt etmeye eğitilmiş hayvanlarda delta-9-THC’nin yerine geçmektedir (Barrett ve ark., 1995; Wiley ve ark., 1995). Ayrıca, delta-9-THC’nin yerine geçme etkileriyle CB1 reseptörlerine bağlanma afiniteleri arasında net bir ilişki bulunmaktadır (Compton ve ark., 1992). Benzer bir ilişki, diğer doğal psikoaktif kannabinoidlerin delta-9-THC’nin yerine geçmeleri ile insanlarda ortaya çıkardıkları subjektif haz (keyif) verici etkileri arasında da gözlenmiştir (Balster ve Prescott, 1992).

Kannabinoidler ve özellikle güçlü sentetik kannabinoidler de ilaç ayırt etme düzeneğinde eğitim ilacı olarak kullanılmıştır. Örneğin, CP55,940’nın eğitim ilacı olarak kullanıldığı bir deneyde delta-9-THC ve WIN55,212-2 eğitim ilacının yerine geçmekle kalmayıp, sergiledikleri bu etki ile reseptör bağlanmasında CP55,940’ı yerinden etme (displacing) oranları arasında yine anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Wiley ve ark., 1995). WIN55,212-2’nin eğitim ilacı olarak kullanıldığı bir başka çalışmada da CP55,940 ve delta-9-THC tam bir genellemeye yol açarken, delta-9-THC ve diğer sentetik kannabinoidlerin ortaya çıkardığı bu ayırt edici etki, antagonist SR-141716A ön-uygulamasıyla tam olarak geri çevrilmiştir (Perio ve ark., 1996). Bu gözlemler kannabinoidlerin kendilerini ayırt ettirici etkilerinin CB1 reseptör aktivasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Burada genellemeden kasıt ayırt etme test düzeneğinde kullanılan tüm ilaçların birbirine benzer etkiler oluşturmaları veya birbirinin yerine geçmesidir.

Yukarıda sıraladığımız diğer CB1 agonistlerinin aksine, endojen bir kannabinoid olan anandamidin test ilacı olarak kullanıldığı çalışmalarda ayırt etme testlerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Deney hayvanlarının delta-9-THC’yi salinden ayırt etmeye eğitildiği çalışmalarda anandamid test edildiğinde, genelleme ya hiç gerçekleşmemiş (yani anandamid delta-9-THC’ye benzer etki oluşturmamış veya onun yerine geçmemiş), ya da anandamidin davranışları inhibe eden toksik kabul edilebilecek kadar yüksek dozlarında gerçekleşmiştir (Burkey ve Nation, 1997; Wiley ve ark., 1997). Bu çalışmalarda anandamidin hızlı metabolize olma özelliğinin bu gözlemlerde oynayabileceği rol göz ardı edilmmiştir. Anandamidin daha durağan analoglarından R-methanandamidin kullanıldığı çalışmalarda ise beklentiler doğrultusunda tam bir genelleme gözlenmiştir (Burkey ve Nation, 1997; Jarbe ve ark., 1998; Alici ve Apel, 2004). Yani R-metanandamid diğer agonist özellikteki ilaçlar ile benzer ayırt etme profili sergilemiştir. Anandamid veya R-methanandamidin ilaç ayırt

etme test düzeneğinde kullanılmasında sonuçları etkilkeyebilecek bir başka faktörün delta-9-THC'nin eğitim dozu olabileceği düşünülerek, bir başka çalışmada hayvanlar delta-9-THC'nin iki farklı dozuna eğitilmiştir. Bu çalışmada R-methanandamidin yalnızca düşük doz delta-9-THC ile tam bir yerine geçme veya genelleme sağladığı gözlenmiştir (Jarbe ve ark., 1998). Ancak, bu çalışmada delta-9-THC'nin her iki dozunu ayırt etme eğitiminde de aynı hayvan grubu kullanılmıştır. Hayvanlar önce delta-9-THC'nin düşük dozuna eğitilmiş, test aşaması tamamlanmış ve daha sonra yüksek doz için eğitime başlanmıştır. Bu uygulamanın, davranış üzerine etkileri nedeni ile bulguların hatalı yorumlanmasına neden olabilir. Gerçekten de delta-9-THC'nin benzer dozlarına iki farklı grup sıçan eğitilerek gerçekleştirilen başka bir çalışmada elde edilen sonuçlar farklı çıkmıştır. Bu çalışmada, her iki grup hayvanda R-methanandamid tam bir genellemeye yol açmıştır (Alici, 2003). İlaç ayırt etme test düzeneğinde anandamidin diğer CB1 reseptör agonistlerine benzer etkiler oluşturmamasının en önemli nedeni hızlı metabolizasyonu olabilir.

### Koşullu Yer Tercihi ve Kannabinoidler

Koşullu yer tercihi, ilaçların ödüllendirici etkisini araştıran çalışmalarda kullanılan en eski davranışsal tekniklerden biridir. Bu yöntemin koşullama aşamasında hayvan, değişimli olarak, madde enjeksiyonundan sonra iki farklı fiziksel ortamdan birisine, salın veya vehikülden sonra da diğerine kapatılır. Test aşamasında, iki bölmeyi ayıran kapı açılarak hayvana tercih hakkı tanınır. Denek maddeyle eşleşmiş ortamda daha fazla zaman geçiriyorsa maddenin etkisinin ödüllendirici olduğu varsayılır.

İnsanlarda bağımlılık yapıcı ilaçların neredeyse tümü bu teknikte hayvanların ilaçla eşleştirilmiş ortamı tercih etmelerine neden olmakla birlikte, kannabinoidlerden elde edilen veriler, çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmektedir. Kannabinoidlerin yer tercihinin nedeni olduğu çalışmalarda, bu etkinin genellikle doza bağlı ve tek bir dozda gerçekleştiği gözlenmektedir (Lepore ve ark., 1995; Braida ve ark., 2001). Çalışmalarda birbirinden farklı dozlar kullanılması sonuçların yorumlanmasını daha da zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar kannabinoidlerin tercih yerine, kaçınma (aversion) oluşturdıklarını bulmuşlardır (Mallet ve Beninger, 1995). Kannabinoidlerin bu prosedürde net bir tercihe yol açtığı bulgular, üç grup araştırmacıdan gelmektedir (Lepore ve ark., 1995; Mallet ve Beninger, 1995; Braida ve ark., 2001). Bu maddelerin yer tercihi yaratmaları üç değişkenle yakından ilişkili görünmektedir. Bu değişkenler doz (Lepore ve ark., 1995), zamanlama (Lepore ve ark., 1995; Mallet ve Beninger, 1995) ve kullanılan kannabinoidin etkinliğidir (Braida ve ark., 2001).

Koşullama aşamasında eşleştirme denemeleri arasındaki zaman aralığı 24 saat olduğunda, 1 mg/kg delta-9-THC etkisiz iken, 2 ve 4 mg/kg delta-9-THC'nin belirgin bir yer tercihinin yol açtığı bulunmuştur (Lepore ve ark., 1995). Araştırmacılar denemeler arası zaman aralığını 48 saate yükselttiklerinde, 1 mg/kg delta-9-THC yer tercihinin yol açarken, 2 ve 4 mg/kg delta-9-THC'nin kaçınmaya yol açtığını görmüşlerdir. Araştırmacılar bu ilginç sonuçları delta-9-THC uygulamasını izleyen 24 saat içinde gözlenebilecek "keyifsizlik geri tepmesi" (dysphoria rebound) olarak tanımladıkları belirtiler üzerinden açıklamaya çalışmışlardır. Denemeler arası zaman aralığı 24 saat olduğunda, bir sonraki deneme, keyifsizlik geri tepmesi sınırları



içerisine düştüğünden, bu sırada verilen delta-9-THC'nin etkisini azaltacağını ve bu yüzden 1 mg/kg delta-9-THC dozunu etkisizleştirip, 2 ve 4 mg/kg delta-9-THC'yi ödüllendirici dozlara düşürdüğünü savunmuşlardır.

Kannabinoidlerle yer tercihi koşullaması ile ilişkili bir başka çalışmada (Valjent ve Maldonado, 2000) araştırmacılar önce deneklerin 1 mg/kg delta-9-THC'yi tercih etmediklerini bulmuştur. Daha sonra, deney başlamadan önce hayvanları aynı doza bir kere maruz bıraktıklarında, yer tercihi koşullamasının sonunda hayvanların bu dozu ödüllendirici bulduklarını gözlemişlerdir. Bu bulgulardan yola çıkarak, ilaç ödüllendirici bile olsa, ilk uygulamanın kaçınma yaratabileceğini ve bunun da, izleyen eşleştirmelerde ödüllendiriciliği maskeleyebileceğini savunmuşlardır. Gerçekten de, ilaçların ilk uygulamada yarattıkları itici etki, aynı zamanda bu ilaçların diskriminatif uyarıcı etkilerinin araştırılmasında kullanılan "tat kaçınma koşullaması" tekniğinin temelini oluşturmaktadır; çünkü yalnızca bir ilacın kendisi değil, bu ilaçla benzer uyarıcı etki taşıyan ilaçlara da hayvanın daha önceden bir kere maruz bırakılması, o ilacın ilk uygulamadaki iticiliğini önlemektedir (Brendson ve Broekamp, 1994).

Sonuç olarak, kötüye kullanılan ve bağımlılık yapan diğer bütün ilaçlar gibi, kannabinoidlerin de, uygun doz ve zaman aralığı kullanıldığında yer tercihi yarattığı anlaşılmaktadır. Ek olarak, bu etkinin hem CBI reseptör antagonisti SR141716A, hem de opiyat reseptör antagonisti nalokson tarafından geri çevrildiği gözlenmiştir (Braida ve ark., 2001). Aynı çalışmada, eroinin ortaya çıkardığı yer tercihi de SR141716A tarafından geri çevrilmiştir. Kannabinoidlerin yer tercihi ile belirlenen ödüllendirici etkilerinin temelinde, nükleus akkumbenste neden oldukları dopamin salıverilmesini artırmalarının yattığı varsayılırsa, bu bulgular, kannabinoidlerin nükleus akkumbenste dopamin salıverilmesini opioid reseptörleri ile sinerjik bir ilişki içinde artırdıklarına işaret etmektedir. Bağımlılık yapan maddelerin ödüllendirici etkilerinde başlıca rolü oynayan nükleus akkumbenste opioid ve kanabinoid reseptörlerinin anlamlı derecede yoğun olması da bu hipotezi desteklemektedir (Gardner ve Vorel, 1998).

### **Kannabinoidlerde Kendine Verme (Self-Administration) Deneyleri**

Kannabinoid literatüründe ilk kendine-uygulama çalışmaları, hayvanların bu maddeleri normal koşullar altında ya kendine vermediklerini (Haris ve ark., 1974; Mansbach ve ark., 1994), ya da yalnızca belirli koşullar sağlandığında kendine vermenin ortaya çıktığına işaret etmiştir (Kaymakçalan, 1972; Pickens ve ark., 1973; Takahashi ve Singer, 1980). Örneğin, çalışmaların birinde (Kaymakçalan, 1972), 36 gün süren zorunlu delta-9-THC uygulaması kesildikten ve bazı yoksunluk belirtileri ortaya çıktıktan sonra rhesus maymunlar bu maddeyi kendine uygulamaya başlamışlardır. Bir başka çalışmada da (Pickens ve ark., 1973), hayvanlar ancak fensiklidin gibi ödüllendirici etkisi yüksek başka bir maddeyi kendine uygulamayı öğrendikten sonra delta-9-THC'yi kendine uygulamışlardır. Bir diğer çalışmada ise (Takahashi ve Singer, 1980) hayvanların delta-9-THC'yi kendine uygulamaları için aç bırakılmaları gerekmiştir.

Daha sonra kendine uygulama düzeneklerinde kannabinoidlerle ilgili daha net bulgular ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır. Daha önce hiç kannabinoid ile tanış-

mamış (kannabinoid bağımlısı olmayan) farelerin daha güçlü ve etkili bir sentetik kannabinoid olan WIN55,212-2'yi intravenöz yoldan belirgin şekilde kendine uyguladıklarını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (Martelotta ve ark., 1998; Braid ve ark., 2001). WIN55,212-2'nin ortaya çıkardığı bu etki antagonist SR 141716A tarafından geri çevrilmiştir (Martelotta ve ark., 1998). Benzer şekilde, sentetik bir kannabinoid olan CP55,940 da sıçanlar tarafından intraserebroventriküler yoldan kendine uygulanmış ve bu etki yalnızca SR-141716A tarafından değil, aynı zamanda opiyat reseptör antagonisti nalokson tarafından da geri çevrilmiştir (Braid ve ark., 2001). Bir başka çalışmada da maymunların delta-9-THC'nin çok düşük dozlarını uzun süreli ve düzenli olarak kendilerine uyguladıkları görülmüştür (Tanda ve ark., 2001). Bu çalışmada da kendine uygulamanın hem kannabinoid antagonisti SR-141716A tarafından, hem de opiyat antagonisti naltrekson tarafından geri çevrildiği bulunmuştur. Bu çalışmayı önemli kılan bir başka etken, kullanılan delta-9-THC dozunun insanların kullandıkları doza çok yakın olmasıdır. Tipik olarak laboratuvar hayvanlarında kannabinoid ile bağımlılık yaratmak için kullanılan doz, bu dozun oldukça üzerindedir (Cook ve ark., 1998). Bununla beraber, bu çalışmada kullanılan maymunlar daha önce kendilerine kokain uygulamışlardır. Kokain uygulamasının daha sonra hayvanların kendilerine delta-9-THC uygulamalarını mümkün kılmış ya da kolaylaştırmış olabileceği olasılığına karşı, aynı laboratuardan bir başka grup araştırmacı, aynı çalışmayı daha önce başka bir ilaç kullanmamış olan maymunlar üzerinde denemiş ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (Justinova ve ark., 2003).

Kannabinoidlerin neden deney hayvanları tarafından kendine uygulanmadığı uzun süre tartışılmış ve bu konuda bir kaç neden ileri sürülmüştür. Bu nedenler özetle şu şekilde sıralanabilir (Alıcı ve Uzbay, 2006):

- Kannabinoidlerin ödüllendirici ya da haz verici etkilerinin ani olmaması (insanlarda 5-8 dakikalık bir gecikmeyle ortaya çıkar) nedeniyle operant koşullamanın gerçekleşmesi için gerekli olan ilaç etkisi ile pedala basma gibi operant tepkiler arasında durumsallık ilişkisinin (contingency) kurulamaması.
- Sıçan ve farelerde kannabinoidlerin operant kutularda pedala basma oranını düşürme etkisi.
- Delta-9-THC'nin farmakolojik ve davranışsal etkilerinin uzun süre devam etmesi.
- Sözü edilen çalışmaların bazılarında itici ve anksiyojenik etki yaratacak kadar yüksek dozlarda delta-9-THC kullanılmış olması.

### **Mezolimbik Dopamin (Ödül) Sistemi ve Kannabinoidler**

Mezolimbik dopamin sisteminin kannabinoid ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici etkilerinde çok önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. İnsanlar tarafından kötüye kullanılan maddelerin hemen hepsinin ortak özelliği, mezolimbik dopamin sisteminin önemli bir nöroanatomi oluşumu olan nükleus akkumbenste seçici olarak dopamin salıverilmesini artırmaktır (Pierce ve Kumaresan, 2006). Kanıtlar, endokannabinoidlerin postsinaptik nörondan salıverildiğini ve presinaptik nöronda bulunan CB1 reseptörleri uyarak otoreseptör etkileşimi ile buradan nörotransmitterlerin salınımını inhibe ettiğini göstermektedir (Ralevic, 2003).

Daha önce de ifade edildiği gibi, CB1 reseptörleri beyinde en yaygın reseptörler arasında yer almaktadır. VTA ve nükleus akumbenste önemli miktarlarda CB1 re-

septörü bulunmaktadır. Bununla birlikte, nükleus akkumbensin çevre alanlarında, merkez alanlarına göre anlamlı derecede daha fazla CB1 reseptörü bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu bölgede CB1 reseptörlerinin dopaminerjik nöronların uçlarında veya hücre gövdelerinde bulunmadığı da bilinmektedir (Herkenham ve ark., 1991; Julian ve ark., 2003).

Delta-9-THC ya da diğer kannabinoid agonistleri, nükleus akumbenste dopamin saliverilmesini artırmaktadır; ama bu etki, nükleus akumbensin yalnızca kabuk alanları ile sınırlı görünmektedir (Cheer ve ark., 2004). Diğer alanlarında ölçüm yapılan bir çalışmada bu etki görülmemiştir (Castaneda ve ark., 1991). Aynı zamanda, VTA'da bulunan dopaminerjik nöronlarda GABA-A reseptör aktivasyonu ile ortaya çıkarılan inhibitör postsinaptik akımların, kannabinoid reseptör agonistleriyle azaltıldığı gösterilmiştir (Szabo ve ark., 2002). Bu verileri ve CB1 reseptörlerinin bu bölgede dağılımını göz önünde bulunduran araştırmacılar, bu etkinin, endokannabinoidlerle GABA arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğu kanısına varmışlardır. Tıpkı opiyatlar gibi, VTA'dan giden GABAerjik nöron uçlarında bulunan CB1 reseptörlerinin aktivasyonu, GABA saliverilmesini azaltıp, nükleus akumbenste dopaminerjik nöral aktiviteyi ve dolayısıyla dopamin saliverilmesini artırmaktadır (Szabo ve ark., 2002).

Kannabinoidlerin mezolimbik dopamin sisteminde opioidlere benzer bir etkiye yol açması, aynı zamanda bu iki türden maddenin ödüllendirici etkilerini ölçen çalışmalarda gözlenen sinerjik ilişkiyi de açıklamaktadır. Örneğin, bir çalışmada, CB1 reseptör antagonisti SR-141716A, morfinle eşleştirilen koşullu yer tercihini önlemiştir (Mas-Nieto ve ark., 2001). 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 (Navarro ve ark., 2001), delta-9-THC'nin maymunlarda kendine uygulanması ise opioid antagonisti nalokson tarafından bloke edilmiştir (Tanda ve ark., 2001). Bu bulgular, kannabinoid reseptörü blokörlerinin, opiyat bağımlılığı tedavisinde yeni yaklaşımlara olanak sağlayabileceğini göstermektedir.

### **Kannabinoid Bağımlılığı ve Yoksunluk Sendromu**

Esrar ve türevlerinin bağımlılık yaptığı iyi bilinmekle birlikte (Swift, 2000), esrar bağımlılarında fiziksel bağımlılık gelişimi ve yoksunluk sendromu tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılara göre esrara sadece psikolojik bağımlılık gelişmekte, fiziksel bağımlılık ve yoksunluk sendromu ya hiç gelişmemekte ya da örneğin opiyatlarla kıyaslandığında oldukça hafif semptomlarla seyretmektedir. Bu görüş günümüzde bilimsel geçerliliğini önemli ölçüde yitirmiş durumdadır. Esrar bağımlılarında bağımlılığı sürdüren en önemli etkenler arasında, yoksunluk belirtilerinin yaşanmış olması ya da yaşanabileceği korkusu yer almaktadır ve marihuana içenlerde yoksunluk sendromu tanımlanmıştır. İnsanlarda esrarı bıraktıktan sonra ortaya çıkan yoksunluk belirtileri bazı bağımlılarda sorun oluşturmakla birlikte (Jones, 1976; Haney ve ark., 1999b), DSM-IV'e göre esrara ilişkin yoksunluk belirtileri klinik olarak çok anlamlı bulunmamaktadır. Bununla beraber, DSM-V kannabis yoksunluk belirtilerini tanımlamış ve dikkate almıştır. Esrar yoksunluğunun görece hafif geçmesinin nedenleri arasında en önemlisi, delta-9-THC'nin alkol, kokain ve opioid gibi



maddelere göre eliminasyon yarı ömrünün çok daha uzun olmasıdır. Bununla beraber, özellikle CB1 reseptör antagonisti SR-141716A sentezlendikten sonra (Rinaldi-Carmona ve ark., 1994), esrarın yoksunluk sendromuna yol açabileceğine ve belirlen fiziksel bağımlılık oluşturduğuna ilişkin kanıtlar giderek çoğalmaktadır. Kronik kullanıcılarda kannabis ürünlerinin ani kesilmesi sırasında irritabilite, huzursuzluk, insomnia, aşırı sinirlilik, iştahta azalma, ağırlık kaybı ve tremor gibi yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Belirtilerin şiddeti kullanım süresi ve kişinin yatkınlığına bağlı olarak bireysel farklılıklar sergiler (Brick ve Erickson, 1998).

Deneyisel çalışmalarda yoksunluk belirtilerini ortaya çıkarmak için genellikle iki yöntem uygulanır: Birincisinde, madde uzun süre uygulandıktan sonra ani olarak ya tümünden kesilir, ya da anlamlı derecede azaltılır. Diğerinde ise, yine uzun süre madde uygulandıktan sonra yoksunluk belirtileri antagonist uygulanımı ile hızlı ve güçlendirilmiş olarak (presipite edilerek) ortaya çıkarılır. Uzun süre esrar kullananlarda bıraktıktan sonra şiddetli anksiyete ve sinirlilik hali, mide ağrıları ve iştahsızlık gibi yoksunluk semptomlarının ortaya çıktığı gözlenmiştir (Jones, 1976; Haney ve ark., 1999). Öte yandan hayvanlarda yapılan çalışmalar daha belirsiz sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Kaymakçalan (1972) rhesus maymunlarda kronik delta-9-THC uygulamasının ani kesilmesi sonrasında hiperirritabilite, tremor ve anoreksi gibi yoksunluk belirtileri ortaya çıktığını kaydetmiştir. Buna zıt olarak köpekler (McMillan ve ark., 1971) ve sıçanlarla (Aceto ve ark., 1996) yapılan benzer çalışmalarda ise yoksunluk belirtileri ortaya çıkmamıştır. Daha önce de belirtildiği gibi delta-9-THC'nin yarı-ömrünün çok uzun olması, ani yoksunluk belirtilerinin gözlenmesini zorlaştırmakla birlikte, kullanılan yöntem, ölçülen belirtiler, doz ve denek türünün de sonuçları belirleyen önemli etkenler olduğu görülmektedir. Köpeklerde ve sıçanlarda delta-9-THC'nin biyoyararlanımı ve metabolizması maymunlardan farklılık gösterebilir. Daha farklı dozlarda ve daha uzun süreli gözlemlerle bu hayvan türlerinde de yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilirdi.

CB1 reseptör antagonisti SR-141716A'nın geliştirilmesi kannabinoid literatüründe neredeyse bir dönüm noktası olmuştur. Kannabinoidlerin antinösetif, hipomotilite oluşturucu, hipotermik (Rinaldi-Carmona ve ark., 1994), bellek bozucu (Mallet ve Beninger, 1998) ve ayırt edici uyarı oluşturan (Perio ve ark., 1996) etkilerinin tümünü geri çeviren SR-141716A, kannabinoid çalışmalarında, her alanında büyük bir kolaylık sağlamıştır. Ayrıca, delta-9-THC'nin çok uzun yarı-ömründen kaynaklanan engeli kaldırması yoksunluk sendromu çalışmalarında özellikle yararlı olmuştur. CB1 antagonisti kullanılarak yapılan deneyisel çalışmalarda her denek türünün kendine özgül bir kannabinoid yoksunluk tablosu sergilediği net bir şekilde ortaya konmuştur. Sıçanlarda bu tablo, farklı çalışmalarda şiddeti değişkenlik göstermekle birlikte, ıslak köpek silkinmesi, lokomotor aktivitede aşırı artış, ön ekstremitelerde tremor, çiğneme, kafa sallama ve yalanma gibi stereotipik hareketlerde artış, spazm ve pitozis gibi belirtileri içermektedir (Aceto ve ark., 1995). Farelerde ön ekstremitelerde tremorları ve kafa sallama en güvenilir belirtilerdir (Litchman ve ark., 2001). Diğer çalışmalarda bunlara ek olarak kamburlaşma (postür bozukluğu), çiğneme, sürekli koklama ve piloereksiyon gibi belirtiler de kaydedilmiştir (Valverde ve ark., 2000).

Delta-9-THC'nin yanı sıra WIN55,212-2 ve CP55,940 gibi güçlü kannabinoid agonistlerinin kronik olarak kullanıldığı durumlarda da antagonist SR-141716A ile

şiddetlendirilmiş yoksunluk belirtilerine yol açtıkları tutarlı bir şekilde ortaya konmuştur. Bununla beraber, anandamid çalışmaları farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Sıçanlara 4 gün boyunca kronik anandamid (25-100 mg / kg / gün) verilen bir çalışmada, SR-141716A verilmesi yoksunluk belirtilerine neden olmamıştır (Aceto ve ark., 1998). Çok kısa yarı ömrü göz önünde bulundurulduğunda anandamidin gerçekten fiziksel bağımlılık ve dolayısıyla yoksunluk sendromu yaratmayacağı beklenebilir. Aynı çalışmada anandamidin daha uzun ömürlü bir analogu olan 2-Me-F-AN'ın da yoksunluk yaratmamış olması, anandamid ile çelişkili sonuçlar bulunmasında başka etkenlerin katkısı olabileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, başka bir çalışmada, 15 günlük anandamid uygulamasının sonunda, hem ilacın ani kesilmesi, hem de SR-141716A uygulamasıyla yoksunluk belirtileri ortaya çıkarılmıştır (Costa ve ark., 2001). Bu gözlem konunun aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğuna işaret etmektedir.

Sonuç olarak kannabinoid bağımlılığı konusunda son yıllarda önemli bir ilerlemenin kaydedildiği görülmektedir. Stimulan ya da opioidler gibi diğer bağımlılık yapıcı ilaç sınıflarında olduğu gibi, kannabinoidlerin ödüllendirici etkilelerini ve bunların altında yatan nöronal mekanizmaları çalışmak için güvenilir teknik ve yöntemlerin yanı sıra, kannabinoid sistemine etki eden yeni kuşak ilaçların geliştirilmiş olması, bağımlılık potansiyelinden arındırılmış, yalnızca terapötik amaçlar için kullanılacak kannabinoid ilaçların keşfinde önemli adımlar teşkil etmektedir. Uzun süre esrar kullanan insanlarda bıraktıktan sonra ciddi yoksunluk belirtileri gözlenmekle birlikte, bu belirtilerin klinik olarak anlamlı olup olmadığı hala tartışma konusudur. CB1 reseptör antagonisti SR141716A'nın kullanılması, hayvanlarda presipite edilmiş güçlü yoksunluk belirtilerinin gözlenmesine olanak sağlamıştır. Kannabinoid yoksunluğu ya da bağımlılığının altında cAMP hücre-içi iletim sistemi yatıyor gibi görünmektedir. Ayrıca, opioidlerin ve kannabinoidlerin ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkileri arasında gözlenen sinerjik ilişki, madde bağımlılığının tedavisi açısından araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır.

## **KRONİK KANNABİNOİD KULLANIMININ ZARARLI ETKİLERİ**

### **Şiddet ve Saldırganlığa Eğilim**

Bağımlılık yapan maddeleri kötüye kullananlarda yasaların suç saydığı ölçüde şiddet ve saldırganlığa eğilim vardır ve bağımlıların bu nedenle çok defa yasalarla başları derttedir. Esrar ve benzerlerini kötüye kullananlarda şiddete eğilimin arttığını iddia eden bazı çalışma sonuçları yayınlanmışsa da bunun aksini iddia eden birçok bilimsel veri de vardır. Marihuana ve benzerlerini kullananların başka maddeleri kullananların aksine daha ılımlı ve barışçıl kişiler olduğunu iddia edenler de vardır. Genel kanı kannabinoid içeren ürünleri kötüye kullananlarda şiddet ve saldırganlık eğilimin düşük olduğu şeklindedir. Bununla beraber, kannabinoidlerin yanı sıra başka maddeleri de kullananlarda şiddet ve saldırganlığa eğilim artmaktadır (McKim, 2000).

## Mental Bozukluklar

Kronik olarak kannabinoid içeren ürünleri kötüye kullananlarda psikoza eğilimin arttığı, şizofrenik ve paranoid semptomların şiddetlendiği bildirilmiştir (Choptra ve Smith, 1974). Öte yandan kannabinoid içeren ürünler yüksek dozlarda kullanıldığında da şiddetli anksiyete ve paranoid düşünceler ortaya çıkmaktadır. Kannabisin yüksek dozlarında ortaya çıkan önemli bir sorun algı bozukluğu ve halüsinasyonlardan kaynaklanan panik atak ile karakterize advers (ters) psikotik reaksiyondur. Bu etki “uçuş (freak out)” olarak adlandırılır. Kullanıcı gerçekte bağıını tamamen koparmıştır ve delirme belirtileri sergiler (Brick ve Erickson, 1998). Uçuş reaksiyonları genellikle kullanıcılar kannabisi olağan dışı yol ve dozlarda kullandığında ve stres altında aldıklarında ortaya çıkar. Olağan dışı kullanış daha çok dozun yüksekliği ve başka bağımlılık yapan maddelerle birlikte kullanma şeklindedir. Kannabisi LSD gibi başka halüsinojenlerle birlikte kullananlarda uçuş reaksiyonları daha sık görülür. Bu gibi durumlar kişiye hastanede müdahale edilmesini gerektirir. Ciddi olgularda benzodiazepinlerle yatıştırma işe yarayabilir (McKim, 2000).

## Kalıcı Entelektüel Bozukluk ve Beyin Hasarı

Uzun süreli yüksek dozda marihuana kullananlarda aynı ağır alkoliklerde olduğu gibi mental işlevlerde bozulma ve beyin hasarları ortaya çıkmaktadır. Kuzey Afrika başta olmak üzere kannabis ve türevlerini yüksek dozda uzun süreli kötüye kullananlarda kannabis demansı denilen bir klinik tablo oluşmaktadır. Deney hayvanlarında gerçekleştirilen öğrenme ve bellek üzerine THC’nin etkilerini araştıran çalışmalarda da 6 ay ve üzeri THC verilen sıçanlarda labirent testleri ile ölçülen öğrenme ve bellek işlevlerinde ciddi bozulmalar olduğu saptanmıştır. Kronik THC verilmesinin hipokampus başta olmak üzere sıçan beyinde önemli yapısal hasarlara yol açtığı ve bunun sonucu olarak öğrenme, bellek ve bu işlevlerle ilişkili nöroplastisitede bozukluk ortaya çıktığı gösterilmiştir (Seallet, 1991; Colins ve ark., 1994; Chan ve ark., 1998).

Kronik kannabis kullanıcılarında beyin fonksiyonlarındaki bozukluk EEG ölçümleri ile de teyit edilebilir. Akut kannabis intoksikasyonunda ise beyin alfa dalga aktivitesi artarken beta dalga aktivitesi azalır. İlginç olarak aynı EEG bulguları birçok sedatif ilaç alanlarda da görülür. Bilindiği gibi alfa dalga aktivitesi rahatlamış, anksiyetesi giderilmiş duygu durumu ile ilişkili iken beta dalga aktivitesi problem çözme gibi karmaşık beyin işlevleri ile ilişkilidir (Brick ve Erickson, 1998).

THC’nin ciddi nörotoksik etkilerinin ortaya çıkması için gereken sürenin sıçanlarda 3 ay, primatlarda 3 yıl ve insanlarda 10 yıl olduğu ileri sürülmüştür (Seallet, 1991).

## Amotivasyonel Sendrom

Genç bir kişi kannabis ve türevlerini kötüye kullanmaya başladığında yaşam tarzında, düşünce yapısında, diğer insanlarla ilişkilerinde ve motivasyonel özelliklerinde bazı sorunlar yaşamaya başlar. Bu sorunlar apati, günlük rutin görevlerde işlevselliğin kaybı, uzun süreli plan yapamama, uzun süreli bir işe konsantre olamama, konuşma ve yazma becerisinde bozulma gibi belirtilerle karakterizedir. Kannabis kötüye kullananlarda ortaya çıkan tüm bu belirtiler hep birlikte amotivasyonel sendrom olarak adlandırılır (McKim, 2000).



### Başka Maddelere Yönelme

Kannabis ürünlerinin kullanımı çok defa ağır madde kullanımına başlangıç teşkil eder. Eroin kullanıcıların büyük çoğunluğunun bu maddeyi kullanmadan önce kannabis türevlerini kullandıkları saptanmıştır (Golub ve Johnson, 1994). İlave olarak, marihuana kullananların çok defa başka bağımlılık yapıcı madde ve ilaçları da birlikte kullandığı rapor edilmiştir (Mullins ve ark., 1975). Bununla beraber gerek kannabis bağımlılarında gerekse başka bağımlılarda çoklu madde kullanımında bir maddenin başka bir madde kullanımına neden olduğu konusunda net bir sebep-sonuç ilişkisi kurulamamaktadır. Yani soda veya başka bir zararsız içecek içinde alkol alan bir kişide alkol alımına sodanın neden olamayacağı gibi, esrar kullanan bir kişinin bir süre sonra kokain veya amfetamin kullanmaya başlamasına esrar kullanımının neden olduğu söylenemez. Bununla beraber, sürekli marihuana benzeri kannabis ürünlerini kötüye kullananlarda ortaya çıkan amotivasyonel sendromun ve kişilik değişikliklerinin başka maddeleri de kullanmaya yönelimi artırdığı ve bunları kullanmaya uygun kişilik yapısı yaratarak zemin hazırladığı düşünülebilir.

### Üreme Üzerine ve Gebelikte Kullanımın Zararlı Etkileri

Kannabis ürünlerini uzun süre kötüye kullanan erkeklerde testosteron düzeylerinde bir miktar azalma olduğu bilinmektedir. Deney hayvanlarında düşük testosteron düzeyleri sperm üretiminde ve seksüel faaliyette azalmaya neden olmaktadır. Uzun süreli marihuana kullanan erkeklerde sperm üretimi ve hareketliliğinde azalmaya bağlı olarak fertilité kaybı ortaya çıkabilmektedir (Hembree ve ark., 1976).

Testosteron aynı zamanda fetus gelişiminin erken evresinde önemli bir hormondur. Uterustaki gelişimin 8-10. haftaları arasında erkek fetus cinsiyet organları, ürogenital sistem ve beyin gelişimi için önemli bir katkı sağlayacak olan testosteron salgılamaya başlar. Anne adayı kannabis kötüye kullanıyorsa testosteronu baskılayıcı etki bu organ ve sistemlerin farklılaşması ve gelişiminde ciddi sorunlara neden olabilir (Kolodny, 1975).

THC'nin kadınlarda üreme ile ilişkili hormonlardan biri olan lüteinleyici hormonu (LH) geçici süre ile baskıladığına dair bazı veriler elde edilmiştir. Ancak bu bilginin daha kapsamlı çalışmalarla teyit edilmesi gerekmektedir (Brick ve Erickson, 1998).

Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen bir çalışmanın sonuçlarına göre 1984-1989 arasında hamilelikleri sırasında ilaç veya madde kullanan 7000 kadın incelenmiştir. Bunların yaklaşık olarak %11'i marihuana kullanıcısıydı. Doğum sonrası izlemelerde bunların düşük doğum ağırlıklı veya premature doğum yapmadığı gözlemlendi. Tütün kullanan %35'lik bir grupta da düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğumlar ile ilişki bulunmaktaydı (Shiono ve ark., 1995). Öte yandan gebeliği sırasında kannabis ürünlerini kötüye kullananların çocuklarında üç yaş civarına kadar ciddi uyku sorunları görüldüğü rapor edilmiştir (Dahl ve ark., 1995). Ayrıca gebelikte kullanılan kannabisin fôtusa geçerek bazı kromozomal değişikliklere neden olduğuna dair teyide muhtaç bazı bulgular vardır. Bu nedenle gebelikte kannabis kullanımı oldukça riskli olabilir (Brick ve Erickson, 1998).

THC emziren annelerde süte büyük ölçüde geçer ve sütün yağlı yapısından dolayı etkinliği daha da artar. Süt yolu ile alan bebeklerde ciddi belirtiler oluşturur ve

kannabis intoksikasyonuna neden olabilir. Emzirenlerin cannabis ürünlerini kesinlikle kullanmamaları gerekir (Brick ve Erickson, 1998).

### İmmünite Üzerine Etkileri

Sürekli cannabis kötüye kullanımının vücudun immün sistemini zayıflattığı iyi bilinmektedir (Brick ve Erickson, 1998). THC kullananın organ transplantasyonları sonrası ret reaksiyonlarını önlediği ileri sürülmüş ise de bu oldukça spekülatif bir görüştür ve THC bu amaçla kullanılmamaktadır. Marihuana kullanıcılarının kullanmayanlara göre enfeksiyonlara daha yatkın olduğu konusunda veriler bulunmaktadır (Munson, 1975).

### Solunum Üzerine Etkiler

Marihuananın solunum üzerine hem olumlu hem de olumsuz etkileri vardır. THC bronkodilatör özelliği ile astım tedavisinde bazı olumlu etkilere sahiptir. Bununla beraber uzun süreli esrarlı sigaraların içilmesi akciğerlerde oksijen taşınmasını olumsuz etkileyerek astım benzeri semptomlara neden olur. Uzun süreli marihuana kullanımı akciğerlerde makrofaj aktivitesinde de azalmaya neden olur. Makrofajların yetersiz kalması akciğerleri enfeksiyonlara açık hale getirir ve akciğer enfeksiyonu riskini artırır (McKim, 2000).

### Kanser ve Cannabis Kullanımı

Tütün kullanımı ile kanser arasında ciddi bir ilişki bulunmaktadır. Aynı ilişkinin cannabis ürünlerini sigara şeklinde tüketenlerde de bulunması beklenir. Çünkü cannabis ürünleri tütüne göre %50-70 daha fazla miktarda kanserojen madde içerir. Bununla beraber, cannabis kullanımı ile kanser arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli çalışmaya ve bilimsel veriye sahip değiliz. Bu konuda yeterli araştırma sonuçlarına sahip olmasak da cannabis ürünlerini tütüne benzer şekilde inhalasyon yoluyla uzun süre kullananlarda kanser riskinin artacağını öngörebiliriz (Brick ve Erickson, 1998; McKim, 2000).

### Kannabis İntoksikasyonu

THC diğer psikoaktif maddelerle karşılaştırıldığında daha geniş bir emniyetli doz aralığına sahiptir. Cannabis intoksikasyonu nadiren öldürücüdür. Ölümcül olgularda genellikle cannabisin yanı sıra başka bir maddenin daha varlığı söz konusudur. Marihuananın insandaki letal dozu bilinmemektedir. Cannabis ürünlerinin bir seferde yüksek dozda alınması ve THC'nin aşırı kan konsantrasyonlarına ulaşması durumunda aşırı bir rahatlık, susama, dokunma hissinde aşırı duyarlılaşma, metafiziksel ve öforik düşüncede aşırılaşma, zaman-mekan algısının yitirilmesi, aşırı ağzı kuruluğu (ağız pamuk gibi hissetme), renkleri çok canlı ve hareketli görme, gülme krizleri ve özellikle kısa süreli belleğin tamamen kaybolması gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu davranışsal etkilere ilave olarak kardiyovasküler sistem etkilenir ve ciddi bir taşikardi ortaya çıkar. Dakikada kalp atım sayısı 140'ın üzerinde seyreder. Bu sırada kan basıncı değişik bir seyir izler; kişi yatarken pozisyonundan ayağa kalktığında düşer (Brick ve Erickson, 1998). Taşikardi ve tansiyon kontrol edilmezse riskli kişilerde

aritmî oluşumu ve kalp krizi gibi ciddi kardiyovasküler sorunlara yol açabilir. Aşırı öforî içinde olan kısa süreli bellek sorunu yaşayan ve zaman-mekan algısını yitirmiş olan kişi kendine veya çevreye zarar verebilir. Yukarıdaki belirtilerin şiddeti alınan doza ve kişinin metabolizma yeteneğine göre bireysel farklılıklar gösterir. Kanna-bis intoksikasyonu her ne kadar çok nadiren öldürücü olsa da müdahale mutlaka donanımlı sağlık merkezlerinde deneyimli sağlık personeli tarafından yapılmalıdır.

## SENTETİK KANNABİNOİD: BONZAI

Bonzai ülkemizde son zamanlarda gençler arasında kullanımı giderek artan yeni bir sentetik bağımlılık yapıcı maddedir. Esrarın etkili maddesi olan delta-9-tetrahidro-kannabinol ve JWH maddeleri olarak bilinen JWH-018, JWH-073, JWH-200 ve CP-47,497 gibi naftoilindollerin, naftoil pirollerin ve kannabisikloheksanol gibi muhtelif sentetik maddelerin bitki yapraklarına emdirilmesi veya püskürtülmesiyle elde edilen bitkisel sigara karışımlarıdır. Bazen analizle saptanabilen veya saptanamayan birçok başka uyarıcı veya hayal gördürücü (halüsinojen) kimyasalın da içeriğe eklenmesi ile oldukça tehlikeli bir karışım olarak da sunulabilmektedir.

Sentetik kannabinoidleri ilk kez sentezleyen Amerika'da Clemson Üniversitesi'nden organik kimya profesörü John W. Huffman'dır (Resim 16).



**Resim 16.** Sentetik kannabinoidleri ilk kez sentezleyen Prof. John W. Huffman

Huffman ve çalışma grubu 400'den fazla sentetik kannabinoid sentezlemiştir. Bunlar ve benzerleri sentetik kannabinoid içeren maddeler olarak Avrupa'da "Spice", Amerika Birleşik Devletleri'nde "K2", ülkemizde ise "Bonzai", veya "Jamaika" adı ile sokaklarda pazarlanmaya başlamıştır. Bu karışımlar internetten de kolayca bulunabilmektedir. "Spice" tipi bitki karışımları "insan tüketimi için değildir" ibaresi ile tütsü veya bitki büyütücü olarak pazarlansa da temini sonrası kötüye kullanılmaktadırlar. Bu karışımların dozaj ve içerikleri de belli değildir. Bu durum kullanıcılar açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır (Evren ve Bozkurt, 2013).

Bonzai kullananlarda farklı etkiler oluşturabilir. Bazı kişilerde aşırı sedasyon (uyukluk ve uyku hali), kendinden geçme, hissizleşme ve zaman-mekan algısının bozulması gibi etkiler oluştururken bazı kişilerde şizofreniyi taklit eden aşırı hezeyanlar,



ajitasyon, kendine ve çevresine zarar verme ve gerçeğe yakın hayaller görme gibi belirtiler ortaya çıkarabilir. Bu farklı etkilerin nedeni, kullanılan karışıma kişisel hassasiyetlerdeki farklılıkların yanı sıra kullanılan maddenin içeriğindeki farklılıklar da olabilir.

Esrar, eroin, alkol ve kokain gibi bilinen diğer bağımlılık yapan maddelerin aksine bonzai tek bir etkili madde içermediği gibi bonzai adı altında satılan her ürün de aynı karışım değildir. Kullanılan ürün bir karışım olduğundan ve formülü bilinmediğinden kanda veya idrarda saptanması oldukça güçtür. Maliyeti düşürmek ve doğrudan beyin üzerine etkileri daha çabuk ve güçlü bir biçimde ortaya çıkarmak için pazarlayıcılar karışıma beyine kolayca nüfuz eden ve nöron adını verdiğimiz sinir hücrelerini öldüren insektisit (böcek öldürücü) nitelikli bazı zehirleri de eklemektedirler. Bu durum kullanıcıların beyinlerinde zehirin niteliğine, alınan doza, kullanım süresine ve kişisel hassasiyete bağlı olarak geçici veya kalıcı ciddi hasarlarla yol açabilmektedir.

Son zamanlarda psikiyatrik acillere akut psikoz (şizofreni) belirtileri ile gelen ve tedaviye alınan vakaların birçoğunda bonzai kullanımı öyküsü ortaya çıkmaktadır. Bazı kullanıcılarda ölümle-yaşam arasında gidip gelme deneyimleri yaşandığı bildirilmiştir. Ne yazık ki bu deneyimler kullanıcının ölümü ile sonuçlanabilmektedir. Öte yandan bonzai kullanımı sonrası ani beyin kanamaları, kalp krizleri ve bunlara bağlı ölümler de görülmektedir. Bunun nedeni karışımın içinde bulunan bazı maddelerin kalp-damar sistemini ciddi biçimde uyarması, tansiyonu aşırı yükseltmesi, kalp atım sayısını artırarak ciddi ritim bozukluklarına neden olabilmesidir.

Bonzainin başka bir tehlikesi de karışımın içeriğine göre tek başına kullanılan ve bilinen diğer maddelerden çok daha hızlı ve şiddetli bağımlılık oluşturmasıdır. Bu nedenle, tek seferlik denemeler hızlı ve şiddetli bağımlılık gelişmesi açısından ciddi bir risk teşkil etmektedir. Ayrıca şizofreni belirtileri, panik ataklar ve epilepsi nöbetleri ilk kullanımda dahi ortaya çıkabilir. İlave olarak ilk kullanımla ani ölüm riski de söz konusudur. Bu nedenle bonzai kullanımı çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kullanımının mutlaka önlenmesi ve yukarıda bahse konu olan özellikleri ve riskleri konusunda gençlerin bilgilendirilmesi gereklidir.

Sentetik kannabinoidler delta-9-THC'den kimyasal olarak farklı yapılara sahip olduklarından madde taramalarında saptanamamaktadır. Bu nedenle kullanıcılar sürücü ehliyetine el konulması ya da adli psikiyatride düzenli madde taramasının yapıldığı durumlarda kolayca gözden kaçabilmektedir. Buna bağlı olarak bonzai adı altında pazarlanan sentetik kannabinoidler bağımlılık tedavisi, denetimli serbestlik ve adli psikiyatri açısından diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Türkiye'de son bir yılda doğrudan madde kullanımına bağlı ölümlerde bir önceki yıla göre neredeyse 4 misli artış görüldü. Bu halk sağlığı açısından son derece önemli, dikkat çekici ve dikkat edilmesi gereken bir gelişmedir. Ölümlerin çoğu da bonzai kullanımına bağlandı. Ancak bu ölümlerin arkasında yatan gerçek nedeni bilmiyoruz. Madde kullanımına bağlı toplu ölümler salgın halinde Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkeleri başta olmak üzere başka ülkelerde de görülmüştür. Örneğin, 1970'li yıllarda Amerika'da özellikle eroin kullananlar arasında ciddi miktarlarda ölüm vakaları ve zehirlenmeler görülmüştür. Bunun nedeni araştırıldığında eroine fiyatını ucuzlatmak veya daha fazla para kazanmak amacıyla kinin katıldığı

anlaşılmıştır. Kinin ile eroinin özellikle damar yolundan birlikte alınması ölümcül bir ilaç etkileşimine neden olmaktadır. Öte yandan eroin ile birlikte yüksek miktarlarda alkol alınması da bazı duyarlı bireylerde ölümcül etkileşime neden olmuştur.

Batı dünyasında 20. yüzyılın son çeyreğinde gözlenen başka bir olay da genç Parkinson hastaları meselesidir. Bilim adamları bir grup gençte Parkinson belirtileri saptayarak oldukça heyecanlanmışlardı. Çünkü Parkinson bir yaşlılık hastalığı olarak biliniyordu ve bu yeni gözlemler Parkinson tanısına yönelik önemli bir veri sunuyordu. Bu gençlerin ortak noktası hepsinin aynı zamanda eroin kullanıcısı olmasıydı. Buradan yola çıkılarak kullandıkları eroinin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) denilen çok güçlü bir nörotoksin ile kontamine edildiği anlaşıldı. MPTP beynin nigrostriatal bölgesinde yer alan dopamin içeren nöronları geri dönüşümsüz bir biçimde öldürerek Parkinson hastalığını taklit eden belirtilere neden olur. Bu özelliği nedeni ile deney hayvanlarında Parkinson hastalığı modeli oluşturmak için kullanılmıştır. Toksin o kadar zehirlidir ki deri yolu ile temas ile dahi hastalık belirtilerini oluşturabilmektedir.

Yukarıdaki örnekler çoğaltılabilir. Bu tip örneklerin bize söylediği şu anda adeta bir günah keçisi ve gizemli bir zehir ilan edilen ve maddeye bağlı olduğu düşünülen neredeyse her ölümden sorumlu tutulan bonzaiye daha farklı açılardan ve daha araştırmacı bir mantıkla yaklaşmamız gerektiğidir. Son zamanlarda salgın şeklinde ve çok da rahatsız edici bir biçimde, özellikle genç ergenlerde gözlediğimiz ölümleri adeta korkutucu bir şehir efsanesine dönüşmüş olan bonzaiye bağlayıp karşılaşılan her bir olayı birkaç gün medyada tartışıp polisiye tedbirleri artırarak engelleyebilmemiz güç görünmektedir. Her gün farklı bir sentetik türevi sentezlenen ve internet ağında veya sokakta kolayca ulaşılabilen maddeleri kanda tespit edebilirsek çok iyi olabilirdi. Ancak çeşitliliğin sürekli artması ve sinek, böcek öldürücüsünden tarımsal zehirlere kadar birçok maddenin acımasızca bonzai diye pazarlanan ürünün ya kendisi olması ya da içeriğe karıştırılması bunu neredeyse olanaksız hale getirmektedir. Aslında siz kanda veya idrarda sentetik bir kannabinoid bulmaya çalışıyorsanız, ancak kullanılan ürünün kimyasal yapı veya özellikler bağlamında bu ürün ile hiçbir ilgisi olmayabilir. Buna rağmen ürünün ismi bonzai olabilir.

Ölümler arasındaki ortak noktalara bakarak, detaylı otopsilerle ölüm nedenini saptamaya çalışarak ve hepsinden önemlisi kurbanların kanında sadece sentetik kannabinoidleri değil, alkol ve enerji içeceklerinden gelebilecek yüksek konsantrasyonda kafein gibi etkileşim potansiyeli olan başka maddeleri ve kullanmakta oldukları veya kullanabilecekleri başka ilaçları da hesaba katarak belki ölüm nedenlerini daha görünür hale getirebiliriz. Ülkemizde yaygın ve kontrolsüz bir enerji içeceği kullanımı ve bunu alkolle karıştırma alışkanlığı da söz konusudur. Çok masum gördüğümüz kafein de aslında emniyetli doz aralığı oldukça dar olan bir maddedir. Alkol ile birlikte kullanıldığında yatkın bireylerde ciddi kardiyovasküler sorunlar oluşturabilmektedir. Ülkemizde pek de üzerinde durulmayan özellikle spor yapan gençlerde kalp-damar problemlerine bağlı ani ölümlerin görülme sıklığında da artış söz konusudur.

Konunun bir başka tehlikeli boyutu da bonzai denilen zehire gençlerin neredeyse sigaradan bile kolay ve ucuz bir şekilde ulaşabilmesidir. Maddenin ucuz olması pazarlayanın gönlüne göre içine istediği her şeyi katabilmesi ile ilgili bir durumdur.

Öte yandan Türkiye maalesef “gıda takviyesi”, “bitkisel mucize ürünler” ve “cinsel performans artırıcılar” gibi başlıklar altında pazarlanan ve internetten de kolayca temin edilen, Sağlık Bakanlığının denetimi dışında kalan birçok madde ve malzemenin kolayca reklamının yapılabilirdiği ve pazarlanabildiği bir ülke durumundadır. Halkımız eczane görünümlü modern dükkanlardan sağlığı için gerekli her türlü ürünü üstelik ilaçtan çok daha fazla para ödeyerek büyük bir memnuniyetle almakta, adının önünde profesör veya doktor yazan bazı şarlatanlar da bilimsel yaklaşımlara ve bilimsel tedavilere rahatlıkla karşı çıkabilmektedirler. Bu kişiler, televizyon kanallarında hadlerini aşarak reel bilime ve bilim insanlarına saldırmaktadırlar. Ülkemizde ayrıca internet yoluyla her türlü ürünü temin etmek de mümkündür. Denetimden uzak, ne olduğu belli olmayan ürünlerle ortaya çıkabilecek zehirlenme veya görülebilecek zarar karşısında sorumlu bir muhatap ise bulunamamaktadır. Pazarlanan ürünler gerçekten gıda takviyesi veya faydalı bitkiler olsa dahi bunları tavsiye etme veya satma ehliyetine sahip olmayan kişilerin verebileceği zararı saptayabilecek veya caydırabilecek bir hukuki etkinliğe de sahip değiliz. Her bakımdan örnek almaya ve izlemeye bayıldığımız Amerika Birleşik Devletleri yürüttüğü programlarla halkı pozitif bilimden ve bilimsel zemine dayalı tedavilerden uzaklaştırdığı gerekçesi ile Senatosunda ünlü Profesör Mehmet Öz’ü sorgularken, bizdeki şarlatanlar her türlü reklamı ve pazarlamayı engel tanımaksızın yapabilmektedir. Bunun sonucu toplumun gıda takviyesi, performans artırıcı vb. başlıklar altında pazarlanan ürünlere her yoldan rahatlıkla ulaşma ve kullanma alışkanlığı gelişmiştir. Burada yazılanlar bazılarına çok ilgisiz gelse de sokaktaki ölümlere katkısı söz konusudur. Gençlere ve topluma hangi yolla olursa olsun denetimsiz ve ne olduğu belli olmayan ürünlerin ciddi zararlara yol açabileceğini iyi anlatabilmeli ve bilimsel yaklaşımlara daha saygılı bir toplum oluşturabilmeliyiz. Aksi takdirde madde kullanımı etiketli sokak ölümleri devam edecektir.

Sonuç olarak, sokaktaki her şüpheli ölümü bonzai tartışmasıyla gündeme taşımak yerine, bunların arkasındaki asıl nedenleri anlamaya yönelik araştırıcı bilimsel yaklaşımlar sergilemeli, doğrudan maddeye bağlı ölümlerin aniden artmasını doğru değerlendirerek gerekli önlemleri gerçekçi bir şekilde almalıyız. Etkili bir mücadele için önce sorunun net olarak tanımlanması, riskli grupların doğru bir şekilde belirlenmesi ve daha sonra buna yönelik etkili bir eğitim ve araştırma programının bir devlet politikası çerçevesinde uygulanması gerekmektedir. Aksi halde genç nüfusumuz üzerinde telafisi mümkün olmayan zararlar ve kayıplar yaşayabiliriz.



## PSİKOMOTOR STİMÜLANLAR VE BAĞIMLILIĞI

Bu grupta bazıları ilaç olarak da kullanılan merkezi sinir sisteminde noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi katekolaminlerin sinaptik etkinliğini artıran kokain, amfetamin ve khat gibi maddeler yer almaktadır. Farmakolojik etkileri nedeni ile bunlar sempatomimetik aminler adıyla ilaç sınıflandırmasının içinde yer alırlar. Bu ilaçlar sempatik sinapsların etkinliğini artırırken sempatik sistemin uyarılması sırasında ortaya çıkan birçok farmakolojik etkiyi de oluştururlar.

## PSİKOMOTOR STİMÜLANLAR VE ELDE EDİLDİĞİ KAYNAKLAR

Psikomotor stimülan özellikli bağımlılık yapıcı maddeler üç başlık altında değerlendirilecektir: Amfetamin ve amfetamin türevleri, kokain ve khat. Efedrin dışındaki amfetaminler sentetik ürünlerdir. Kokain ve khat doğal kaynaklardan elde edilir.

Amfetaminin çeşitli kimyasal izomerleri sentezlenebilir. Dekstroamfetamin veya deksamfetamin (d-amfetamin) ve levoamfetamin (l-amfetamin) tam olarak aynı kimyasal yapıya sahiptir. Bununla beraber moleküller birbirinin aynadaki görüntüsü gibidir. Bu tip yapılar optik izomerler olarak adlandırılır. Dekstro veya d izomeri l izomerinden daha aktiftir ve santral sinir sistemi üzerinde daha belirgin etkilere sahiptir. Amfetamin veya dl-amfetamin isimli ürün her iki izomerin karışımından oluşmuştur. Bu ürünün en sık kullanılan ticari ismi benzedrindir. Dekzedrin ise sadece d izomerinin ticari ismidir.

Amfetamin türevleri içinde iyi tanınan bir diğer ürün metamfetamindir. Metamfetamin yapı ve etki bakımından d ve dl-amfetaminden küçük farklılıklara sahiptir. Metamfetamin sokakta en fazla kötüye kullanılan ve en popüler olan amfetamin türevidir. Sokakta “met” veya “speed” adıyla anılır. Kristalize formunun kullanıcılar arasında bilinen ismi “ice”dir. Metamfetamin sokak jargonunda “bennies”, “kristal” ve “black beauty” gibi isimler de verilir (McKim, 2000).

Metilfenidat da diğerlerinden küçük kimyasal değişikliklere sahip popüler bir amfetamin türevidir. Ritalin ticari ismi ile çocuklardaki dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Doğal kaynaklardan elde edilen bir psikomotor stimülan olan efedrin Çin tıbbı gibi çeşitli alternatif tıp kaynaklarında yıllardır kullanılan bir üründür. “Çin’de ma huang” (*Ephedra vulgaris*) bitkisinden elde edilir. Ephedra’nın Kuzey Amerika ve Avrupa’da çeşitli farklı türleri bulunmaktadır ve bunlardan da efedrin elde edilebilir.

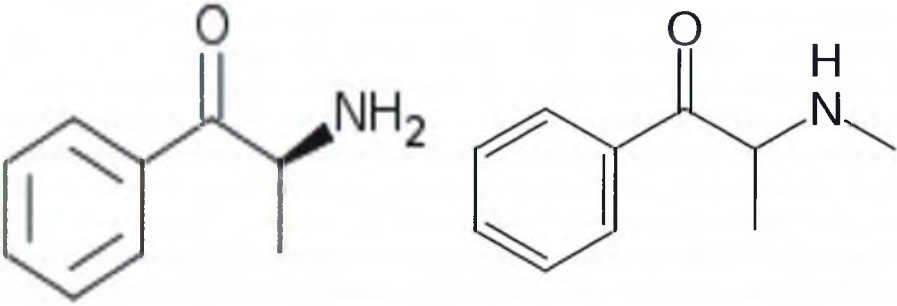
Bir diğer önemli psikomotor stimülan olan kokain koka olarak bilinen küçük ağacın (*Erythroxylum coca*) yapraklarından ekstraksiyon yoluyla elde edilir. Koka ağacı endemik olarak Güney Amerika’da yetişir. And Dağları, güneybatı Arjantin ve Ekvador en çok bulunduğu bölgelerdir (Resim 17).

Katinon bir başka psikomotor stimülandır ve *Catha edulis* bitkisinin yaprak ve filizlerinden elde edilir. Bitki yaygın olarak Batı Afrika ve Güney Arabistan’da yetişir. Yemen’de bitkiye khat adı verilir. Etiyopya’da “tschat” ve Kenya’da “miraa” adını alır (McKim, 2000). Katinon stabil değildir. Hasat sonrası kısa süre içinde bozulur. Bu nedenle ürün sadece yetiştiği bölgede ve elde edildikten sonra kısa süre için-



**Resim 17.** Koka bitkisi ve meyvesi (sol) ve koka'nın endemik olarak yetiştigi bölgeler (sağ) (wikipedia.org'dan alınmıştır).

de kullanılır. Kokain gibi başka ülkelere doğrudan ulaştırılamaz. Bununla beraber, kationonun sentetik olarak üretilen ve metamfetamine eşdeğer formu olan "metkatinon" dayanıklıdır ve kationonun yetiştigi bölgeler dışında da yaygın olarak kötüye kullanılır (Şekil 30). Özellikle Rusya'da 1980'lerden itibaren "efedron", "jeff" ve "cosmos" gibi sokak isimleri ile kötüye kullanımı önemli bir sorun oluşturmuştur.



**Şekil 30.** Katinon (sol) ve metkatinon (sağ) kimyasal yapısı.

## TARİHÇE

### Amfetaminler

Ma huang bitkisinden elde edilen efedrin 5000 yıldan daha fazla bir süreden beri Çin'de bilinmekte ve alternatif tıp ürünü olarak kullanılmaktadır. Ma huang'ın tıbbi özellikleri ilk olarak Çayı da keşfeden Çin İmparatoru Chen Nung tarafından tanımlanmıştır.

Efedrin bitkiden ilk olarak 1880'lerde izole edilmiştir. 1924 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Ko Kuei Chen ve Smith isimli araştırmacılar efedrinin yapısının ve etkilerinin sempatik sinir sisteminde stimulan özellikli nörotransmitter noradrenaline benzer olduğunu ifade etmişlerdir (McKim, 2000). Noradrenalin o dönemlerde akciğerlerdeki bronş ve bronşiyalleri genişletici etkisi ile rahat nefes almayı temin

ettiği için astım tedavisinde kullanılıyordu. Bununla beraber noradrenalin stabil değildi, ancak enjeksiyon yoluyla veriliyordu ve etkisi oldukça kısa sürüyordu. Efedrin ise yapı olarak noradrenaline çok benziyordu, daha stabildi, daha az toksikti, daha uzun etki süresine sahipti ve hap formunda hastaya verilebiliyordu. Bu nedenle efedrin tedavide noradrenalinin yerini alarak yaygın şekilde kullanılmaya başlandı.

Efedrinin kullanılmasından çok önceleri 1887’de L. Edealeño şimdiki bildiğimiz amfetamini sentezledi ancak etkileri ve özellikleri ile ilişkili ortaya bir bilgi koyamadı. İlk kez 1910 yılında George Barger ve Sir Henry Hallett Dale (1936 yılında Nobel ödülünü kazanmıştır) amfetamin ve diğer sempatomimetik ilaçların vücuttaki etkileri üzerine bilimsel bir makale yayınlamıştır. Ancak bu makalenin değeri 1927 yılında Los Angeles’ta bir araştırma laboratuvarında çalışan genç bir kimyacı olan Gordon Alles’in amfetaminin efedrinin yerine geçen en ucuz ve etkili seçenek olduğunu ileri sürmesine kadar anlaşılamamıştır (Stix, 2009; Moore, 2011).

1937 yılında Amerikan Tıp Birliği (American Medical Association) amfetaminin bir uyku hastalığı olan narkolepsi tedavisinde ve depresyonda canlandırıcı veya uyarıcı olarak kullanımını onayladı. 1943 yılına kadar amfetamin kilo kaybı istenen durumlar ve diyetle yardımcı olarak da kullanılmıştır. Ayrıca reçetesiz olarak tezgâh-üstü (over the counter) ilaç olarak astım tedavisinde de kullanılmıştır. 1970’li yıllarda Ciba ilaç şirketi metilfenidatı geliştirmiş ve pazarlamaya başlamıştır (McKim, 2000).

II. Dünya Savaşı sırasında amfetamin türevleri askerlerin zor koşullara direncini ve savaş gücünü artırmak için yaygın olarak kullanılmıştır. Bu amaçla Alman ve Japon ordusu metamfetamin kullanırken, Alman ve Amerikan ordusu benzedrini tercih etmiştir (Stix, 2009). İngiliz tıp doktoru Gordon Claridge Fransızca yazılmış olan “les Drogues et le Comportement Humain” (İnsan Davranışı Üzerine İlaçların Etkisi şeklinde çevrilebilir) isimli kitabında üç gruba ayrılan insan deneklerde birinci gruba hiçbir şey verilmeksizin, ikinci gruba plasebo, üçüncü gruba ise amfetamin verildiğinde, amfetamin alan son grubun belli bir görevi çok daha hızlı ve en az hata ile yerine getirdiğinden söz etmiştir (Claridge, 1972).

Amfetamin ve türevlerinin öfori yapıcı ve performansı artırıcı etkileri bunların kötüye kullanımına yol açmış ve tıbbi kullanılışı yanı sıra sokakta yasadışı yollardan amfetamin elde eden ve kullanan bir alt kültürün oluşmasına neden olmuştur. Amfetamin ve türevlerinin kimyasal sentezlerinin kolay olması, bunların illegal yollarla üretilmesi ve kötüye kullanılmasını desteklemiştir. Bundan sonra birçok ülkede önemli yasal düzenlemeler yapılmış ve amfetaminlerin reçetelenmesi kontrol altına alınmıştır. Günümüzde narkolepsi ve DEHB tedavisi dışında amfetaminlerin tıbbi amaçla kullanımı söz konusu değildir. Legal laboratuvarlar dışında üretilmesi ve dağıtımı da yasalarla kontrol altına alınmıştır.

## **Kokain**

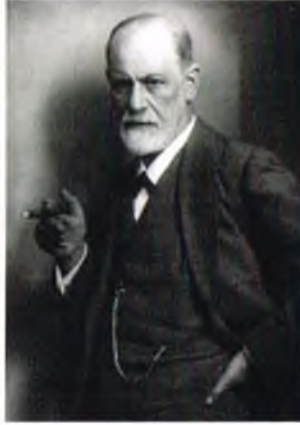
Koka yaprakları yüzyıllar boyunca Güney Amerika’daki And Dağları’nda yaşayan birçok yerli halk tarafından bu coğrafyanın zor koşullarına dayanıklılığı ve performansı artırmak amacıyla çiğnenmek suretiyle kullanılmıştır. Koka yapraklarının bu amaçla ne zamandan beri kullanıldığı konusunda bir kayıt yoktur. Ancak kullanımı



antik çağlara kadar uzanabilir. Kolombiya yerlilerinin bazı kabilelerinden intikal eden hikâyelere göre koka ağacından ve bu ağacın güç ve kuvvet veren yapraklarından söz edilmektedir. Koka yaprakları ile ilişkili izler Peru'da yapılan kazılarda M.Ö. 2500'lere ait bazı kalıntılarda da bulunmuştur. Kazılarda bulunan bir mumyanın yanındaki koka yaprağı dolu çanta ve koka yaprağı çiğneyen yerlileri betimleyen kaplar kokanın bu dönemde kullanıldığını kanıtlamaktadır. Kolombiyada da M.Ö. 500'e ait koka çiğneyenleri betimleyen taştan yapılmış bazı küçük heykeller bulunmuştur. Bölgeye 10. yüzyılda gelen İnkalar da koka yapraklarını yaygın şekilde kullanmışlardır. İnkalar döneminde koka ağacı ve koka yaprakları kutsal kabul edilmiş ve ağırlıklı olarak din adamları tarafından dini içerikli ayinlerde kullanılmıştır. Zamanla koka yapraklarının çiğnenmesi İnka kültürünün bir parçası haline gelmiştir (McKim, 2000; Mat, 2010).

İspanyol kaşif Francisco Pizarro Peru'ya geldiğinde İnka medeniyeti en parlak dönemindeydi. Koka yaprağı kutsal bir bitki olarak halk arasında oldukça rağbet görüyordu. Ancak bu kutsal bitkiyi sadece rahiplerin ve soyluların kullanımı serbestti ve koka yaprağı din adamları tarafından trans hale geçmek ve ruhlarla iletişim kurmak için dini ayinlerde kullanılıyordu. O devirde yönetici konumundakilerin halka verdiği en büyük ödüllerden biri koka yaprağı çiğneme izniydi. Halktan birinin izinsiz olarak koka yaprağı çiğnemesi yasaktı. İspanyollar İnkaların egemenliği altındaki bölgeleri fethettiğinde ilk iş olarak Katolik inançları doğrultusunda putperestlik ve şeytan adeti ilan ettikleri koka ayinlerini ve koka kullanımını yasaklamışlardır. İspanyollar kendileri koka kullanmamışlar ancak onun Andlar bölgesinin en az altın veya gümüş kadar değerli para getirebilecek bir ürün olabileceğini keşfetmişlerdir. Öte yandan esaret altına aldıkları yerlilerin koka yaprakları verildiğinde daha az yemek yiyerek daha çok çalıştıklarını da fark etmişler ve zor koşullar altında madenlerde yerlileri daha çok çalıştırmak için koka yaprakları kullanımını serbest bırakmışlar, hatta maden ocaklarındaki işçilerin kullanımını teşvik etmişler veya kullanmaya zorlamışlardır. Maden ocaklarında çalışan yerlilerin boynuna bir heybe asıyorlar ve bunu koka yaprakları ile dolduruyorlardı. Hiçbir yerli heybesi tam dolu olmadan madene sokulmuyordu. Madende çalışan yerliler günde birkaç kez mola vererek heybesinden aldığı koka yaprağına yanında taşıdığı poporo denen kaptan aldığı bir parça kireç ilave ederek çiğniyordu. Katık yapılan kireç koka yaprağının etkisini güçlendiriyordu (Mat, 2010). Bu şekilde yerliler oldukça zor koşullarda çok az yemek yiyerek ve uyuyarak madenlerde uzun süre çalışabiliyordu. Bu durum işçinin ve iş gücünün madde vasıtasıyla kötüye kullanılmasına hem yasal hem de etik düzlemde oldukça çarpıcı bir örnektir.

Koka ile ilişkili örnekler 1700'lerin ortalarında Avrupa'ya ulaştı ve 1786'da Lamarck bitkiye tüm bilimsel literatürde kullanılan *Erythroxylon coca* adını verdi. Güney Amerika'dan Avrupa'ya gönderilen örneklerin bozularak farmakolojik aktivitelerini kaybetmelerinden dolayı Avrupalılar başlangıçta kokanın psikofarmakolojik etkileri hakkında geçerli bir bilgi edinemediler. Avrupalılar koka yapraklarının Güney Amerika'daki gibi çiğnenmesine de karşıydılar. 1860 yılında Almanya'da Göttingen Üniversitesi'nden Albert Niemann (Resim 18) kokainin izolasyonu ve isimlendirmesini yaptı. Merck firması da bu yeni bileşiği uygun bir preparat haline getirerek yeni bir tonik ve psikostimülan ilaç olarak piyasaya sundu. Viyanalı ünlü



**Resim 18.** Albert Niemann (sol) (<http://www.realmagick.com/albert-niemann/>), Sigmund Freud (orta) ve Karl Kohler (sağ) (Wikipedia).

psikiyatrist Sigmund Freud (Resim 18) yayınladığı “Coca papers” isimli bir makalede kokainin uyarıcı etkilerinden söz etmiştir. Freud kokainin aynı zamanda morfin bağımlılığının tedavisinde etkili olabileceğini ön görmüştür. Bunun nedeni elinin kesilmesi sonucu ağrılarını dindirmek için morfin kullanan ve bunun sonucunda morfin bağımlısı olan bir doktor arkadaşına kokain vermesi sonucu morfin kullanımını giderek azaltıp tamamen bırakmasını gözlemiş olmasıdır (McKim, 2000). Ancak bu kişi daha sonra kokain bağımlısı olarak yaşamını sürdürmüştür. Freud muhtemelen morfini bıraktırıcı etkinin heyecanı ile bağımlılık yapıcı etkiyi iskalamıştır.

Sigmund Freud ilgileninceye kadar kokain tıbbi alanda kullanılmadı. Psikoanaliz tekniğinin oluşması ve gelişmesinde önemli bir role sahip olan Freud çeşitli ilaçları kendi üzerinde deniyordu. Kokaini kendi üzerinde denediğinde hiçbir şeyi dert etmediğini, kendini çok iyi hissettiğini ve performansının arttığını gözlemledi. Bundan sonra kokaini nişanlısı ve kız kardeşleri dâhil tanıdığı herkese tavsiye etti ve kullandı. Freud insanların sıkıntılı duygu durumunu düzeltmek ve kendilerini hızla iyi hissetmelerini sağlayan yeni bir tedavi bulduğunu düşünerek bazı abartılı makaleler yayınladı. Yayınladığı bazı makalelerde de gözlemlerine dayanarak kokainin morfin bağımlılığı ve alkolizm tedavisinde etkili olduğunu ileri sürdü. Freud kokainin zararlı etkileri ortaya koyulmaya başladığı zaman da kokainin ateşli bir savunucusu oldu. Arthur Conan Doyle’un yarattığı ünlü polisiye roman kahramanı Sherlock Holmes da son derece karmaşık cinayetleri çözerken zihnini daha iyi çalıştırmak için kokain kullanıyordu.

Avusturyalı oftalmolog Karl Koller (Resim 18) kokain kristallerini denerken dilinin hissizleştirdiğini fark etti. Koller kokainin lokal anestetik etkisini kurbağa korneasında yaptığı deneylerle kanıtladıktan sonra kendi korneasında da denedi ve 1884 yılında Heidelberg’de yapılan oftalmoloji kongresinde bulgularını sundu. Böylece kokainin tıptaki yegane ve legal kullanım alanı olan lokal anestetik etkisi keşfedilmiş oluyordu. Koller ve onu izleyenler kokaini lokal anestetik olarak göz ameliyatlarının tedavisinde kullanmaya başladılar. Daha sonraları kokain analoğu benzokain ve prokain gibi daha az toksik ve daha etkili lokal anestetiklerin geliştirilmesi mümkün olmuştur (McKim, 2000; Mat, 2010).



**Resim 19.** Angelo François Mariani ve Mariani şarabı (Mat 2010).

1863 yılında Korsika asıllı Fransız bir eczacı olan Angelo François Mariani Peru'dan getirdiği koka yapraklarını Bordo şarabı ile karıştırarak bir preparat geliştirdi ve buna "Mariani Şarabı" adını verdi (Resim 19). Mariani daha sonra koka içeren bu şarabın patentini aldı ve preparat tonik ve uyarıcı olarak 1871 yılında Fransa'da piyasaya sunuldu. Preparat Mariani'yi oldukça popüler ve zengin bir adam yaptı. Bu ürünün kullanıcıları arasında Thomas Edison, Jules Verne, Emile Zola, Henrik Ibsen, Papa XIII. Leo ve Çar III. Alexandre gibi zamanın ünlüleri de vardı. Papa XIII. Leo Mariani'yi altın madalya ile ödüllennmiştir. Mariani Şarabı Avrupa ve Amerika'da 1890'larda ve XX. yüzyılın başlarında çeşitli semptomların tedavisinde ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Beden ve sinir sistemine yönelik etkili bir uyarıcı ve güçlendirici olarak takdim edilen preparat grip, sinirlilik, kansızlık, uykusuzluk, halsizlik, çeşitli mide, boğaz ve akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Yemek öncesi veya sonrasında genellikle kahvaltı ile öğle yemeği arasında bir kadeh alınması tavsiye ediliyordu. Mariani kullanan ünlüler üzerinden ürününün etkili bir şekilde reklamını da yapmıştır. Ürünü kullanan ünlülerden düşüncelerini yazarak göndermelerini istemiş ve ünlülerin el yazıları ile yazılmış imzalı mektupları "Çağdaş Yüzler" adı altında bir seri halinde yayınlamıştır. Böylece ölümüne kadar 13 cilt halinde düzenli olarak yayımlanan Mariani Albümü ortaya çıkmıştır. Albümün ölümü nedeniyle yarım kalan 14. ve son cildi I. Dünya Savaşı'ndan sonra oğlu tarafından yayınlanmıştır. Albümde Mariani Şarabını kullanan ünlülerin biyografisi, portresi ve kendi el yazısı ile ürün hakkındaki görüşü ile imzası yer almıştır. Bu albümde Osmanlı Dönemi'nde ülkemizde yaşayan Ecz. Joseph Zanni ve Dr. Mavrogeny Paşa gibi şahsiyetler de bulunmaktadır. Tanıtımın da etkisi ile zamanla preparata talep o kadar artmıştır ki Mariani eczanesinin laboratuvarında ürettiği şaraplarla talebi karşılayamayınca Neuilly yakınlarında bir fabrika kurmuş ve burada bir de koka bahçesi oluşturmuştur. Mariani şarabı 1894'te Amerika Birleşik devletleri'ne ihraç edilmeye başlamış ve Mariani'nin ölümünden sonra da yıllarca satılmaya devam etmiştir. Preparatın ismi 1954 yılında Tonik Mariani olarak değiştirilmiş, 1963 yılından itibaren içinden koka yaprağı çıkarılarak bir süre daha piyasada alıcı bulmaya devam etmiştir (Mat, 2010).





**Resim 20.** Koka Kola'yı ilk formüle eden John Stith Pemberton (Wikipedia'dan) (sol) ve ilk seri üretimini yapan Asa Griggs Candler (<http://global.britannica.com/>) (sağ).

Mariani'nin başarısından etkilenen Georgia'lı eczacı John Stith Pemberton (Resim 20) bu ürünün Amerikan versiyonu olan kolalı Fransız şarabını üretti ve bunu "Pemberton's French Coca Wine" adı ile tüketicilere ideal bir tonik olarak sundu. Bu preparat da sinir hastalıkları, hazımsızlık, zihinsel ve fiziksel yorgunluk, kabızlık, baş ağrısı, nörasteni, iktidarsızlık ve ilginç olarak o dönemlerde problem oluşturmaya başlayan morfin bağımlılığının tedavisi için önerilmiş ve kullanılmıştır. 1886'da Atlanta'da alkol yasağı gelince Pemberton karışımından alkolü çıkararak onun yerine kola ekstresini gazoz ile karıştırarak Coca-Cola'yı geliştirdi. İlk piyasaya çıktığı dönemlerde Coca-Cola eczanelerde tonik nitelikli bir ilaç olarak satılıyordu. 1887 yılında başka bir Amerikalı eczacı olan Asa Candler (Resim 20) Coca-Cola formülünü Pemberton'dan satın alarak 1888 yılında ilk Coca-Cola fabrikasını kurmuştur. 1906 yılında kokain yasaya aykırı bir ürün olarak kabul edildi ve koka yaprağı ekstresi Coca-Cola'dan çıkarıldı. Günümüzde Coca-Cola kokaini uzaklaştırılmış kola yapraklarından elde edilen ekstereyi içermektedir (McKim, 2000; Mat, 2010).

Koka yapraklarından kokainin izolasyonu ile ilacın tıbbi etkileri ve tıptaki olası kullanım yerleri araştırılırken bir yandan da Freud gibi popüler şahsiyetlerin önderliğinde kokain severler veya kokain kullananlar oluştu. Yirminci yüzyılın başlarından itibaren kokain özellikle yazarlar ve sanatçılar başta olmak üzere entellektüel kesim arasında yaygın olarak kullanılmaya başladı ve edebiyata da girdi. Define Adası'nı da yazan ünlü İngiliz yazar Robert Luis Stevenson "The strange Case of Dr. Jekyll and Mrs. Hyde" isimli eserinde kokainin yararlarında söz etti. Sir Arthur Conan Doyle'nin roman kahramanı olan dedektif Sherlock Holmes da dönemin ünlü kokain kullancılarından biri idi. Karmaşık olayları çözmeye çalışırken bol bol kokain kullanıyordu.

Aynı dönemde Amerika Birleşik Devletleri'nde kokaine karşı düşünceler de oluşmaya başladı. Kamuoyu popüler kişiler ve entelektüeller tarafından kullanılan kokainin ahlaki çürümeye ve suç işlemeye eğilime yol açtığı inancındaydı. Nitekim 1914 yılında çıkarılan Harrison Narkotik Yasası morfin ve opiyumun yanı sıra kokainin serbestçe üretimi, dağıtımı ve kullanımını da yasaklıyordu (Brick ve Erickson, 1998). Kokain sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde değil Avrupa başta olmak üze-

re birçok başka ülkede de narkotik ürün olarak kabul edilmiş ve morfine eşdeğer görülerek yasalarla kontrol altına alınmıştır. Kokainin ülkeler arasında dağıtımı ve satışı da uluslararası narkotik yasalarla denetim altındadır. Bununla beraber And dağlarında yaşayan yerliler koka yaprağı çiğneme geleneğini devam ettirmektedir. Bitkinin yetiştiği Bolivya, Peru, Kolombiya ve Şili gibi ülkelerde özellikle yüksek kesimlerde koka yaprağı çiğneme hala yaygındır. “Coquero” denilen bu yerliler koka yaprağının orta damarını çıkardıktan sonra bunu katlayarak top haline getirirler ve ağız içinde yanaklarına sıkıştırarak bir parça kireç ile emerler. Böylece yapraktaki kokain alkaloidi kirecin alkali etkisi ile kolayca ortaya çıkar ve mukozadan kana karışarak etkisini daha çabuk gösterir. Uzun süreli bu şekilde kokain kullananlar yanaklarındaki karakteristik deformasyondan kolayca tanınabilirler (Mat, 2010).

Yasalarla kullanımı ve satışının kontrol altına alınması kokaini yer altına indirdi ve kokain illegal yollardan temin edilen diğer bağımlılık yapan maddeler arasında kendi alt kültürünü yaratarak yerini aldı. Sokak jargonunda kokain hidroklorür coke (kok), C (si), snow (kar), blow (nefes), toot, nose candy (burun şekeri) ve lady (leydi) gibi isimlerle anılır (Brick ve Erickson, 1998). Illegal yollardan temin ederek kokain kullanan alt kültürün en belirgin özelliği sanatçı ve entelektüel kesimden popüler ve zengin kişilerin sayısının fazla olmasıdır.

### Katinon (Khat)

Khat kullanımı antik çağlara kadar dayanmaktadır. Tarih kitaplarında Büyük İskender’in General Harrar’a melankolisini tedavi için khat gönderdiğinden ve Arap hekimlerin birçok hastalığın tedavisi için khat kullandığından söz edilmektedir. Onbeşinci yüzyıldaki Etiyopya hükümdarı Amda Sion ise tarihte bilinen ilk khat bağımlısıdır (McKim, 2000).

Khat Avrupa’da 1600’lerde kullanılmaya başlamıştır. Khat yapraklarının bozulmadan uzak yerlere ulaştırılması sorun olduğundan ağırlıklı olarak yetiştigi yörelerde kullanılan bir madde olmuştur. Zamanla koruma ve ulaştırma tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak yetiştigi bölgeden daha uzaklara da ulaşmıştır. Aşırı khat kullanımı “khat psikozisi” denen bir klinik tablo oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri’nde ilk khat psikozisi olgusu 1982 yılında rapor edilmiştir (McKim, 2000). İngiltere’de 1992’de (Giannini ve ark., 1992), Avrupa’da ve Kanada’da 1994’te (Kalix, 1994) khat psikozisi olguları rapor edilmiştir.

Khatın ciddi bağımlılık yapıcı etkileri Somali’de görev yapan Amerikan askerlerinin bağımlı olarak ülkelerine dönmeleri ile anlaşılmıştır. Müslüman bir ülke olan Somali’de alkol satışının yasak olması ve alkole ulaşamaması burada görev yapan askerleri yöresel bitki olan khat kullanmaya yöneltmiş ve khat kullanımı askerlerde khat bağımlılığı oluşturmuştur.

## PSİKOMOTOR STİMÜLANLARIN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

### Veriliş Yolları ve Absorpsiyon

Amfetaminler oral, buruna çekilerek ve enjeksiyon yolu ile alınabilir. Buruna çekme ve enjeksiyon daha çok bağımlılar arasındaki kullanım biçimidir.

Amfetaminler zayıf baz karakterindedir ve pKa değerleri 9-10 arasındadır. Oral yoldan alındıklarında absorpsiyonlarını yavaşlatacak biçimde sindirim sisteminde iyonize olma eğilimindedir. Amfetaminler inhalasyon veya enjeksiyon yolu ile alındıklarında daha fazla etkilidirler. Amfetamin tıbbi amaçlarla veya uykuyu engellemek ve iştah kesmek için genellikle oral yoldan verilir. Oral yoldan verildiğinde ortaya çıkan etkinlikteki azalma sorunu doz artırılarak aşılr. Oral yoldan verilen amfetaminler ılımlı ve bireyler arasında fazla farklılık göstermeyen bir kan düzeyi sağlarlar. Amfetaminler kötüye kullanım amacıyla enjeksiyon yolu ile alındıklarında hızla yüksek ve etkin bir kan konsantrasyonuna erişirler (McKim, 2000).

Yukarıdaki özellikler 8.7'lik bir pKa değerine sahip olan kokain için de geçerlidir. Daha önce de belirtildiği gibi And Dağları'nda yaşayan yerliler koka yapraklarını yuvarlak bir stik şekline getirerek yanaklarının iç kısmına yerleştirirler ve emerler. Bu tarz kullanım esnasında tükürüğün pH'sı yükselir, ağız ve sindirim sisteminde iyonizasyon azalarak absorpsiyon artar. Saf kokainin oral yoldan alınması sindirim sisteminde yüksek oranda iyonizasyonu ve etkisinin kaybolması nedeni ile tercih edilmez. Kokain sıklıkla tozu buruna çekilerek ve enjeksiyon şeklinde kötüye kullanılır. Ayrıca hidroklorür tuzu veya saf kokainin sigara şeklinde inhale edilmesi de son zamanlarda yaygınlaşan bir kullanılış biçimidir (McKim, 2000).

Kokain de buruna çekilerek, enjeksiyon yolu ile ve sigara gibi bir pipo içine konularak inhale edilmek suretiyle kötüye kullanılabilir. Buruna çekildiğinde nazal epitelden ve inhale edildiğinde akciğerlerden oldukça hızlı bir biçimde absorbe olur (Brick ve Erickson, 1998).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kokainin daha çok hidroklorür tuzu olan kokain hidroklorür şeklinde pazarlanır. Kokain saflığını etkileyen birçok ilave kirlilik içerir ve bunlar çeşitli yöntemlerle uzaklaştırılır. Kokainin istenmeyen bileşenlerinden arındırılmasında kullanılan bir yöntem, ince bir levha üzerine toz şeklinde yerleştirilerek buharlaşma oluncaya kadar ısıtılmasıdır. Bu işlemin sonunda levha üzerinde kalan saf kokain hidroklorürdür. Elde edilen kokainin sigara gibi inhale edilmesi enjeksiyon yolu ile alınmasına eşdeğer etki ortaya çıkarır. Bu saflaştırma ve kullanım biçimi oldukça yaygındır ve bu şekilde elde edilen kokain tütün veya marihuana ile karıştırılarak sigara biçiminde dumanı inhale edilerek kullanılabilir. Kokainin bu şekilde kullanımı sokak jargonunda "tooting" (borazan gibi nefesli bir çalgının üflenmesi, anlamında, ayrıca argoda içki aleminin anlamı vardır) olarak adlandırılır (McKim, 2000).

Kokain hidroklorürde molekülden hidroklorürün ayrılması ile serbest baz formu elde edilir. Serbest baz formunun ısıtılarak kullanılması zararlı kimyasalların açığa çıkması nedeniyle daha risklidir. Ancak bu formun ısıtılarak dumanının inhale edilmesi yağda çözünürlüğünün ve dağılımının yüksek olmasına bağlı olarak hidroklorür tuzuna göre çok daha güçlü bir etkiye sahiptir. Bu nedenle kokainin serbest baz formu da pazarlanmaktadır. Serbest baz formu elde edilirken dönüştürme işlemleri sırasında ortaya çıkan ara ürünler eter gibi oldukça yanıcı özelliktedir.

Kokain kullanım şekilleri arasında en güncel ve yaygın olanı "krak"tır. Kokainin krak şeklinde alınması İnkalar dönemden beri bilinen bir yöntemdir. Bunun için kokain hidroklorür sodyum bikarbonat solüsyonu ile karıştırılır. Karışımın suyu uçurulduktan sonra kalan kristal kalıntılar bir pipo içinde veya başka usullerle ya-



kılarak dumanı inhale edilir. Bu yöntemle kullanılan kokain serbest baz kadar etkilidir ve ona göre daha ucuz ve daha güvenli bir kullanım yöntemidir. Bu nedenle kokainin bu yolla kötüye kullanımı oldukça yaygındır. Sokak jargonunda krak base (baz), rock (kaya), Roxanne, gravel (kum) gibi isimlerle anılır. Pasta veya bazuka gibi isimler de kokain üretimi sırasında serbest bazın ara ürünlerini tanımlamak için kullanılır (Brick ve Erickson, 1998; McKim, 2000).

Oral yoldan alınan amfetaminlerin absorpsiyon hızı fiziksel aktivite derecesi ve midenin dolu olup olmaması gibi başka faktörlerce de etkilenir. Oral alınan amfetaminler kanda doruk konsantrasyona 30 dakika ile 4 saat arasında erişir (Vree ve Henderson, 1980). Kokain intranazal olarak kullanıldığında doruk kan konsantrasyonuna 10-20 dakika içinde erişir (Javid ve ark., 1983). Isıtılarak buharı inhale edilen hidroklorür tuzu, serbest baz veya krak şeklinde kullanılan kokainin yağdaki yüksek çözünürlüğünden ve bu kullanılış şeklinde iyonize olmayan formunda alın-dığından absorpsiyonu oldukça yüksektir.

Katinon genellikle oral yoldan khat bitkisinin yaprakları ağızda çiğnenmek suretiyle kullanılır. Bunun dışında metkatinonun Rusya'da enjeksiyon şeklinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde tozunun burna çekilmesi şeklinde kullanımları söz konusudur (Glennon, 1994). Bu şekilde kullanımlar ağızda çiğnemeye göre çok daha kısa sürede ve daha şiddetli etki oluşturur.

Bazı kokain kullanıcıları kokaini alkol ile birlikte kötüye kullanırlar. Her iki maddenin kronik olarak birlikte kötüye kullanıldığı durumlarda alkol vücudun kokaine duyarlılığını ve kokainin etkinliğini artırır. Bunun nedeni birlikte kullanıldıklarında kokaetilen isimli kokainden yarılanma ömrü üç misli daha uzun bir metabolitin ortaya çıkmasıdır. Kokaetilen de dopamin geri alımını bloke ederek etki eder ve aynı zamanda alkolün etkilerini de güçlendirir (Brick ve Erickson, 1998).

## DAĞILIM

Amfetaminler, kokain ve diğer stimülanlar kan-beyin engelini kolaylıkla geçerler. Beynin yanı sıra dalak ve böbreklere de yoğun olarak dağılırlar ve buralarda birikebilirler (McKim, 2000).

## VÜCUTTAN ATILIM

Amfetaminlerin vücuttan atılımı büyük ölçüde idrar pH'sına bağlıdır. Asit bir idrar ortamında amfetaminler iyonize olurlar ve nefronlarda reabsorpsiyonları oldukça yavaşlar. Buna karşın bazik bir idrarda noniyonize olacaklarından karaciğere metabolize edilmek üzere daha fazla ilaç taşınır. İdrar asidik olduğu durumlarda metamphetamine vücuttaki yarılanma ömrü 7-14 saat gibi kısa bir düzeydedir. Bazik idrar koşullarında yarılanma ömrü 16-34 saate kadar uzar (McKim, 2000). Amfetamin ter ve tükürük gibi vücut salgılarına da itrah edilir (Britton ve ark., 1978; Vree ve Henderson, 1980).

Amfetamin türevleri birçok enzim tarafından metabolitlerine dönüştürülür. Metabolitlerinin birçoğu aktiftir ve çok uzun yarılanma ömrüne sahiptir (Brokes, 1985).

Kokain vücuttan amfetaminlere göre çok daha hızlı atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü idrar pH'sına bağlı olmakla beraber yaklaşık 40 dakika kadardır (Javid ve ark., 1983). Katinon ise yaklaşık 90 dakikalık yarılanma ömrü ile amfetamin ile kokain arasında bir atılım hızına sahiptir (Kalix, 1994).

## **PSİKOMOTOR STİMÜLANLARIN NÖROPSİKOFARMAKOLOJİSİ**

Psikomotor stimülanların tümü noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi monoamin nörotransmitterleri kullanan sinapsları etkilerler. Sinapsları etkileme mekanizmalarında kendilerine özgül bazı farklılıklar vardır.

Amfetaminler, katinon ve metkatinon primer olarak serotonin ve katekolaminler olan adrenalin, noradrenalin ve dopamini kullanan sinapsları etkiler. Bu sinapslarda üç yönlü bir etkiye sahiptirler: (1) Bu nörotransmitterlerin veziküllerden sinaptik aralığa salıverilmesine neden olurlar. (2) Sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin miktarının artırılmasına neden olurlar. (3) Salıverilen nörotransmitterin geri alım (reuptake) yolu ile tekrar veziküllere döndürülmesini bloke ederek sinapsta kalma sürelerini ve etkinliklerini artırır. Sonuç olarak, her üç etki ile bu nörotransmitterlerin etkin olduğu sinapslarda sinaptik etkinliği artırır (Glennon ve ark., 1994; McKim, 2000). Kokain bu üç etkiden sadece sonuncusu üzerinden, sinaptik aralıkta nörotransmitter (özellikle dopamin) geri alımını bloke ederek sinaptik etkinliği artırmak suretiyle etkisini gösterir.

Psikomotor stimülanlar periferik sinir sisteminde adrenalin kullanan sinapsları etkiler ve adrenalinin etkilerini artırır. Buna bağlı olarak sempatik uyanç artar.

Merkezi sinir sisteminde özellikle dopamin ile ilişkili sinir yolları psikomotor stimülanlardan önemli ölçüde etkilenir. Bunlardan biri striatum ile substantia nigra arasında yer alan ve motor aktiviteyi kontrol eden nigrostriatal dopaminerjik yoldur. Psikostimülanlar ayrıca mezolimbik dopaminerjik yolağın önemli bir parçası olan ve motivasyon ile pekiştiriyi kontrol eden nükleus akumbensten dopamin salıverilmesini artırır (Kalix, 1994). Diğer bir dopamin sistemi olan hipotalamohipofizer yolda psikomotor stimülanlar aracılığı ile dopaminerjik etkinliğin artması erkek cinsel aktivitesini baskılayan ve emzirme sırasında süt salgılanmasını kontrol eden bir hormon olan prolaktinin salgılanmasını artırır.

Kokain monoamin nörotransmitterleri stimüle edici etkisine ek olarak nöron membranlarında sodyum iyon kanallarını bloke ederek hücre içine sodyum girişini de engeller. Bu etki ile akson boyunca aksiyon potansiyelinin yayılmasını engelleyerek lokal anestezi oluşturur. Kokainin lokal anestetik etkisi kötüye kullananlar için monoamin nörotransmitterleri stimüle edici etkisi yanında bir anlam ifade etmez. Lokal anestetik etki maddenin ancak yüksek dozlarında ortaya çıkar. Günümüzde kokain lokal anestetik amaçla oldukça nadir kullanılır. Lokal anestetik olarak kokainin sentetik bir benzeri olan, ancak stimülan özelliğe sahip olmayan prokainin (novokain) kullanılır. Prokainin insanlarda stimülan etkisi olmadığı ileri sürülse de sıçanlarda ve maymunlarda pozitif pekiştiri yaptığı saptanmıştır (Ford ve Balster, 1977; McKim, 2000).

Kokain ismi hala lokal anestetik ilaçları çağrıştırmaktadır. Bunun en önemli nedeni lokal anestetik etkili ilaçların tümünün -kain son eki ile isimlendirilmesidir.

## Psikomotor Stimülanların Etkisinde Monoamin Taşıyıcıların Rolü

Birçok nörotransmitter sinaptik aralığa salıverildikten sonra fazlası geri alım (reuptake) mekanizması ile tekrar presinaptik uca geri getirilir ve presinaptik membrandan geçtikten sonra yeniden depolanma, metabolizmadan korunma ve bir sonraki sinir iletimi sırasında acil kullanım için sinaptik veziküller içine taşınırlar. Bu işlevler için çeşitli nörotransmitter taşıyıcıları kullanılır. Psikomotor stimülanlar monoamin nörotransmitterlerin geri alımını bloke ederek etkinliğini artırırken asıl olarak bu taşıyıcı sistemleri etkilerler.

Monoaminler için başlıca taşıyıcılar arasında “monoamin taşıyıcılar”, “veziküler monoamin taşıyıcılar (VMAT)”, “dopamin taşıyıcılar (DAT)” ve “serotonin taşıyıcılar (SERT)” sayılabilir. VMAT’lar özellikle dopamin ve noradrenalin nöronları içindeki monoaminler için veziküler taşıyıcılardır ve amfetamin ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. Amfetamin için iki hedef söz konusudur: Monoamin taşıyıcılar ve VMAT’lar. Buna karşılık, metilfenidat ve kokain gibi diğer stimülanlar sadece monoamin taşıyıcısını kullanırlar (Stahl, 2008).

Çeşitli psikomotor stimülanların etki mekanizmasındaki farklılıkları anlamak için, monoamin taşıyıcılara karşı VMAT’lar üzerine olan stimülanların etkilerindeki farklılıkları kavramak oldukça önemlidir. Normal şartlarda dopamin salıverildikten sonra dopaminerjik nöron içine DAT tarafından geri alınır ve sonunda VMAT tarafından sinaptik vezikül içinde tekrar depolanır. Metilfenidat ve kokain dâhil olmak üzere çeşitli stimülanlar DAT’ı bloke ederek dopaminin sinaptik etkinliğini artırır (Stahl, 2008).

Stimülanlar tarafından taşıyıcıların işgal derecesi etkinin şiddeti ve kötüye kullanmayı teşvik ile ilişkilidir. Taşıyıcının yüksek derecede işgal edilmesi ve buna bağlı olarak etkinin hızlı başlaması bunların oral yoldan kullanımından ziyade burundan solunması, enjekte edilmesi veya sigara gibi içilmek sureti ile kullanımı sırasında ortaya çıkar. DAT’ın doluluk oranının yüksekliği ve hızlı olması, öfori oluşturabilir ve bu durum kötüye kullanımı teşvik eder. Buna karşın DAT’ın doluluk oranının düşüklüğü ve yavaşlığı, örneğin metilfenidatın DEHB’ndaki olumlu etkileri ve bağımlılık yapmadığı iddiaları ile bağlantılı olabilir.

Amfetamin ve türevleri gibi diğer stimülanlar da DAT’ı etkilerler. Ancak dopaminin yarışmalı inhibitörleri olan bu maddeler doğrudan DAT üzerindeki dopamin bağlayıcı yüzey bölgelerine etki ederler. Amfetamin aslında yalancı bir substrat olarak sanki bir nörotransmittermiş gibi nöron içine de taşınır. Nöron içine giren amfetamin bu özelliğe sahip olmayan başka stimülanların sahip olmadığı birçok ek etkiler sergiler. Bundan başka amfetamin DAT’ın yanında VMAT üzerinden de dopamin taşınmasını etkiler. Bu durum, sinaptik veziküllerden dopaminin yer değişimine neden olur ve büyük miktarda hücre içi dopamin seviyesine erişilmesini sağlar. Bu durum sinaps aralığına daha fazla dopamin salıverilmesi ile sonuçlanır (Stahl, 2008).

Amfetamin etkileri ile ilişkili tüm bu mekanizmalar henüz çok net değildir ve sadece amfetaminin yüksek dozlarında bu mekanizmalar aktif hale gelebilir. Bununla birlikte, hem DAT ve hem de VMAT içerisinde amfetaminin etkilerinin bupropion ve metilfenidat gibi DAT veya VMAT tarafından taşınmayan başka stimüle ediciler ve antidepresanların etkilerinden farklı olduğu açıktır.



## **PSİKOMOTOR STİMÜLANLARIN ETKİLERİ**

### **Vücut Üzerine Genel Etkiler**

Psikostimülanlar sempatik sinir sisteminin genel uyarıcıları olduğundan organlarda sempatik aktivasyon belirtileri oluştururlar (Brick ve Erickson, 1998). Bu maddeler yaptıkları sempatik aktivasyona bağlı olarak kalp atım sayısını ve arteriyel kan basıncını artırırılar, damarlarda vazodilatasyon göz bebeklerinde midriyazis (genişleme) yaparlar ve akciğerlerde yaptıkları bronkodilatasyon ile hava geçişini artırırılar. Bronkodilatör etkilerinin astım hastaları için yararlı olmasından hareketle astım tedavisine yönelik sempatik stimülanlar geliştirilmiştir. Bununla beraber amfetaminleri santral etkilerini duyumsamak amacıyla kötüye kullananlar için sempatik aktivasyon istenmeyen ve hoşla gitmeyen etkiler ortaya çıkarır. Amfetaminleri kötüye kullananlar d- ve l- amfetamine göre santral etkileri güçlü ve periferik sempatik etkileri daha zayıf olan metamfetamini tercih ederler.

Deney hayvanlarında amfetaminler grup halinde yaşarken verildiklerinde tek başına yaşayan hayvana verildiğinden daha güçlü etki oluştururlar. İnsanlarda da tek başına olana göre grup halinde yaşayanlarda amfetaminlerin kan basıncını ve vücut sıcaklığını artırıcı etkilerinin daha güçlü bir şekilde ortaya çıktığı gözlenmiştir (de Wit ve ark., 1997).

Tedavi amaçlı amfetamin türevleri verilen hastalarda baş ağrısı, ağız kuruluğu, mide bozuklukları ve iştahın baskılanmasına bağlı olarak ağırlık kaybı gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Amfetaminlerin aşırı dozunun kullanılması durumunda sersemlik, konfüzyon, tremor, halüsinasyonlar, panik atak, kalp atım düzensizlikleri ve dolaşım kollapsı gibi belirtilerle karakterize ciddi klinik bir tablo ortaya çıkar. Dozun yüksekliğine bağlı olarak konvülsiyonlar ve koma gelişir.

İntoksikasyon yaratacak dozlarda kokain veya metamfetamin tremor, emosyonel labilite, yerinde duramama, iritabilite, paranoya, panik, tekrarlayıcı stereotipik hareketler gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkarabilir. Daha da yüksek dozlarda bu uyarıcılar anksiyete, paranoya, halüsinasyonla beraber hipertansiyon, taşikardi, ventriküler iritabilite, hipertermi ve solunum depresyonuna yol açabilir. Aşırı dozda kokain akut kalp yetmezliği, inme ve nöbete yol açabilir (Stahl, 2008).

### **Uyku Üzerine Etkiler**

Amfetaminler II. Dünya Savaşı'nda ve 1950'li yıllarda yaygın şekilde uykuyu önlemek amacıyla kullanılmıştır. Savaş sırasında uyku gereksinimini azaltmak amacıyla kullanılması dışında uzun yol katetmesi gereken araç şoförleri ve sınavlar öncesi ağır bir çalışma temposu içinde daha az uyuyarak gece döneminden de faydalanmayı amaçlayan öğrenciler en yaygın kullanım gruplarını oluşturmuşlardır. Tüm bilimsel çalışmalar amfetaminlerin insomnia yaptığını tartışılmaz bir biçimde ortaya koymuştur.

### **İnsanlarda Davranış ve Performans Üzerine Etkileri**

İntravenöz olarak kullanılan amfetamin ve kokainin etkileri benzerdir (Fischman ve ark., 1976). Amfetamin davranış ve performans üzerine en belirgin etkilerinden biri kişinin kendisini çok iyi hissetmesi ve duygu durumunun (eğer kötü ise) süratle düzelmesidir. Amfetamin kullananlar yorgunluklarının tamamen ortadan kalktığını,

enerjilerinin arttığını, daha iyi düşünerek zihinsel organizasyonları daha kısa sürede etkili bir şekilde yaptıklarını ve yapmak zorunda oldukları işlere yönelik çalışmak için büyük istek ve arzu duyduklarını ifade etmişlerdir. Yapılan birçok bilimsel çalışma bu etkilerin doğruluğunu teyit etmiştir. Oral yoldan alınan amfetaminlerde bu öforik etkiler maddenin alımını izleyen 3 saat içinde en yüksek düzeye erişir. Daha sonra etkiler giderek azalır ve yerini ciddi bir yorgunluk hissi ve depresif duygu durumuna bırakır (McKim, 2000).

Bu subjektif etkilerin bazıları eğer kullanıcıda madde alma beklentisi varsa daha güçlü bir şekilde ortaya çıkar (Mitchell ve ark., 1996), ancak etkiler tek başına veya sosyal bir grup içinde kullananlarda farklı değildir (de Wit ve ark., 1997). Normalin üzerindeki akut dozlar daha şiddetli subjektif etkiler oluşturur, ancak keyif verici hoş giden etkilere tek bir dozu izleyerek veya belirli bir dönem içinde peşpeşe alınan belli bir dozun etkilerine akut tolerans gelişir. Subjektif etkiler kanda madde düzeyinin arttığı süreçte eliminasyon sürecine göre daha güçlüdür (Brauer ve ark., 1996). Bununla beraber, bir saatlik bir süreçte her 10 dakikada bir damar içi yolla kokain alan insanlarda ilk dozu izleyerek ortaya çıkan öforik ve keyif verici etkiler izleyen enjeksiyonlarda maddenin kan düzeyi artmasına rağmen daha fazla şiddetlenmemiştir (Fischman ve Schuster, 1982).

Amfetaminler yüksek dozlarında intravenöz ve/veya intranazal yoldan alındığında kişide kendini iyi hissetmenin ötesinde "rushes" denilen şiddetli bir öfori ve keyif hissine neden olur. İntravenöz yoldan verilen amfetaminler beyinde kısa sürede yüksek konsantrasyonlara çıkarak şiddetli santral subjektif etkiler oluştururlar. "Rushes" dilimize tam karşılığı olmasa da zevk/keyif zirvesi, zevkten/keyiften çıldırma veya zevk patlaması gibi çevrilebilir. Bazı kullanıcılar rush'ı güçlü bir cinsel komponent olarak tanımlamış ve bu esnadaki hissettiklerinin orgazm gibi olduğunu ileri sürmüştür (McKim, 2000). Rush düzeyinde kullanıcıda kalp atım sayısının ve respirasyonun normalin çok üzerinde değerlere ulaşması söz konusudur ve kişinin yatkınlığı, yaşı ve rush'ın süresine bağlı olarak yaşamı tehdit edecek boyutta ciddi klinik tablolar ortaya çıkabilir.

Kokainin etkileri de benzer ama daha kısa etki sürelidir. Kokain buruna çekilmesini izleyen birkaç dakika içinde önce bir hissizlik dönemi (freze) ve bunu izleyen bir iki dakikada şiddetli bir neşe ve kendini aşırı iyi hissetme durumu ortaya çıkar. Amfetaminlerde olduğu gibi enerji artar, düşünceler keskinleşir, idrak ve algı beraklaşır. Bu durum 20-30 dakika devam ettikten sonra orta derecede bir depresyon ile birlikte "düş kırıklığı ve enerji azalması" (comedown veya letdown) olarak adlandırılan duygu durumu ortaya çıkar. Kokain intravenöz olarak enjekte edildiğinde saniyeler içinde başlayan ve yaklaşık olarak 45 saniye süren bir rushes tablosu oluşturur. Kokainin neden olduğu rushes kullanıcılar arasında sıklıkla orgazm gibi seksüel terimlerle ifade edilir. Kokainin oluşturduğu rushes tablosuna hızlı bir şekilde tolerans gelişir. Kokain intravenöz yoldan verildikten 70 dakika sonra rushes tamamen kaybolursa da kendini iyi hissetme ve öforinin devam ettiği gözlenmiştir (Kumor ve ark., 1988).

Psikomotor stimülanların keyif verici ve öforik etkileri bu maddelerin pozitif pekiştirici özellikleri ile de yakından ilişkili olan mezolimbik dopaminerjik sistemi doğrudan uyarıcı özellikleri ile yakından ilişkilidir. Bununla beraber, elde edilen bazı bulgular kafa karıştırıcıdır. Örneğin, Hem D1 hem de D2 dopaminerjik resep-

törleri bloke eden ilaçlar amfetaminlerin neden olduğu öforiyi bloke edemez. Ayrıca sinapslarda kokain veya amfetaminlerin etkilerini taklit eden (DAT gibi taşıyıcıları bloke ederek sinapsta dopamin etkinliğini artıran ilaçlar gibi) birçok ilaç öfori yapıcı etkiye sahip değildir (Brauer ve ark., 1997). Psikomotor stimulanların bu subjektif etkilerinin altında yatan mekanizma sadece mezolimbik sistem ve dopamin ile açıklanamayacak kadar karmaşık görünmektedir.

### **Psikomotor Stimulanlar ve Stereotipik Etki**

İlk olarak 1965 yılında İsveçli psikiyatri uzmanı Gosta Rylander kilo kaybetmeye yardımcı olmak amacıyla iştah kesici olarak amfetamin benzeri bir ilaç olan fenmetrazin kullananlarda bazı acayip davranışlar gözlemlemiş ve bunları yayınlamıştır. Gosta'nın dikkatini çeken davranışlar uzun sürelerle yarırsız bir biçimde bazı eylemlerin sürekli olarak tekrar edilmesi şeklinde idi. Örneğin bu kişiler saatlerini tekrar tekrar çıkarıp takmak, telefon ahizesini sürekli olarak açıp kapatmak, bir valizdeki veya çantadaki eşyayı tekrar tekrar çıkarıp yerleştirmek veya sıralamak ve sürekli aynı temizliği yapmak gibi davranışlar sergiliyorlardı. Rylander bu davranış kalıbını "punding" olarak adlandırmıştı. Punding'i "kompulsif istifçilik" olarak Türkçe'ye çevirebiliriz. Bu durumdaki kişi tekrarlayan bu eylemleri sürdürdüğü sırada yeme, içme, hatta tualete gitme gibi gerekli eylemleri yapmıyor ve tekrarlayan davranışları herhangi bir nedenle kesmek zorunda kaldığında iç sıkıntısı ve huzursuzluk hissediyordu (McKim, 2000). Rylander'in punding olarak tanımladığı bu davranışlar genellikle yüksek doz amfetamin kullanan insanlarda ortaya çıkmaktadır. Deney hayvanlarında da amfetaminlerin yüksek dozları tekrarlayan kemirme, süslenme, çiğneme ve koklama gibi davranışlara neden olur ve bunlar stereotipik davranışlar olarak adlandırılır. İnsanlarda amfetaminlerin yüksek dozlarında gözlenen punding deney hayvanlarındaki stereotipik davranışların karşılığıdır.

Gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında amfetaminlerin yüksek dozlarına bağlı olarak ortaya çıkan bu davranış kalıbı ilacın ekstrapiramidal motor sistemi kontrol eden nigrostriatal dopaminerjik sistemi uyarması ile ilişkilidir.

### **Psikomotor Stimulan Psikozu**

Amfetamin ve türevlerini yüksek dozda kullananlarda psikotik davranışlar ortaya çıkabilir. Amfetaminlere bağlı olarak gelişen psikozun gerçeğinden ayırt edilmesi oldukça güçtür. Tam anlamıyla paranoid şizofreni belirtilerini taklit eder. İştisel ve görsel halüsinasyonlar, işkence ve acı çekmeye yönelik sanrılar, kendisinin çok önemli biri olduğuna dair sanrılar ve aslında var olmayan tehdit edici bir durum veya nesne algısı ile düşmanca davranışlar ve şiddet ile karakterizedir. Bu klinik tablo amfetamin psikozu olarak adlandırılır. Amfetamin psikozu daha önce psikoz öyküsü veya yatkınlığı olanlarda psikozu güçlü ve şiddetli belirtilerle ortaya çıkarır. Psikoz yatkınlığı olmayan normal insanlarda da psikozu neden olur. Amfetamin psikozu amfetaminler vücuttan tamamen atılmasına rağmen günlerce sürebilir (Brick ve Erickson, 1998; McKim, 2000).

Yüksek dozlarında kokain ve katinon da psikoz belirtilerine neden olur. Kokainin neden olduğu psikoz ile ilişkili ilginç bir öykü Freud'un kanser hastası olan arkadaşı Dr.



Von Fleischl-Marxow'a ağrılarını tedavi etmek için yüksek dozda kokain vermesidir. Dr. Fleischl-Marxow yüksek doz kokain küründen sonra derisinin altında kımıldayan beyaz yılanlar gibi birçok ilginç yaratığa yönelik sanrılar görmüştür. Bu sanrılarının dışında başka psikoz belirtilerini de sergilemiştir. Sanrılarda yer alan yaratıklardan dolayı kokain ile ilişkili tabloya "formikasyon" adı verilmiştir (McKim, 2000).

Şizofreni hastalığının pozitif semptomları mezolimbik dopamin sisteminin aşırı aktivasyonu ile ilişkilidir. Bilindiği gibi bu aşırı aktivasyona bağlı pozitif semptomları baskılamak için şizofreni hastalarına dopaminerjik aktiviteyi bloke eden ilaçlar verilir. Amfetamin ve benzeri psikomotor stimulanlar aksine dopaminerjik aktiviteyi artıran ilaçlardır ve beklendiği gibi şizofreni hastalarında psikotik semptomları şiddetlendirirken, normal bireylerde psikoza neden olurlar. Şizofreni semptomlarını baskılayan antipsikotik ilaçlar amfetamin ve benzerlerinin neden olduğu psikozların kontrol edilmesinde de etkilidir.

### Şiddete Eğilim ve Psikomotor Stimulanlar

Amfetamin ve benzeri maddeleri sürekli olarak kötüye kullananlarda şiddete eğilim artar. Agresif davranışlar ve şiddete başvurma sıklıkla görülür. Şiddet paranoid düşüncelerle desteklendiğinde yıkıcı olabilir. Şiddet davranışı sürekli şiddet düşüncesi ile karakterize değildir. Önceden planmış olmaktan çok ani ve beklenmedik şekilde ortaya çıkar. Örneğin kalabalık trafikte otomobilini durdurup ellerini başının arasına alan bir amfetamin kullanıcısının yanına gelip iyi olup olmadığını veya yardıma ihtiyacı olup olmadığını soran bir başka kişiye bıçağını çekip saldırdığı rapor edilmiştir (McKim, 2000).

### Duyusal Etkiler

Amfetaminler görme konsantrasyonu ve sürekliliği ile ilişkili bir test olan kritik yanıp-sönme frekansı (critical flicker frequency, CFF) eşliğini yükselterek görsel keskinliği artırır (Smith ve Misiak, 1976). İşitsel keskinliği de bir miktar iyileştirebilirler. Zaman algısında da bazı etkileri vardır. Zamanın olduğundan daha uzun hissedilmesine neden olurlar. Örneğin bir saniyelik süre madde etkisi altında gerçek yaşamdakinden daha uzun algılanır (McKim, 2000).

### Performans Üzerine Etkiler

Amfetaminlerin psikomotor performansı artırıcı etkileri vardır. Bu etkileri ile özellikle II. Dünya Savaşı'nda askerlerin uykusuzluğa ve zor koşullara karşı direncini artırmak için çeşitli ülkelerin ordularında yaygın olarak kullanılmıştır. Bu uygulamalar askerin savaş gücüne kısa vadeli bazı faydalar sağlamış olmakla beraber uzun vadede performans düşüklüğü ve psikotik ataklar gibi ciddi klinik tablolarla uğraşılmasını gerektiren psikostimulan bağımlılarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Amfetamin ve türevlerinin herhangi bir etkiye karşı reaksiyon süresini ve buna karşı uygulanması gereken eylemi artırıcı etkileri vardır. Bu etki normal bir insandaki reaksiyon süresini kısaltmaktan çok, çeşitli nedenlerle yorgun bir kişide yorgunluğun reaksiyon süresi üzerine geciktirici etkisini ortadan kaldırmak ve normale getirmek şeklindedir. Bu etki şekli motor koordinasyon ve motor kontrol için de geçerlidir.

Amfetamin herhangi bir görevin yapılmasına yönelik performansı artırır. Bu görevin yapılması için gerekli olan uyanıklığı güçlendirir ve dikkat süresini artırır. Amfetamin oksijen eksikliği gibi başka nedenlerle bozulan performansta da düzeltmeye neden olur. Amfetaminlerin sadece bozulmuş performansı düzeltmek gibi bir etkileri yoktur. Bilgisayar oyunları gibi hız ve dikkati toplama gerektiren durumlarda normal kişilerde de performansı artırdığı bilinmektedir. Bilgisayar oyunlarının özellikle ergenler arasında popüler olduğu günümüzde, bu oyunlardaki performansı artırmak psikomotor stimulanların kötüye kullanımını destekleyen bir faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Öte yandan ilk denemede belli eylemler için işe yarar görünen bu etkilerin izleyen kullanımlarda bağımlılığa ve ciddi sağlık sorunlarına yol açacağı unutulmamalıdır.

### **Spor performansı**

Amfetaminlerin sporcu performansı üzerine etkileri ile ilişkili ilk yayın 1959 yılında Smith ve Beecher tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar amfetamin kullanımının yüzücülerin performansı üzerindeki etkilerini incelemişler ve amfetamin kullandıkları durumda derecelerinde %1'lik bir artış olduğunu gözlemlemişlerdir (Smith ve Beecher, 1959). Amfetaminlerin spor dereceleri üzerine iyileştirici etkileri 800 metreye kadar kısa mesafe koşucularında da gözlenmiştir.

Spor derecelerinde %1'lik bir artış özellikle kısa mesafe yarışmaları için bu ilaçları kullanmadan yarışa girenlere karşı önemli ölçüde bir haksız üstünlüğe neden olmaktadır. Bu nedenle amfetamin ve amfetamin benzeri sempatomimetik etkiye sahip efedrin gibi ilaçların spor yarışmalarında kullanılması yasaktır. Efedrin ve benzeri sempatomimetik ilaçları grip ve benzeri hastalıkların veya astımın (bronkoldilatör etki ile) semptomatik tedavisi için kullananların bile sportif yarışmalara girmesi yasaklanmıştır. Yapılan kontrollerde sporcuların idrarında bu maddelere ait bir iz bulunması ciddi yaptırımları gerektirmektedir. Amfetaminler ve benzeri ilaçlar Uluslararası Olimpiyat Komitesi'nin doping kabul ettiği ilaçlar listesinde de yer almaktadır.

## **PSIKOMOTOR STİMÜLAN BAĞIMLILIĞI**

Psikomotor stimulanlardan amfetaminlerin bağımlılık yaptığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. Kokainin bağımlılık yapıcı etkisi ise özellikle son 25 yılda önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Lise ve Üniversite öğrencilerinin %15'inin en az bir kez kokaini denedikleri ortaya çıkmıştır (Brick ve Erickson, 1998). 2007 yılında yayınlanan resmi verilere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.6 milyondan fazla kişi son 12 ayda tıbbi amaçlar dışında psikomotor stimulanları kullanmıştır. Bu sayıya tedavi amaçlı onay verilmiş olan metilfenidat (Ritalin), amfetamin türevi adderall ve modafinil de dâhildir. Bu ilaç veya maddelerin kötüye kullanımının en çok okul çağındaki ergenler arasında yaygın olduğu da rapor edilmektedir (Stix, 2009).

Psikomotor stimulanların pek çok terapötik etkisi doğrudan prefrontal kortekste hem noradrenalin hem de dopamin etkinliğini artırmaları ile ilişkili iken kötüye

kullanımları ödül devrelerini ve özellikle de nükleus akumbensdeki mezolimbik dopamin nöronlarından dopamin salıverilmesini artırmaları ile ilişkilidir. Psikomotor stimülanların yoksunluğunda alkol ve eroin kullananlara benzer yoksunluk belirtileri sergilememesi özellikle kokainin fiziksel bağımlılık yapmadığı ve rahatça kullanılabilceği yanılsamasına neden olmuştur. İlgili kısımda anlatılacağı gibi gerek amfetamin gerekse kokain de alkol ve eroin gibi başka bağımlılık yapan maddelerden farklı semptomlarla karakterize bir yoksunluk sendromu oluştururlar ve ciddi bağımlılık yaparlar. Koka veya khat gibi bitkilerin yapraklarının çiğnenmesi ile kokain hidroklorür veya krak formunun buruna çekilerek veya enjeksiyon yolu ile kullanılması arasında bağımlılık oluşturma süresi ve şiddeti bakımından önemli bir fark vardır. Yaprakların çiğnenerek kötüye kullanılması daha geç ve daha hafif bir bağımlılık oluşturur.

Psikofarmakolojide terapötik kullanımı olmayan bir uyarıcı olan kokain iki temel etkiye sahiptir. Bunların birincisi lokal anestezi diğeri ise monoamin taşıyıcılarından DAT'ın inhibisyonudur. Ancak kitaplarda ve bilimsel tartışmalarda pek de konu edilmeyen bir başka özelliği serotonin (SERT) ve noradrenalin taşıyıcısını (NAT) da inhibe etmesidir. Kokainin lokal anestetik etkilerinden tıpta özellikle kulak burun boğaz uzmanları tarafından hala yararlanılmaktadır. Freud bu özelliğinden yararlanarak dilindeki kanserin neden olduğu künt ağrıdan kurtulmaya çalışmıştır. İlacın ikinci etkisi olan ve DAT üzerinden dopamin geri alımının inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıkan öfori, yorgunluktan kurtulma ve mental keskinlikten de faydalanmış olabilir. Kokain DAT'ı metilfenidata benzer şekilde inhibe eder; yani koka-in aslında bir DAT blokeridir. Ek olarak metamfetamin amfetamine dönüştürülür. Hem amfetamin hem de metamfetamin DAT yoluyla dopaminin ters taşıyıcısı ve psödosubstratıdır. Aynı zamanda da VMAT inhibitörüdürler.

Önceki bölümlerde belirtildiği gibi, DAT'ın pulsatil biçimde tahrip edilmesi fazik dopamin salıverilmesi olasılığını artırır. Bu olay nükleus akumbensde gerçekleştiğinde pekiştirici ve keyif verici etkiler ortaya çıkar. Hızlı etkili bir uyarıcının çok yüksek dozda oral alınması, intranazal, intravenöz kullanımı veya sigara olarak içilmesinin yarattığı etki bağımlılar tarafından sıklıkla "orgazmdan daha iyi" şeklinde tarif edilmektedir.

### **Psikomotor Stimülan Kötüye Kullanımının Uzun Dönem Etkileri**

Psikomotor stimülanların ilk dozları keyif verici fazik nöronal dopamin ateşlemesine neden olarak ödül şartlanması oluşturur. Dozlar arasında ve fazik dopamin ateşlemesinin yokluğunda aşırma düzeyinde bir madde arayışı ortaya çıkar. Bu durumda kişi artık bağımlıdır. Daha önce deneyimlenen "yüksek" etkilerin yaşanabilmesi için hep daha yüksek dozlar alınmalıdır. Ne yazık ki uyarıcı dozları arasında kişi daha "yüksek" ve daha "alçak" arasında gidip gelir. Artık sadece "yüksek" etkiden yoksun kalmanın yanı sıra sersemlik ve anhedoni de yaşanır. Bu durumdan kurtulmak ve daha da "yüksek" etkiler yaşamak için kişi kompulsif ve maratonvari biçimde kullanıma geçer. Gelişi güzel ve korunmasız cinsel ilişki ile ortak iğne kullanımı HIV riskini ortaya çıkarır; bu arada paranoya da gelişir. Daha önce de belirtildiği gibi psikomotor stimülanlar akut paranoid şizofreniden ayırt edilemeyen paranoid psikoz oluşturabilirler. Bu aşamada bağımlı sıklıkla ilaç bulabilmek için şiddete



başvurmuş ve suça karışmıştır. Sonunda dopamin nöronlarında geri dönüşsüz değişilse de çok dirençli değişimler meydana gelir. Aksonal dejenerasyon ve dopamin seviyelerinin uzun süreli tükenmesi sonucunda klinik ve patolojik duruma uygun olarak “tükenme (burn out)” tablosu ortaya çıkar. Buna bilişsel kayıplar ve tedaviye dirençli depresyon eşlik edebilir ve geri dönüş yıllarca sürebilir.

### Psikomotor Stimülanların Kendilerini Ayırt Ettirici Özellikleri

Sıçanlar amfetamin ve kokaini salinden ayırt etmeyi öğrenirler ve ayırt edecek şekilde eğitilebilirler. Deney hayvanlarının psikomotor stimülanları ayırt etme becerisi barbitüratlar veya benzodiazepinler gibi sedatif hipnotikleri salinden ayırt etme becerisi kadar hızlı ve iyi değildir (Overton, 1982). Amfetaminleri ayırt etmek üzere eğitilmiş deney hayvanları bu eğitimlerini kokain, metilfenidat, katinon ve bazı MAO inhibitörleri ilaçlara da genellerler. Yani bu ilaçların etkilerini amfetaminler ile özdeşleştirirler ya da bunları birbirinden ayırt edemezler (Huang ve Ho, 1974; Schecter ve Glennon, 1985; Glennon ve ark., 1994). Amfetaminlere eğitilen sıçanlar bu etkiyi kafein, nikotin, barbitüratlar, klorpromazin, atropin veya herhangi bir halüsinojen özellikli maddeye genellemezler; yani amfetaminlerin kendilerini ayırt ettirici stimulus oluşturuşu özellikleri bu ilaç veya maddelerden farklıdır (McKim, 2000). İnsanlar da amfetaminleri salinden rahatlıkla ayırt edebilirler (Chait ve ark., 1986).

Amfetaminlerin kendilerini ayırt ettirici etkileri dopamin D2 ve D1 reseptör bloörleri ile baskılanabilir. Bu gözlem amfetaminlerin kendilerini ayırt ettirici stimulus oluşturma özelliklerinin dopaminergic sistemle ilişkili olduğunu göstermektedir. Noradrenalin ve serotoninin burada rolü bulunmamaktadır (Brauer ve ark., 1997).

### Psikomotor Stimülanların Kendine Verme Özelliğı

Birçok bağımlılık yapan maddede olduğu gibi kokain ve amfetamin başta olmak üzere psikomotor stimülan özellikli ilaç veya maddelerin gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında kendine verme (self administration) özelliğı vardır. Primatları da içeren deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalar pozitif pekiştirici özelliğı güçlü kokain gibi stimülanların bir pedala basarak kendine verme özelliğinin çok güçlü olduğuna işaret etmektedir. Öyle ki denekler çok fazla kez sabırla pedala basarak bu maddeleri kendilerine enjekte etmeye çalışmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda kokainin amfetamine göre pozitif pekiştirici yönünün daha güçlü olduğu ve kokain ve amfetamin gibi psikomotor stimülanlar test edilirken FR prosedürünün (pedala basma sayısının) bir denekte (maymun) 6400'e kadar çıktığı gözlenmiştir (Deneau ve ark., 1969; Yanagita, 1975).

Kokain kendine verme daha önce kokaini test etmiş olan deneklerde ve aynı zamanda kafein, alkol ve eroin kullananlarda daha güçlüdür. Şekerli su gibi alternatif pekiştiriciler sunulan deneklerde ise azalmaktadır (Carroll ve Bickel, 1998).

### Psikomotor Stimülanlara Tolerans Gelişimi

#### Akut tolerans

Kokainin rushes (zevk patlaması) olarak tanımlanan etkileri ve kişiye kendini iyi hissettirici etkileri 10-12 saat içinde her 20-30 dakikada bir tekrarlayan dozlar şeklinde

buruna çekilerek kullanımı sırasında giderek azalır. Bu durum kullanıcılar arasında “coke-out” (etkinin kaybolması) olarak adlandırılır. Bu akut tolerans kısa sürelidir ve 24 saat içinde sona erer. Kişi bir iki gün ara verdikten sonra tekrar benzer şekilde kokain kullandığında aynı durum tekrar ortaya çıkar. Kokain başta olmak üzere psikomotor stimülanların bu subjektif etkilerine tolerans gelişirken kan basıncı ve kalp atım sayısını yükseltici etkilerine akut tolerans gelişmez. Bu nedenle subjektif etkiler için peşpeşe amfetamin veya kokain gibi psikomotor stimülanları kullanan kişilerde ani ölüm ile sonuçlanabilecek kardiyovasküler risk söz konusudur (Brauer ve ark., 1996).

### Kronik tolerans

Kokain ve amfetamin gibi stimülanların bazı etkilerine kronik kullanımları esnasında tolerans gelişir. İnsanlarda, bu maddelerin iştah kesici etkilerine tolerans gelişimi süresi yaklaşık olarak 2 haftadır. Kokainin kalp hızı ve kan basıncını artırıcı etkileri de kronik kullanımda zaman içinde giderek azalır. Letal etkilere de zamanla tolerans gelişir. Kronik amfetamin kullanıcıları amfetaminlerin dozlarını normal insanları öldürecek düzeylere kadar artırabilirler. Bazı bağımlılar 24 saatte normal terapötik dozun 1000 misli olan 15 g’lık dozu tolere edebilirler. Bu amfetaminlere toleransı olmayan bir insanın letal dozunun birkaç misli üzerindedir. Bağımlılarda ve kronik kullananlarda amfetaminlerin uykuyu engelleyici ve insomnia oluşturuvcu etkilerine tolerans gelişmez (McKim, 2000).

Psikomotor stimülanların bazı etkilerine de “ters tolerans” veya “duyarlılaşma” gelişir. İnsanlarda tekrarlayan dozlarda alındıklarında stereotipik ve psikotik davranışlar ortaya çıkar. Sıçanlarda kokainin kronik olarak verilmesi konvülsiyon eşliğini düşürür ve beynin elektriksel aktivitesini artırır (Stripling ve Ellinwood, 1976). Kokaini sürekli kullananlarda spontan motor aktivite ve stereotipik davranışların sıklığı ve şiddeti giderek artar (Post ve ark., 1987). Psikomotor stimülanlara duyarlılaşma gelişimi maddelerin mezolimbik dopamin sistemindeki duyarlılaşmayı artırması ile ilişkilidir (Pierce ve Kalivas, 1997). Duyarlılaşma konusu daha ayrıntılı bir biçimde kitabın ilk bölümünde ele alınmıştır.

### YOKSUNLUK SENDROMU

Psikomotor stimülanların kesilmelerini izleyen dönemde yoksunluk sendromu ortaya çıkmadığını ifade eden görüş ve yaygın inanış bilimsel bir gerçekliği yansıtmaz. Bu yanlış inanış veya yaygın düşünceye amfetamin ve kokain gibi psikomotor stimülanların kullanımının aniden kesilmesini izleyen dönemde alkol, sedatif hipnotikler ve opioidler ile görülen, tremor ve epileptik nöbetler gibi eksitator belirtilerle karakterize, acil tıbbi müdahaleyi gerektirecek şiddette bir yoksunluk tablosu ortaya çıkmamasıdır. Ancak psikomotor stimülanların kesilmeleri döneminde de yoksunluk sendromu oluşur. Stimülan aşırı doz kullanımı ile yoksunluk belirtileri genellikle birbirine zıttır. Stimülan kötüye kullananlarda yüksek dozlarda sürekli kullanım sonucu pupillalarda dilatasyon görülür. Kişi oldukça öforik, enerjik, atak ve uyarılmıştır. Konsantrasyonu aşırı derecede artmasına karşın yeme ve uyku oldukça azal-

miştir. Sürekli kullanıcılarda uyku ve beslenme tamamen ortadan kalkabilir. Yoksunluk döneminde ise tam tersi belirtiler söz konusudur. Pupillalar genişlemiştir. Konsantrasyon düşmüş depresif bir duygu durumu hakim olmuştur. Yeme ve uyku aşırı düzeyde artmış, aşırı enerjinin yerini aşırı yorgunluk almıştır. Tabloya şiddetli hayal kırıklığı ve cinsel isteksizlik gibi belirtiler de eşlik eder. Psikomotor stimulan yoksunluk sendromunun en önemli ve müdahale edilmediği takdirde ölümcül de olabilen semptomu depresyondur. Bu belirtilerin tümü genel bir anhedoni (zevk alamama) durumunu yansıtır (Brick ve Erickson, 1998; Kosten ve ark., 1998).

Bu maddelerin tek dozunun alınmasını izleyerek abartılı bir keyif dönemi (high) ortaya çıkar. Maddenin etkisi ortadan kalktığında tam tersine hayal kırıklığı, enerjide azalma, kendini iyi hissetmeme ve depresif duygu durumu oluşur. Bu dönem madde yoksunluğuna bir tepki olarak değerlendirilebilir. Nitekim, yeni bir doz alındığında depresif duygu durumu ve diğer keyifsizlik belirtileri ortadan kalkar. Hayal kırıklığı ve enerjide azalma gibi belirtiler kokainin son dozunun alınmasından yaklaşık 1.5 saat sonra ortaya çıkarken, bu süre amfetaminler için daha uzundur. Yoksunluk döneminde ortaya çıkan depresyonun şiddeti bu maddelerin kullanış süresi (ne kadar zamandan beri kullanıldığı) ve alınan doz ile de yakından ilişkilidir. Kullanış süresi ne kadar uzun ve kullanılan doz ne kadar yüksekse depresyon da o denli güçlüdür. Maddelerin kullanıldıkları süre uyku ve yeme fizyolojisi ile etkileşecek boyutlara ulaşmışsa psikostimulanların uyku ve iştah üzerine etkilerini telafi edecek şekilde aşırı uyku ve yeme bozukluğu ortaya çıkar. Uykunun doğal seyrinde de değişiklikler gözlenir. Bu maddelerin baskıladığı REM uykusu süresinde yoksunluk döneminde rebound artışlar görülür (McKim, 2000).

Psikomotor stimulanların uzun süreli kullanımı sonrası ortaya çıkan depresyon bu maddelerin beyin monoamin sistemi üzerine güçlü etkileri sonucu monoamin depolarının aşırı düzeyde boşalması ve eksikliklerin tekrar yerine konmasında yaşanan güçlükler ile ilişkili olabilir. Psikomotor stimulanların yoksunluk döneminde ortaya çıkan depresyon normal insanlarda ortaya çıkan ve antidepresanlarla tedavi edilebilen depresyon ile benzer özelliklere sahiptir. Psikomotor stimulanlar yüksek dozlarda çok uzun süre kullanılmışlarsa ortaya çıkan depresyon da oldukça şiddetlidir. Bu kişilerde intihar düşüncesi ve çok defa başarı ile sonuçlanan intihar girişimleri söz konusudur (McKim, 2000).

## PSIKOMOTOR STİMÜLANLARIN ZARARLI ETKİLERİ

Koka yapraklarını çiğnemek suretiyle sürekli olarak kullanan And Dağları'nda yaşayan yerlilerin ciltleri karaciğerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak gelişen orta derecede sarılık olgularına benzer şekilde soluk ve sarı renklidir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda da sürekli kokain verilmesinin karaciğerde hasara yol açtığı gözlenmiştir. Kronik olarak buruna çekmek suretiyle kokain kötüye kullananlarda burnun mukoz membranlarında ülserasyon ve inflamasyonlar oluşmaktadır. Kokainin aynı zamanda lokal anestezik etkiye sahip olması kullanıcıların burnun mukozalarında meydana gelen bu hasarların verdiği sıkıntıyı azaltmak amacıyla burunlarına daha fazla kokain çekmelerine yol açarak bağımlılığa giden yoldaki kısır döngüyü desteklemektedir (McKim, 2000).

Kokaini buruna çekme, sigara şeklinde içme veya enjekte etme kişi yorgunluktan tükeninceye kadar ardışık kullanımlar için güçlü bir motivasyonel baskı oluşturur.



Bu çok şiddetli bir madde arayışı davranışını da tetikler. Kokain bulabilmek için evini, arabasını veya yıllar içinde oluşturduğu maddi birikimini kısa sürede tüketen insan sayısı hiç te az değildir. Parası olmayanların kokain parası temin edebilmek için her türlü yasal ve ahlaki engeli hiçe sayarak suç teşkil edecek hırsızlık ve fuhuş gibi yollara başvurması da sık görülen durumlardır. Öte yandan kullanıcılar da zaman içinde paranoid düşünceler, görsel halüsinasyonlar, antisosyal davranış, dikkat ve konsantrasyon problemleri, görme bozuklukları ve kilo kaybı gibi psikolojik ve fiziksel sorunlar ortaya çıkar.

Yoğun çalışma, uzun yolda araç kullanma veya başka nedenlerle uyanık kalabilmek için kısa süreli oral amfetamin kullananlarda şiddetli huzursuzluk, aşırı konuşma, konfüzyon ve baş dönmesi gibi yan etkiler ortaya çıkar. Kullanım süresi uzadığında zaman içinde paranoid düşünceler, psikotik davranışlar ve insomnia gelişir. Kullanım süresi ve sıklığı arttıkça iş verimi ve konsantrasyon düşer. Yatkın bireylerde kan basıncını yükseltici etki inmeyi tetikleyebilir (Rumbaugh ve ark., 1971). Daha önce de belirtildiği gibi kronik kullanıcıların amfetamin kullanımını kesmeleri rebound REM'e bağlı uyku bozuklukları, letarji ve intihar riski yüksek bir depresyonla karakterize yoksunluk sendromuna neden olur.

Kronik kullanımı damar yolu ile gerçekleştirenlerde zararlı etkiler daha şiddetli ve yıkıcıdır. Amfetaminleri bu şekilde kullananlarda direk zararlı etkiler öncelikle kardiyovasküler sistemde gelişir. Kalpte ciddi ritim bozuklukları ve ani kan basıncı yükselmeleri sonucunda iç kanamalar ve inme sıklıkla görülür. Beyin kanamasına bağlı hasarlar geri dönüşümsüzdür (Rumbaugh ve ark., 1971; McKim, 2000).

Psikomotor stimülanları enjeksiyon yolu ile kullananlarda diğer enjeksiyon yolu ile madde kötüye kullanıcılarında olduğu gibi hepatit B ve C ile HIV enfeksiyonuna bağlı AIDS riski oldukça yüksektir. Kronik stimülan kötüye kullananlar ayrıca iştahlarının kesilmesine bağlı olarak yeterli beslenemezler. Uykuları da yetersiz olduğundan vücut dirençleri düşüktür ve enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok hastalık normal bireylere göre bu tip bağımlılara daha çok zarar verir ve hastalanmaları daha kolaydır. Bu kişiler aynı zamanda şüpheli, antisosyal ve suça eğilimlidir (McKim, 2000).

Intravenöz psikostimülan kullanıcıları arasında ölüm oranı beklendiği gibi normal popülasyondan yüksektir, kronik alkolikler ve eroin kullanıcıları ile hemen hemen eşdeğer düzeydedir (McKim, 2000).

## Üreme

Amfetaminler ve kokain ilk denemelerde cinsel aktiviteyi artırıcı etkilere sahiptir. Bu maddelerin düşük dozları erkeklerde ereksiyon süresini uzatıp ejakülasyonu geciktirirken, kadınlarda cinsel istek ve arzuyu artırıp orgazm hazzını artırır. Bu maddelerin etkisi altında cinsel yönelim ve cinsel aktivite pratiklerinde de değişiklikler görülebilir. Örneğin bu maddeleri kullanıcıları arasında kendi cinsi ile (lezbiyen veya homoseksüel) ilişki ve grup seks gibi aşırılaşmış cinsel aktivite öyküleri yaygındır. Öte yandan kokaini krak ve serbest baz formunda veya enjeksiyon yolu ile sürekli ve yüksek dozlarda kullanan erkeklerde zamanla cinsel işlevlerde bozukluk ve libido kaybı ile karakterize cinsel isteksizlik ortaya çıkar. (McKim, 2000).

Kokainde olduğu gibi khat kullanan erkeklerde de cinsel aktivite başlangıçta ve düşük dozlarda artarken yüksek dozlarda ve sürekli kullananlarda cinsel istekte

azalma ve empotans gelişir (Giannini ve ark., 1986). Khat yapraklarını sürekli çiğnemek suretiyle kötüye kullanan emziren kadınlarda süt salgısı azalır (McKim, 2000).

Gebelik esnasında amfetaminleri oral yoldan ve düşük veya orta dozlarda iştah kesme amaçlı olarak kötüye kullananlarda malformasyonlu bebek dünyaya getirme riskinde ciddi bir artış söz konusudur. Deney hayvanlarında da gebelik süresince amfetamin verilmesi fiziksel ve davranışsal bakımdan ciddi probleme sahip yavru- ların dünyaya getirilmesine neden olmaktadır (McKim, 2000).

Gebelik döneminde kokain kullanımı bebek üzerine zararlı etkilere sahiptir. Maternal kokain kullananlarda bebeklerin doğum ağırlıklarında ciddi düşüşler ve pre- matüre doğumlar görülmektedir (Zuckerman ve Frank, 1994). Bu kişilerde abruptio plasenta (plesentanın fetustan erken ayrılması) görülmesi sıklığı normal kişilere göre 10 misli daha yüksektir (Shiono ve ark., 1995). Gebeliği sırasında kokain kulla- nan annelerden doğan bebekler yaşamlarının ileri dönemlerinde agresyon ve irrita- bilite ve dikkat eksikliği gibi davranışsal sorunlar yaşarlar (Vogel, 1997). Gebelikte kokain kullanımı yenidoğanın kafa çapının normallerden düşük olmasına ve geliş- min yavaş olmasına neden olur. Ayrıca yenidoğanda kardiyovasküler problemler ve serebral hemoraji ortaya çıkabilir (Brick ve Erickson, 1998).

### **Aşırı Doz (Doz Aşımı) Etkileri**

Toksik dozlarda kokain kullananlarda ilk gözlenen belirti kas güçsüzlüğü ve solu- num depresyonudur. Bu dozları alan kullanıcı bilinci açık olmakla birlikte ayakta duramaz ve kollaps gelişebilir. Kokainin letal dozu kullanılış yoluna bağlıdır ve bi- reyler arasında da değişkenlik gösterebilir. Bununla beraber 70 kg ağırlığında bir insan için LD50 yaklaşık olarak 500 mg'dır. İntranasal olarak kullanılan kokain için LD50 değeri 30 mg'a kadar düşer. Kokainin zarar verici veya öldürücü etkilerinde beyindeki ilaç düzeyinin hızlı ve ani olarak yükselişi belirleyici faktördür (McKim, 2000).

Kokain kardiyovasküler sistem üzerine zararlı etkileri ile ani ölümlere neden ola- bilir. Kalp ritminde bozulma ve ani kan basıncı yükselmesine bağlı olarak gelişen inme en önemli ani ölüm nedenleridir. Bu risk madde buruna çekilerek (intranasal) veya enjeksiyon yolu ile alındığında oldukça yüksektir.

Deney hayvanlarında türler arasında kokainin bazı etkilerine duyarlılık farklı- lıkları olduğu gözlenmiştir. Bazı deney hayvanı türleri kokainin pozitif pekiştirici ve öforik etkilerine daha dirençli olabilmektedir. Benzer durum insanlarda da söz konusudur. Kokainin öforik etkilerine genetik olarak daha dirençli olan bireylerde kokaini daha yüksek dozlarda kullanma eğilimi vardır. Bu durum kokaine bağlı ani ölüm riskini artırır (George ve Goldberg, 1989).

Kokain aşırı dozu ile ortaya çıkan toksik tabloya "kain reaksiyonu" da denir ve bu iki fazlı klinik bir tablodur. Başlangıç fazında şiddetli bir baş ağrısı, bulantı, kus- ma ve şiddetli konvülsiyonlar ortaya çıkar. Bunu bilinç kaybı, solunum depresyonu ve ölüme neden olan ani bir kalp yetmezliği izler. Ölüm oldukça hızlı bir şekilde genellikle 2-3 dakika içinde ve en fazla 30 dakikada gerçekleşir. Bazı vakalarda geri dönüşler olabilir, ancak solunum depresyonunun uzunluğu veya derinliğine bağlı olarak bu kişilerde ciddi beyin hasarları ortaya çıkabilir (Gay ve Inaba, 1976).

Kokainin aşırı dozlarında ortaya çıkan konvülsiyonlar diazepam ile, solunum depresyonu veya solunum durması suni solunum veya solunum cihazına bağlanarak kontrol edilebilir. Bir antipsikotik olan klorpromazin de kokainin toksik etkilerine karşı yararlı olabileceği gösterilmiştir (McKim, 2000).

Amfetaminlerin toksik dozları ile ölüm kokaine göre biraz daha düşüktür. Amfetaminlerin letal dozu kişiye özel değişkenlikle geniş bir doz aralığına (5-630 mg) sahiptir (McKim, 2000).

## PSİKOMOTOR STİMÜLAN BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ

Psikomotor stimülan bağımlılarında detoksifikasyon sürecinin başlangıcında şiddetli madde arama davranışının (maddeye aşerme), ilerleyen dönemlerinde ise depresyon ve intihara yönelik düşüncelerin kontrolü önemlidir. Detoksifikasyonun 3. gününden itibaren antidepresan ilaçlar başlanabilir ve iki haftaya kadar giderek azalan dozlarda kullanılabilir (McKim, 2000). Sürecin aynı zamanda psikoanalitik yöntemlerle de desteklenmesi gereklidir. Çok ciddi olmayan durumlarda hasta ayakta da takip edilebilir. Bununla beraber, kokainin toksik etkiler ortaya çıkaran aşırı dozlarında ve kain reaksiyonunda bağımlıya hastane koşullarında müdahale edilmesi gerekir.

Kokain bağımlılarında tedavi sonrası nöks (relaps) sıklıkla ortaya çıkar. Nükslerdeki en önemli etken kokainin neden olduğu çok şiddetli madde özlemidir (craving). Tek dozun enjekte edilmesini izleyen 15 dakika sonra bile belirgin şekilde kokain özlemi ortaya çıkmaktadır (Jaffe ve ark., 1989). Andidepresan ilaçların kullanımı şiddetli kokain özlemini bir miktar hafifletebilir.

Yerine koyma (substitution) tedavileri psikostimülan bağımlılığının tedavisinde pek etkili olamamaktadır. Eroin bağımlılığında metadonun kullanılmasına benzer şekilde kokain bağımlılarında metilfenidat ve fenmetrazin gibi iştah kesicilerin kullanılması başarısız olmuştur (McKim, 2000).

Psikomotor stimülanlar deney hayvanlarında açık alanda ölçülen spontan lokomotor aktiviteyi artırır ve bu etkileri ile bağımlılık yapıcı özellikleri arasında doğrudan bir ilişki kurulmaktadır (Wise and Bozarth, 1987). Bazı nitrik oksid ve NMDA reseptör blokörleri deney hayvanlarında amfetamin (Çelik ve ark., 1999) ve kokain (Uzbay ve ark., 2000b) ile indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi bloke edebilmektedir ve bu özelliklere sahip ilaçların psikomotor stimülan bağımlılığının tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Uzbay ve Oglesby, 2001). Nitrik oksidin NMDA reseptör stimülasyonu üzerinden santral sinir sisteminde eksitator yanıtlar oluşturduğu da göz önüne alındığında bu tip ilaçların tedavide yararlı olabileceği öngörülebilmektedir. Bununla beraber, bu tip bir etkiye sahip, deneysel aşamayı geçmiş ve klinik düzeyde denenebilecek durumda henüz bir ilaç bulunmamaktadır.

Uyarıcı kötüye kullanımı ve bağımlılığı için onaylanmış bir tedavi olmasa da, gelecekte kullanılabilecek bir kokain aşısı (TA-CD) söz konusudur. Bu aşı kişinin bağımlılık yolunda ilerlemesini engelleyebilir. Zayıf DAT inhibitörü modafinil, olanzapin gibi çeşitli antipsikotikler ve özellikle D2 parsiyel agonisti aripiprazol de tedavide denenmiştir. Deneysel tedavilerden bazıları da D3 reseptör parsiyel agonistleri (RGH188, BP987), antagonistleri (NGB2904, SB277011A, ST198) ve PAL287



gibi uzun etkili dopamin salıvericilerdir. Naltrekson da araştırılmaktadır. Bir sistein amino asidi prekürsörü olan N-asetil sistein, kokaine ilgiyi ve aşermeyi azaltır. Etkisini sistein-glutamat değişim mekanizması üzerine gösterir ki, bu mekanizma kokaine bağımlı ve ilaç arayan kişilerde bozulmuş durumdadır (Stahl, 2008).

## **DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB) TEDAVİSİNDE METİLFENİDAT KULLANIMI: GEREKLİ Mİ? RİSKLİ Mİ?**

Günümüzde okul öncesi yaş çocuklarını da kapsayacak şekilde çocuklarda ve ergenlerde psikotrop ilaç reçeteleme giderek artmaktadır. Bu eğilimin başlıca nedenleri arasında davranışsal sorunların tedavisinde biyolojik yaklaşımların daha fazla kabul görmesi, sağlık politikalarının kısa sürede hızlı sonuç alınabilecek tedavi yaklaşımlarını teşvik etmesi, giderek daha fazla sayıda ilacın çocuklarda kullanımına izin verilmesi ve DEHB tanı ölçütlerinin genişletilmesi ile daha fazla sayıda çocuğun bu tanıyı alması sayılabilir (Uzbay, 2009d).

DEHB otizm ile birlikte genellikle okul çağı öncesi ortaya çıkan psikiyatrik hastalıklardır. Okul çağı çocuklarında DEHB en çok tanı konulan hastalıktır. Bununla beraber, bu tanıların yeterliliği ve gerçekliği tartışmalıdır (Vitiello, 2001). Stimulanlar DEHB bozukluğu ölçütlerini tam olarak karşılamadığı halde sırf akademik başarısızlığın düzeltilmesi için de bazı çocuklarda reçetelenmektedir. Öte yandan DEHB olan bazı çocuklar da yeterli tedaviyi alamamaktadırlar (Vitiello, 2007). Unutulmaması gereken önemli bir nokta DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaç olan metilfenidatın DEHB olmayan çocuklarda ve ergenlerde davranım bozukluklarını şiddetlendirdiği (Pappadopulos ve ark., 2004). DEHB Amerika Birleşik Devletleri'nde okul çocuklarının %6.7'sini etkilemektedir. Hastalığın tanısının konulmasında anne-baba ve öğretmenin çocuğa yaklaşımı, tarafı yayınlar, kültürel yaklaşımlar ve hekimin tutumu etkileyici faktörler olarak işe karışır.

İlk olarak Bradley, 1937 yılında çocuklara benzedrin verilmesi ile hiperaktivite belirtilerinin hafiflediğini American Journal of Psychiatry'de yayınlamıştır (Bradley, 1937). Bununla beraber, yakın zamanlara kadar çocuklarda psikotrop ilaç kullanımı hep temkinli yaklaşılmalı ve sınırlanan bir konu olmuştur.

DEHB geçtiğimiz yüzyılın son döneminde nöropsikiyatrik hastalıklar arasında giderek önemi artan sıklıkla okul çağı çocuklarında görülen ve özellikle akademik başarısızlıkla karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalığın tedavisi amacıyla en sık kullanılan ve tedavide en anlamlı başarı elde edildiği düşünülen ilaç ise bir amfetamin türevi olan metilfenidattır. 1990-1993 yılları arasında DEHB tanısı alan çocuk sayısı 1.6 milyondan 4.2 milyona çıkarken bunlardan %90'ının tedavisinde metilfenidat tercih edilmiştir (Swanson ve ark., 1995). 1996 yılında metilfenidat 10 milyondan fazla reçetelenmiştir. Bu durumun DEHB'deki artışın yanı sıra DEHB tedavisinde metilfenidatın başarısı ile ilişkili olup olmadığı ise tartışmalıdır (Greenhill ve ark., 1999). 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'nin fazla abartılan

sunu bir hastalık olduğunu, tanı amaçlı kullanılan testlerin ve yöntemlerin yetersiz olduğunu, birçok kişinin gereksiz yere bu tanıyı 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 (Stein, 2002; Uzbay, 2007).

Farmakolojik açıdan bakıldığında ve düz mantıkla değerlendirildiğinde metilfenidat amfetamin türevi bir psikomotor stimülandır ve kullananlarda 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. Bu tezi kanıtlayan net bilimsel verilere sahip değiliz. Kesin konuşabilmek için yayınlanmış ve yeterli sayıda denek içeren kontrollü çalışmaların sonuçlarına gereksinim duyulmaktadır. Toplumda DEHB bozukluğunun neden bu kadar artış gösterdiği, eskiden de bu kadar yaygın olup olmadığı, yaygınlaşmasının nedeni bugüne özgü ise hangi koşulların buna zemin hazırladığı, tanı 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. Akademik başarının olmazsa olmaz bir koşul kabul edildiği ve herkesten mutlaka üst düzey başarı beklenen bir eğitim sistemi ister istemez daha çocukluk döneminde stimulan takviyesinin kanıksanmasına ve başarmakta zorlanan çocuklar için olmazsa olmaz bir seçenek kabul edilmesine neden olmaktadır.

Peki metilfenidat ile kokain arasındaki fark nedir? DEHB’de amfetamin ile metamphetaminein kötüye kullanımı arasındaki fark nedir? Farklılık mekanizmada değil uygulama yolu ve bunun sonucunda DAT’ın nasıl hızlı, güçlü ve tamamen bloke edildiğindedir. Metilfenidat oral alınır, enjekte edilen, burundan çekilen veya sigara gibi içilen uyarıcılara göre etkisinin başlangıcı ve süresi daha uzundur. Enjekte edildiğinde metilfenidat belirgin şekilde daha fazla kötüye kullanılır; ancak yine de DAT’a etkisi diğer enjekte edilen uyarıcılar kadar şiddetli değildir. Kokain oral olarak etkili değildir. Bu nedenle intranazal kullanımı yıllar içerisinde öğrenilmiştir. Bu durumda ilaç beyine hızla ve kalp atlanarak doğrudan ulaşır. Burada etkinin başlaması intravenöz uygulamadan bile hızlıdır. İlaçları beyine ulaştırmanın en hızlı ve sağlam yolu sigara gibi içilmesidir. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasından kurtulma sonucunda sanki intraarteriyel veya karotis içine bolus uygulama yapılmış gibi etki elde edilir (Stahl, 2008). Öte yandan amfetamin gibi psikomotor stimulanlara duyarlılaşma (ters tolerans) gelişmesi de (Pierce ve Kalivas, 1997) dikkate alınması gereken bir noktadır. İlginç olarak nikotin ve amfetamin arasında çapraz duyarlılaşma olduğu da saptanmıştır (Çelik ve ark., 2006). Bu veri ergenlik döneminde sigara da içen DEHB tanısı alan ve metilfenidat kullananlar için daha dikkatli olunması gerektiğine işaret etmektedir. Concerta gibi uzun etki süreli stimulanların kullanılması bu bağlamda daha riskli olabilir.

Dikkat edilmesi gereken başka bir nokta da çocukluk çağında beynin hızlı bir gelişme dönemi içinde olmasıdır. Stimulan ilaçların çocuklarda kullanılmaları ile ilişkili en önemli çekincelerden biri yaşamın ilk 20 yıllık döneminde beyin ve beden gelişiminin sürmesi ve bu ilaçların özellikle beyin gelişimini nasıl etkileyeceğinin öngörülebilmesidir. Çocuklardaki ilaç güvenliği ile ilişkili veriler kontrollü klinik çalışmalardan çok olgu bildirimlerine dayanmaktadır (Uzbay, 2009d). İnsan beyninin gelişimi

doğum öncesi dönem ile doğum sonrasının erken dönemlerinde erişkin dönemlere göre daha dinamikdir. Doğumu izleyerek 2-6 yaş civarına kadar sinaps (sinirler arası bağlantı) oluşumu oldukça hızlıdır. On dört yaştan başlayarak bağlantı sayılarında giderek bir azalma (budanma dönemi) gözlenir (Uzbay, 2011). Beyin nöroplastisitesinin son derece aktif olduğu bu dönemde doğrudan beyne etkili bir psikostimülanın hele de yetersiz bir tanı ile devreye sokulmasının yaşamın ilerleyen dönemlerinde beyni nasıl etkileyeceği konusunda da net bilimsel verilere sahip değiliz.

Gerçek anlamda DEHB olan ve doğru tanı almış olan bireyler için ilaçla tedavi şimdilik zorunlu gözükse de tanı yöntemlerinin güvenilirliğinin ve DEHB kullanılan psikostimülanların bağımlılık yapma riski etik düzlemde sorgulanması ve tartışılması gereken bir durumdur. Okuldaki eğitim yöntemini değiştirmek ve bazı ilaçsız yöntemler kullanılarak da DEHB tedavisinde önemli başarılar elde edilebilmektedir. Sonuç olarak çocukluk dönemi diğer psikotrop ilaçlar kadar psikostimülanların kullanımı bakımından da riskli bir dönemdir ve bu riskin doğru tanı ve mümkün mertebe ilaçsız yaklaşımlarla en aza indirilmesi gereklidir. Tanı doğru ve ilaç kullanımı mutlaka gerekiyorsa ilaç kullanımını göz ardı etmek bilimsel olarak doğru değildir. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde son zamanlarda DEHB yöntemlerinin güvenilirliği ve doğru tanı sıklığı da tartışma konusudur (Lilienfield ve Arkowitz, 2013).

Metilfenidat ile tedaviye 6 yaşın üzerindeki çocuklarda başlangıçta günde 1-2 kez 5 mg dozda başlanır. Haftada 5-10 mg'lık artışlarla doz en fazla 60 mg/güne kadar çıkarılabilir ve bu doz da günde iki veya üç kezde alınacak şekilde bölünmüş olarak verilir. Bir aylık bir süre içinde tedaviye anlamlı bir cevap alınamazsa ilaç kesilmelidir. Cevap alınan olgularda da tedaviye okul olmadığı dönemlerde ara verilmelidir. Metilfenidatin ergenlik döneminde ve ergenlik sonrası dönemde kullanılması ise tavsiye edilmez (Kayaalp, 2005). Öte yandan, aralıklı stimülan uygulamanın da duyarlılaşma riskini artırması söz konusudur.

Metilfenidatin ve diğer psikostimülanların gelişim çağındaki çocuklarda boy uzaması üzerine 1-3 cm kadar olumsuz etkisi olduğu ileri sürülmüş olmakla beraber 2000 yılında gerçekleştirilen bir izleme çalışmasında (Kramer ve ark., 2000) stimülan kullanımı ile boy uzaması arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla beraber, metilfenidat kullanan çocuklarda anoreksi, uykusuzluk, disfori ve başağrısı sık görülen yan etkilerdir. Bazı çocuklarda metilfenidat kullanımı sırasında çeşitli tikler ortaya çıkabilir (Schatzberg ve diğ., 2003).

Yakın zamanlarda metilfenidatin uzun süre etkili yeni bir formu tedaviye kullanılmaya başlamıştır. Concerta adı ile pazarlanan bu form ile DEHB'nun tedavisi günde tek doz verilerek daha etkin bir şekilde yapılabilir. Concerta ile tedavide normal metilfenidat dozuna göre %20 daha yüksek doza çıkılabilir. Başlangıç ve ilaca uyumu izleyen dönemde alman cevaba göre günlük total concerta dozu 18-54 mg arasında değişir (Schatzberg ve diğ., 2003).



## HALÜSİNOJENLER VE BAĞIMLILIĞI

Bu grupta yer alan maddeler psikozu taklit eden etkiler oluşturan anlamında “psikotomimetikler” veya zihni açığa çıkaran anlamında “psikedelikler” başlıkları altında da sınıflandırılabilirler. Bu başlıklardan da anlaşılacağı gibi bu grupta yer alan maddelerin en önemli ortak özellikleri psikozlu hastalardakine benzer sanrılar oluşturmaları ve algıyı çok farklı şekillerde değiştirmeleridir. Daha yaygın sınıflandırma başlığı olarak kullanılan halüsinojenler bu grupta yer alan maddelerin hayal gördürücü (halüsinojen) özelliklerini vurgulamaktadır. Bununla beraber, tedavide kullanılan pek çok ilaç da doz aşımı durumlarında halüsinojen etkiler oluşturabilmektedir ve bu etkileri bazen toksik etkilerinden bağımsız olarak da gelişebilmektedir. Örneğin LSD toksik dozlarının çok çok altında bile halüsinojen etkiler oluştururken, skopolamin toksik dozlarında kullananlarda bir tür trans durumuna neden olur. Öte yandan yüksek ateş, uzun süreli susuzluk ve açlık gibi durumlar da insanlarda halüsinasyona neden olabilir. Bu nedenle, halüsinojenler başlığı aslında amaca yönelik tam bir bilimsel sınıflandırma sağlamasa da literatüre yerleşmiş olduğundan kitapta ortak özelliği halüsinasyon gördürmek olan ve kötüye kullanılan veya kötüye kullanıma potansiyeli olan maddeler bu başlık altında değerlendirilmiştir.

## HALÜSİNOJEN TIPLERİ

Bağımlılık yapmayan ancak doza bağımlı olarak halüsinojen özellik gösteren birçok madde olması nedeni ile bağımlılık yapan halüsinojenleri molekül yapılarına, etki mekanizmalarına veya etki farklılıklarına göre sınıflandırmak oldukça güçtür. Bu nedenle en kolay ve anlaşılır yol bunları yapısal olarak benzedikleri nörotransmitterlere göre sınıflandırmaktır. Bu şekilde değerlendirildiğinde bunlar serotonine, noradrenaline ve asetilkoline benzer halüsinojenler olarak sınıflandırılmaktadır. Zaman içinde hiçbir nörotransmittere yapısal olarak benzemeyen ancak bağımlılık yapan ve halüsinojen özelliğe sahip maddeler de keşfedilmiştir. Bunlar da diğer veya çeşitli halüsinojenler alt başlığı altında değerlendirilmektedir (McKim, 2000). Burada altı çizilmesi gereken önemli bir nokta aslında kannabisin de halüsinojen özelliğe sahip olmasıdır. Ancak kannabis, kullanım alanının ve etkilerinin çeşitliliği ve genişliği nedeni ile bu kitapta ayrı bir bölüm altında incelenmiştir.

### Serotonine Benzer Halüsinojenler

#### LSD (Liserjik asid dietilamid)

Halüsinojenler içinde etkisi en kuvvetli olan yarı sentetik bir maddedir. Algılama yapısını tamamen değiştirerek kullanan kişiyi gerçek dünyadan soyutlar ve bambaşka bir dünyaya gönderir. LSD etkisi altında kişinin gittiği hayal âlemi maddeyi aldığı anki ruh hali ile yakın bir ilişki içindedir. Kişi mutsuz ise kötü ve ızdırap verici, mutlu ise aşırı keyif verici hayaller görebilir. LSD etkisi altında kişi kuş gibi uçmak, uzaya çıkmak, hayatında önemli yeri olan ve hayatta olmadığı için görüşmesi mümkün olmayan insanlar veya bazı sanal çizgi roman kahramanları ile konuşmak gibi imkânsız olayları gerçekmiş gibi yaşayabilir. LSD, bilinçaltına yerleşmiş daha önceden yaşanmış olayların tekrar yaşanmasına da neden olabilir. LSD etkisinde olan biri her türlü nesneyle iletişim kurabilir veya o nesnelerin kendisi ile diyaloga girdiğini işitebilir.



**Resim 21.** LSD'nin mucidi Dr. Albert Hofmann (1906-2008).

LSD 1943 yılında İsviçre'li bilim insanı Albert Hofmann (Resim 21) tarafından keşfedilmiştir. Hofmann o dönemde Sandoz ilaç fabrikasında şizofreni tedavisine yönelik bir ilaç geliştirmek için çalışıyordu. Bunun için kırlarda dolaşarak çeşitli otlar topluyor ve bunların etkilerini kendi üzerinde deniyordu. Bu kır gezilerinden birinde Çavdarmahmuzu (*Claviceps purpurea*) ile karşılaştı. Çavdarmahmuzu genel olarak arpa, buğday, çavdar ve mısır gibi tahıl ürünleri üzerinde asalak olarak yaşayan zehirli bir mantardır. Eski Roma ve Çin'de bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Bu mantarlar çeşitli kimyasal sentezlerden sonra elde edilişi bakımından sentetik, etkileri bakımından halüsinojen olan yarı sentetik türevlerine dönüştürülür. Bunlardan biri de LSD'dir. Hofmann çalışmaları sırasında LSD'yi elde etmiş, birkaç damla LSD aldıktan sonra son derece ilginç, belirgin hayaller görmüş ve bunları not etmiştir.

LSD bunu izleyen süreçte gerek Avrupa'da gerekse Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok laboratuarda kimyasal özellikleri ve farmakolojik etkileri bakımından incelenmiştir. Bu inceleme ve değerlendirmeler sonunda LSD'nin alkolizm, psikozlar ve bazı mental bozukların tedavisi ile kişisel içgörü oluşturmada yararlı olabileceği öngörülmüştür. Bu amaçlarla madde bir ilaç olarak 1960'ların ortalarına kadar akıl hastaneleri ve çeşitli laboratuarlarda tedavi ve deneysel çalışma amaçlı olarak kullanılmıştır.

LSD'nin kötüye kullanılması 1960'ların ortalarında laboratuvar ve hastanelerden çıkarak sokaklara ulaşması ile başladı. Maddenin kötüye kullanılmasının bir anda yaygınlaşması ve sokaklara inmesinde iki etken rol oynadı: Bunlardan birincisi Amerikan Hükümeti'nin bu dönemde LSD'nin kullanımı ve ticaretini kısıtlayan bazı yasalar çıkarmasıdır. Diğeri ise o dönemdeki tek yasal üretici olan Sandoz firmasının kısıtlayıcı yasalar sonrası madde üretimini azaltması ve ulaşılabirliği kısıtlaması nedeniyle illegal laboratuvarların ortaya çıkarak yasadışı olarak LSD üretimi yapması ve piyasaya sunmasıdır. Böylece LSD illegal yollardan daha kolay ulaşılabir ve kullanılabilir bir ürün haline geliyordu.

Amerikan hükümetinin LSD kullanımını kısıtlayıcı önlemler almaya çalışmasının bir başka nedeni de bu dönemde yaşanan ve tıp literatürüne "talidomid faciası" olarak geçen toplumsal trajedi idi. Bu dönem dünyanın gelişmiş ülkelerinde endüs-

trileşme ve kadınların da erkekler gibi çeşitli iş alanlarında istihdam edilmeye başladığı yıllardır. Kadının üretimde bir çalışan olarak yer alması gebelik ve emzirme gibi kadına özel bazı durumlar nedeni ile sürdürülebilirlik bakımından bazı sıkıntılara da yol açıyordu. Örneğin gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkan bulantı ve kusmalar iş verimini ve sağlıklı çalışmayı kısıtlayıcı bir sorun oluşturuyordu. Almanya'da 1957 yılında uykusuzluk, anksiyete ve gerginliğe bağlı mide şikayetleri için piyasa sürülmüş olan talidomidin antiemetik etkisi de vardı. 1960'larda talidomid gebe kadınların sabah bulantı ve kusmaları üzerine oldukça etkili bulundu ve bir dönem özellikle çalışan gebe kadınlar tarafından yaygın bir şekilde kullanıldı. İlaç sürdürülebilir iş gücüne katkı sağlamakla beraber son derece trajik bir soruna yol açtı. İlaç kullanımını özendiren etkilerinin yanında ciddi teratojenik aktiviteye de sahipti ve gebeliğin erken döneminde talidomid kullananların yaklaşık %50'sinin gebeliği özellikle malformasyonlu uzuvlu (fokomeli) bebeklerin dünyaya gelmesi ile sonuçlandı. Bu dönemde Avrupa'da 10 binden fazla malformasyonlu bebek olgusu rapor edilmiştir. Bu trajedi hekimlerin, farmakologların ve toplum bilimcilerin yeni ilaçların tedaviye giriş süreçlerinin veya bilinen bir ilacın farklı bir endikasyondaki etkilerini ciddi şekilde tartışmasına yol açmıştır. Sonuç olarak Amerika Birleşik Devletleri'nin de içinde olduğu birçok ülke yeni ilaçların insanlara ulaşım süreci veya ilaçların farklı amaçlarla kullanılması konusunda daha tutucu bir tavır sergilemiş, sert kurallar ve önlemler alınmaya başlanmıştır.

Taldomid faciası dışında başka örnekler de verilebilir. Örneğin barbitüratlar da ilk çıktıklarında sedatif özellikleri nedeni ile ağrıdan kaşıntıya, anksiyeteden bazı nörolojik problemlere kadar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Barbitüratların dar ve riskli terapötik doz aralığı ve daha önemlisi ciddi fiziksel bağımlılık yaptığı bunları kullananların gördüğü zararlar sonrasında anlaşılabilmiştir. Konuya madde bağımlılığı açısından yaklaşırsak opiyatlar, barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi birçok ilaç önceleri serbestçe kullanılırken bağımlılık yaptıkları anlaşıldıktan sonra kontrollü reçetelere yazılmaları zorunluluğu ortaya çıkmıştır. Amerikan Hükümeti'nin LSD'nin kullanımını kısıtlamaya yönelik tutumunun altında esasen bu kaygılar yatıyordu. Ancak kısıtlayıcı önlemler ve kurallar LSD'nin illegal üretimini ve yasadışı kullanımını engelleyemedi.

LSD'nin yasadışı yollarla yaygınlaşmasını destekleyen nedenlerden biri de Harvard Üniversitesi gibi prestijli üniversitelerde çalışan Timothy Larry ve Richard Alpert gibi bilimcilerin LSD kullanımını desteklemeleridir. Bu gibi bilimcilerin LSD'ye yaklaşımları ve destekleyici tutumları 1969 yılında başlayarak 70'li yıllarda bir anda dünyayı saran "hippi hareketine" de destek olmuş ve zemin oluşturmuştur. Larry ve Alpert LSD yanlısı aykırı tutumları nedeniyle 1963 yılında Harvard'dan kovulmuşlardır. Hippi hareketi ise giderek büyümüş ve 1969 yılında Woodstock Müzik Festivali'nde zirveye çıkmıştır.

Hippi, yaşam tarzı aslında bugünkü mutlak retçiliğin temellerini atan apolitik bir görüştür. Kendilerine asla sınır koymayan, var olan tüm yetkilileri reddeden, komün hayatını savunan sözde özgürlükçü bir harekettir. Hippiler, "freaks" (madde bağımlıları-uyuşturucu müptelaları) diye de adlandırılır. Sözcük büyük bir olasılıkla hipter'in kısaltılması olan, zenci gettolarında yaşayan "hip" ten gelmiştir. Bağımlılık yapan maddeler, müzik ve cinsellik hippie kültürünün içinde elele yürümeye başlamış ve birlikte bir alt kültüre dönüşmüştü. Bu dönem aynı zamanda dünyaca ünlü boks şampiyonu Muhammed Ali Clay'ın Vietnam Savaşı için askere alınmayı ret ederek



unvanının elinden alındığı ve üç yıl süre ile boks yapmasının yasaklandığı, siyahı devrimci lider Malcolm X'in öldürüldüğü ve zenci birliğinin başına Martin Luther King'in gelerek ünlü söylevi "Bir Hayalim Var"ı verdiği dönemdi. Hippiler her türlü savaşa karşı çıkmış ve "savaşma sevisi" felsefeleri bu dönemde sloganlaşmıştır.

1970'li yıllarda Türkiye hippiler için çok önemli yerlerden biri olmuştur. Birçok hippisi Katmandu, Tibet gibi yerlere giderken Türkiye'de özellikle de İstanbul Sirkeci'deki salaş otellerde ve pansiyonlarda konaklamışlardır. O dönemde Türkiye'deki hippisi hareketinin de temelleri atılmıştır. Bu özgürlükçü harekete dünyada özellikle sol görüşlü kesimden destek gelmiş ve hoş görü ile yaklaşılmissa da o dönemin popüler maddesi olan LSD başta olmak üzere birçok bağımlılık yapıcı maddenin hippiler arasında ve yakın çevrelerinde özellikle gençlere ulaştığı da bir gerçektir. Bu dönemde LSD'nin yüksek dozlarda ve gerçek bir psikedelik (halüsinojen) madde olarak kötüye kullanımı ve LSD bağımlılığı oldukça artmıştır. LSD daha sonra daha düşük ve psikedelik olmayan dozlarında öforizan ve esrar benzeri etkileri nedeniyle kötüye kullanılmıştır.

LSD'nin sokaklardaki illegal satışı "hits" adı ile yapıyordu. Hits bir seferlik dozu içeren kapsül veya küp şeker şeklindedir ve bir seferlik kullanım dozu 40-70 µg arasındadır. LSD 300 µg'a kadar dozlarda kullanılmaktadır. Sık tercih edilen 100-200 µg arası dozlarında gösterdiği etkiler Tablo 13'de görülmektedir. Doz yükseldikçe psikedelik (halüsinojen) etkisi ortaya çıkmaya başlar. Genel olarak oral yoldan alınır ve bu yoldan etkilidir. Etkileri alındıktan 30-90 dakika sonra ortaya çıkmaya başlar. Alınan miktarın yalnızca %1'i beyne ulaşır. Pupillarda dilatasyon yapar ve bu etkisi doza bağlı olarak ortaya çıkar. Yarılanma ömrü türe göre değişiklik gösterir. Deney hayvanlarında veriliş yolu ve doza bağlı olarak 7-130 dakika arasında değişir (farede 7 ve maymunda 100 dakika). İnsanlardaki oral yoldan alınan LSD'nin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 175 dakikadır. Büyük ölçüde karaciğerde 2-oksi-LSD ve 2-okso-3-hidroksi LSD gibi inaktif metabolitlerine dönüşür. Metabolitleri safraya

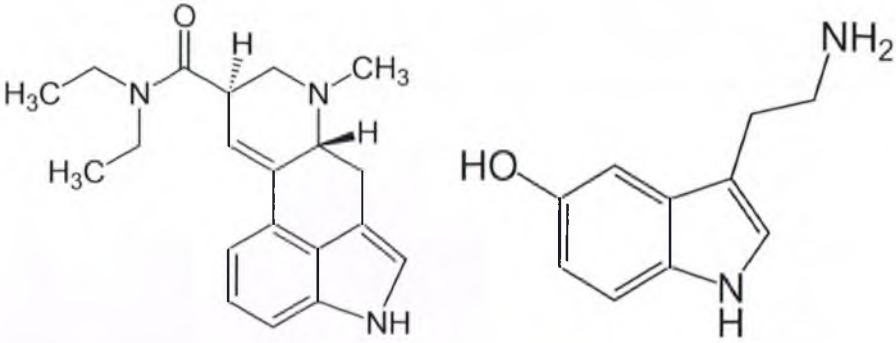
**Tablo 13. LSD'nin oral yoldan 100–200 µg dozlarda alınması sonrası ortaya çıkan duysal ve psikolojik etkiler \***

- Algısal/duysal değişiklikler (görsel, işitsel, tat, koku, bedensel algı ve imajda değişiklikler)
- İllüzyon
- Halüsinasyon
- Renk algısı ve duyarlılığında artış
- Çeşitli objelerde, yüzlerde ve kendi bedeninde metamorfozlar
- Duygulanmada değişiklikler
- Öfori, disfori, anksiyete, duysal dalgalanmaların şiddetlenmesi ve oldukça şiddetli hissedilmesi
- Düşüncede değişiklikler
- Hayal gücünde artış
- Alışılmadık, sıra dışı ilişki kurmada kolaylık
- Dikkat süresinde kısalma
- Hafıza değişiklikleri, geçmiş anıları gerçekmiş gibi yaşama veya hafıza kaybı
- Mistik deneyimler

\*Passie ve ark., 2008

salgılanır ve feçesle atılır. LSD aşırı dozuna bağlı ölüm oldukça nadirdir. Yanlışlıkla kokain sanarak intranasal yoldan LSD alan ve kanlarında 100 ml plazmada 1000–7000 µg gibi yüksek dozlarda LSD saptanan 8 kişide hipertermi, kusma, hafif gastrik kanama ve solunum problemleri gözlenmiş, bu kişilerin tamamı hastanede tedavi edilerek düzelmişlerdir (McKim, 2000; Passie ve ark., 2008).

LSD ile ilişkili önemli bir not da santral serotoninin keşfine yol açmasıdır. LSD yapısal olarak serotonine çok benzer (Şekil 31) ve serotoninin varlığının kanıtlanmasına yardımcı olmuştur. 1953 yılında, İngiliz farmakolog Gaddum (Resim 22) ve çalışma arkadaşlarının yapısal benzerlikleri nedeni ile LSD ve serotonin üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalar önemli bir keşfe aracılık etmiştir. O zamana kadar serotoninin sadece periferde biliniyordu. Bu keşiften yaklaşık 5 yıl önce, 1949 yılında,



Şekil 31. LSD (sol) ve serotonin (sağ) kimyasal yapısı.



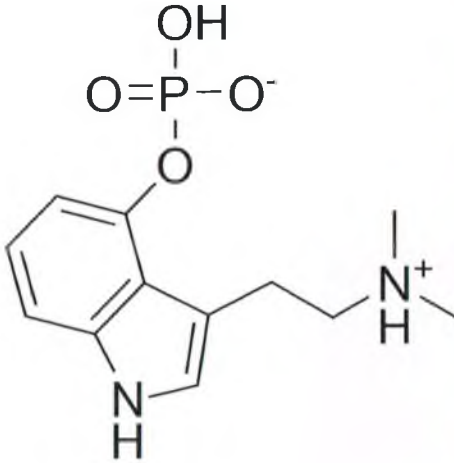
Resim 22. Sir John Henry Gaddum (1900-1965).

Cleveland'da Maurice Rapport ve çalışma grubu serotoninin kan serumunda vazokonstriktör bir madde olarak keşfetmişti. Gaddum yapısal olarak LSD'ye benzeyen serotoninin, LSD benzeri etkilere sahip olabileceğini dolayısı ile beyinde bulunarak

bazı santral etkiler oluşturacağını öngörmüştür. Böylece LSD'nin verdiği ilham ile en önemli beyin nörotransmitterlerinden biri ve halen kullanılan birçok psikotrop ilacın etki mekanizmasında rolü olan serotoninin santral sinir sistemindeki varlığı ortaya konuluyordu. LSD bu yönüyle psikofarmakoloji tarihi açısından önemli bir kimyasal olma özelliğine sahiptir.

### Psilosibin

Psilosibin özellikle Amerika kıtasında ve Meksika'da yetişen çeşitli mantar türlerinde bulunur. Bu mantarlar sihirli mantarlar veya Meksika mantarları olarak da adlandırılır. Bunların bazı türleri endemik olarak sadece Güney Amerika'da, özellikle Meksika'da yetişirken Avrupa'da yetişen bazı türler de vardır. Psilosibin içeren mantarların en bilinen türleri *Psilosibe* ailesindendir. *Psilobe mexicana* ilk psilosibinin izole edildiği mantardır. Bunun dışında *Conobibe*, *Pancolis* ve *Stropharia* grubu mantarlar da psilosibin içerirler. Psilosibinin kimyasal yapısı ve ilk izole edildiği *Psilosibe mexicana* sırasıyla Şekil 32 ve Resim 23'de görülmektedir.



Şekil 32. Psilosibin



Resim 23. *Psilosibe mexicana* (Wikipedia).

Bütün bu mantarlar özellikle Güney Amerika'da geleneksel ve dini eylemlerin bir objesi olarak çok eski yıllardan buyana kullanılmaktadır. Yapılan kazılarda Guatemala'da Maya uygarlığının bulunduğu yerlerde M.Ö. 500 yıllarına ait mantar biçimli çeşitli taşlar bulunmuştur. Aztek döneminde ve yerleşimlerinde de mantarların dini içerikli ayinlerde kullanıldığına, hatta bu mantarlara odaklı bir dini tarikat olduğuna işaret eden bilgi ve belgeler de mevcuttur. LSD'nin mucidi olan Hoffman Psilosibe mantarlarından psilosibinin yanısıra psilosin isimli bir başka maddeyi de izole etmiştir (McKim, 2000).

Psilosibe mantarları LSD başta olmak üzere bağımlılık yapan maddelerin tedavide kullanımlarının araştırılmasını savunan ve bunları kullanan ve bu yüzden Harvard'dan kovulan Amerikalı ruhbilimci Timothy Francis Leary'nin de ilgi alanına girmiştir. Leary LSD gibi bunların da kullanımını savunmuştur. Öte yandan psilosibin içeren sihirli mantarların en az yedi türü hippy kültüründe de yaygın şekilde kullanılır.



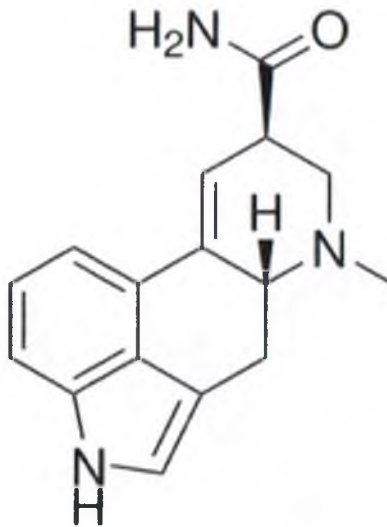
miştir. Bu sihirli mantarlar LSD'den ucuz olmalarına karşın kötüye kullanılacak bir forma getirilmeleri zor olduğundan ve yendiklerindeki etkisi LSD'ye göre daha hafif olduğundan LSD kadar popüler olamamış ve yaygın kullanılmamıştır. Genellikle yenilebilir şekilde hazırlanan sihirli mantarlara LSD veya fensiklidin katılarak kötüye kullanılmıştır. 1970'lerden itibaren hippie hareketine karşı hoşgöründe azalma ve toplumsal baskı ile birlikte LSD kullanımının kısıtlanması psilobe mantarlarının kullanımını azaltırken bunlardan izole edilen psilosibinin popülaritesini ve kullanımını artırmıştır.

Oral yoldan alınan 4-8 mg psilosibin insanlarda halüsinojenik etki oluşturmak için yeterlidir. Gravimetrik olarak etki gücü daha yüksek olan LSD aynı dozda yaklaşık 100 misli daha güçlü etki gösterir. Doza bağlı etki güçleri farklı olmakla beraber her iki ilacın etkileri benzerdir. Psilosibin ise meskaline göre daha güçlü etkiye sahiptir ve ondan daha az toksiktir. Psilosibinin etkisi oral yoldan alındığında 30 dakika içinde başlar. Alınan maddenin % 25 değişmeksizin idrarla atılırken, %5 kadarı karaciğerde metabolize edilir. Geri kalan %70'lik bölümün vücuttaki akıbeti hakkında bir bilgiye sahip değiliz. Psilosibin vücutta daha aktif bir metaboliti olan psilosine dönüşür. Psilosin de psilosibine benzer etkiler gösterir (McKim, 2000).

### Liserjik asid amid (LSA)

LSA ergolin ailesinden bir alkaloid olan ergin olarak da bilinir. Gündüzsefası (*ipomoea purpurea*) bitkisinin tohumlarında bulunur. Latin Amerika, Meksika ve Peru'da yetişen ve tohumlarında LSA içeren gündüzsefası türleri arasında *Turbina corymbosa* (veya *Rivea corymbosa*) ve *Christmas vine* (noel sarmaşığı) sayılabilir.

Güney Amerika'da LSA içeren maddelere yöresel olarak "yuvarlak şey" anlamına gelen "ololiuqui" denir. LSA'nın Molekül yapısı LSD'ye çok benzemekle beraber, ondan biraz farklı etkilere sahiptir (Şekil 33).



Şekil 33. Liserjik asid amin (ergin).

İspanyol gezginler günlüklerinde 17. yüzyılın erken dönemlerinde Meksikalı yerlilerin ololiuqui kullandıklarından ve bunu gündüzsefası bitkisinin tohumlarından elde ettiklerinden bahsederler. Günümüzde Meksika'da yetişen gündüzsefasının ve bu aileden diğer bitkilerin gerçekten halüsinojen madde içeren bir kaynak olup olmadığı biraz tartışmalıdır.

LSA içeren tohumlar bütün olarak yutulduğunda etkisizdir. LSA etkisi gösteren preparat tohumların öğütülmesi, suyla ıslatılıp karıştırılması ve sonra bir bezden süzülmesiyle hazırlanır. Gündüz sefası tohumlarının halüsinojen etkiye de sahip bazı türleri bahçecilik işleri ile ilişkili ticari şirketler tarafından serbestçe satılmaktadır. Ancak bu tohumlar civa içeren bazı fungusitler ve koruyucularla muamele edildiğinden oldukça zehirlidir. Bunların kullanılması ölümcül zehirlenmelere neden olabilir.

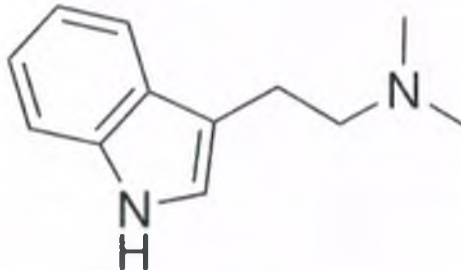
Gündüz sefası tohumlarının temel etken maddesini oluşturan LSA ilk kez 1960 yılında Albert Hoffman tarafından keşfedilmiş ve tanımlanmıştır. Bu ilk kez mantardandan farklı olarak bir bitkide liserjik asid derivativesi bulunmuş olması nedeniyle ilginç ve şaşırtıcı bir keşif olmuştur. Bu tip LSD-benzeri yapıya veya etkiye sahip bitkilerin büyük çoğunluğu *Convolvulaceae* ailesine aittir.

LSA yaklaşık olarak LSD'nin 1/10'u kadar bir farmakolojik etkinliğe sahiptir. Oral yoldan alındığında kolayca absorbe edilir. Küçük dozlarında alındıktan yaklaşık 20 dakika sonra dalgalılık ve yarı uykulu bir durum oluşturur; ancak bu esnada düşünce ile ilişkili süreçler uyanık ve alarm durumundadır. Bu etkiler kısa sürelidir ve herhangi bir hangover (artık etki) oluşturmaksızın ortadan kalkar. Yüksek dozlarda, aynı etkiler daha güçlü bir şekilde oluşur ve kullanıcı yaklaşık olarak bir saat içinde uyumaya başlar. Madde çok aşırı yüksek dozlarda alınmadıkça LSD'ye benzer görsel halüsinasyonlar oluşturmaz (McKim, 2000).

### Dimetiltriptamin (DMT)

DMT en çok Güney ve Orta Amerika ormanlarında yetişen çeşitli *Virola* türü ağaçların kabuklarında bulunur. Bu kabuklardan elde edilen ilaç Amazon nehri çevresinde yaşayan yerli halk tarafından geleneksel biçimde kullanılır. Ağaç kabuğunun soyulması ile elde edilen kabuk dövülür. Daha sonra suyla karıştırılan içerik suyu tamamen uçuncaya kadar kaynatılır. Kalan içerik ateşten geçirilip bir bıçak ile toz haline getirilir ve bu toz burun deliklerine çekilerek enfiye şeklinde kullanılır.

DMT kolayca sentezlenebilen bir üründür ve ilk kez 1931 yılında üretilmiştir. Etkin dozu vücudun kilogramı başına 1 mg'dır ve etkisi LSD'den çok daha güçlüdür. Etkisi

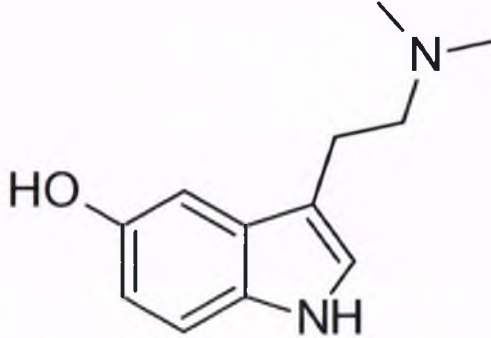


Şekil 34. Dimetiltriptamin (DMT).

alındıktan hemen sonra başlar ve yaklaşık olarak bir saat kadar devam eder. Sentetik DMT hippie kültüründe halüsinojen olarak LSD yerine kullanılmıştır. Halüsinojen etkisinin yaklaşık bir saat sürmesi nedeni ile “iş adamının öğle yemeği” adı ile tanınmış ve pazarlanmıştır (McKim, 2000). Kimyasal yapısı Şekil 34’de görülmektedir.

### Bufotenin

DMT’nin birçok türeği vardır. Bunlardan biri olan 5-hidroksi-dimetiltriptamin bufotenin olarak da adlandırılır (Şekil 35) ve doğada çeşitli bitki ve hayvan türlerinde yaygın olarak bulunur.



Şekil 35. Hidroksi-dimetiltriptamin (bufotenin).

Viola kabuğundan hazırlanan enfiyelerin analizlerinde bufotenin traseleri görülmüştür. Bununla beraber, bufotenin asıl olarak başka bir Güney Amerika ağacı olan *Anadenanthera* türünün fasulye biçimindeki meyvelerinden (Resim 24) yapılan “yopo” veya “cohoba” isimli enfiyelerin etken maddesidir. Christopher Columbus (Kristof Kolomb) yenedünyayı keşfettiğinde yerlilerin kullandığı enfiyeler arasında bu ağacın meyvesinden elde edilen bir tozun da kullanıldığını gözlemlemiştir.



Resim 24. *Anadenanthera peregrina* ağacının fasulye biçimli meyvesi (Wikipedia).



Bufotenin ilk kez 1954 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Stromberg tarafından başka DMT varyantlarını da içeren *Anadenanthera peregrina*'nın tohumlarından izole edilmiştir. Bufotenin *Anadenanthera* türleri dışında Norfolk Adaları civarında yakalanan ve "düş balığı" (*Sarpa salpa*) denen bir balık türünün (Resim 25) etinde de bulunmaktadır. Bu durum balığı yiyenlerin kendilerini garip hissetmeleri ve LSD kullanıcılarındakine benzer garip düşler görmeleri ile anlaşılmıştır.



**Resim 25.** *Sarpa salpa* (düş balığı) (Wikipedia)

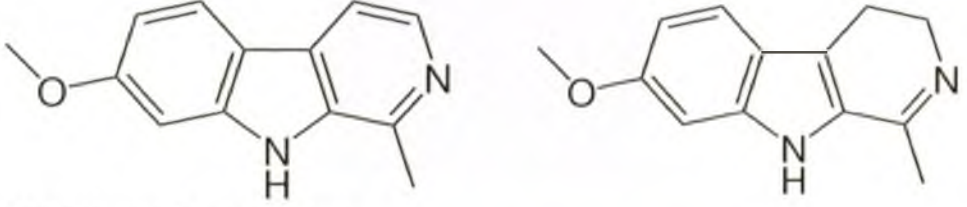
Bunun dışında karakurbağalarının derilerinde de bufotenin ve benzeri halüsinojenik etkili bileşikler bulunmaktadır. Kurbağalar doğada birçok avcı için kolay bir yemdir. Kolay bir av olmamak için kendilerini yemek isteyenleri caydırmaya yönelik olarak derilerine birçok zehirli bileşik salgırlar. Bunların içinde çeşitli toksinler ve nörotransmitterlerin yanı sıra bufotenin benzeri kimyasallar da bulunmaktadır (Lyttle, 1993).

Bufotenin oral yoldan alındığında halüsinojenik etkileri görülmez. Güçlü halüsinojenik etki için enjeksiyon veya inhalasyon yolu ile kötüye kullanılır. Güney Amerika'da bufotenin kullananlar enfiyeyi deniz kabuklularından elde edilen bir içerikle karıştırırlar. Bu tür bir karışım bazik olan enfiyenin iyonizasyonunu azaltarak burun mukozası yolu ile absorpsiyonunu kolaylaştırır ve hızlandırır.

1989 ve 1990'larda popüler medyada bazı maddeleri kullanan bağımlılar arasında "kurbağa yalama çılgınlığı" şeklinde haberler yayınlamıştır. Haberlere göre özellikle Avustralyalı hippiler özel bir venomu elde etmek için kurbağaları haşlıyorlar ve elde ettikleri içeriği kullanarak büyük bir keyif alıyorlardı. Hatta doğrudan kurbağanın sırtı yalanarak da böyle bir etki elde edilebiliyordu. Gerçi çok fazla sayıda "kurbağa yalama" vakası saptanamamıştı, ancak kurbağa sırtından elde ettikleri içeriği kullanan ve şiddetli kusma ile hastane kayıtlarına geçen birkaç vaka kaydedilmişti. Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri izleyen dönemde kurbağa yalamaya karşı bir yasa oluşturarak bu tarz kullanımlara bir yaptırım getirmişti. Kurbağa yalayarak halüsinasyon görme ve keyif alma medyanın aşırı şişirmesi ve zorlama haberleri ile ortaya çıkmış pek de aslı olmayan bir durum gibi gözükmemektedir. Bufotenin ile ilişkili bilimsel gerçek bu maddenin oral yoldan alındığında etkili olmadığıdır. Bu durumda kurbağanın sırtı yalanarak halüsinasyon görme bilimsel gerçekliği olmayan bir şehir efsanesinden ibarettir. Madde bağımlılığı alanında medyanın dayatması ile oluşan buna benzer birçok şehir efsanesi vardır.

## Harmin ve Harmalin

Harmin ve harmalin (Şekil 36) doğada birçok bitkide bulunan monoamin oksidaz enzimini inhibe eden ve benzodiazepin ters (invers) agonist özelliğe sahip olan alkaloidlerdir. Bu alkaloidler harmala alkaloidleri denilen geniş bir ailenin üyesidir, Amazon bölgesinde yaşayan yerli halkın şamanizme benzer dini ritüellerinde kullanılır ve bu bölgedeki birçok bitkide bulunur. Harmala alkaloidler en çok "*Peganum harmala*" (üzerlik otu) bitkisinin (Resim 26) tohumlarında bulunur. Harmin bir zamanlar "telepatin" veya "banisterin" adıyla da bilinirdi. Harmin Güney Amerika'da yaygın olarak bulunan *Banisteriopsis caapi* ağacının sarmaşıklarında da bulunmaktadır.



Şekil 36. Harmin (sol) ve harmalin (sağ)



Resim 26. Peganum harmala (üzerlik otu) (Wikipedia)

Üzerlik otu 50-70 cm boyunda çok yıllık otsu bir bitkidir. Halk arasında nazar otu olarak da anılır. Tütsüsü eski şaman adetlerindeki gibi Anadolu'da nazara karşı kullanılır. Üzerlik otu Orta Anadolu'nun yanı sıra Afrika, Asya ve Güney Amerika'da da yetişir.

Güney Amerika'da bazı yerli kabileleri *Banisteriopsis* sarmaşığının kabuklarından hazırladıkları ve "ayahuaska", "coapi", "pinde" veya "yage" gibi isimler verilen bir içkiyi sihir, büyü ve kehanet amaçlı kullanmaktadır. İçki kullananı telepatiye açık hale getirmekte ve telapatik güç ortaya çıkarmaktadır. Böylece kullananlar geleceğe ilişkin kehanetlerde bulunabilmektedirler. Modern dünyadan "ayahuaska"nın kullanımına dair ilk veri 1851 yılında bunu deneyen ve etkilerini kaydeden İngiliz botanikçi Richard Spruce'ye aittir (Resim 27) (McKim, 2000).

Bitkinin yetiştiği yörelerde bazı yerliler kurutulmuş saplarını çiğnemek suretiyle sihir yapmak ve kehanette bulunmak için kullanırlar. Kurutulmuş sapların çiğnemesinin kullanıcıyı telepatik yaptığı ve böylece kehanette bulunma ve gelecekte haber alma gibi yeteneklerini artırdığına inanılır. Gerçekten de harman ve harmalin içeren ürünler kullanıcıda buna benzer hisler oluşturmurlar.



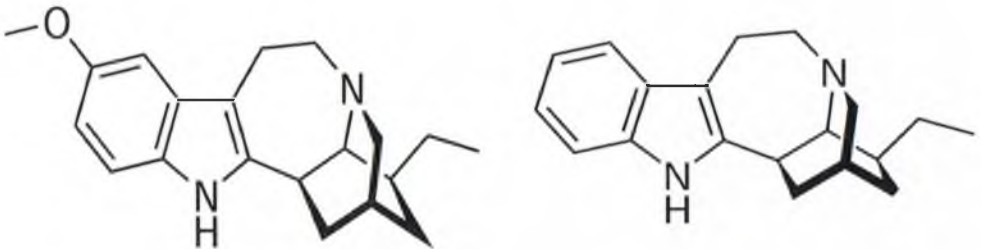
Resim 27. Richard Spruce (1817-1893)

Harmin LSD'ye benzer şekilde halüsinasyonlar oluşturmaz. Bunun yerine, kullanıcıda gözler kapalıyken çok keskin ve belirgin bir renk cümbüşü içinde değişik imajlar algılanmasına neden olan değişik bir trans durumu oluşturur. Burada aşırı bir coşku veya öfori söz konusu değildir. İnsanlardaki etkili dozu subkutan yoldan 25-75 mg arasında değişir. Etkisi DMT ve LSD'ye göre çok daha hafiftir (McKim, 2000).

Güney Amerika yerlileri harmin içeren sarmaşık kabuklarından DMT içeren ila-velerle özel bir iksir hazırlarlar. Bu iksirin etkisi tek başına harmin içerenlerden daha kuvvetli ve etki süresi daha uzundur. Bunun nedeni MAO inhibitörü özelliğe sahip olan harminin DMT metabolizmasını bloke etmesidir. Böyle bir karışımda harmin ile etki süresi uzamış DMT birlikte sinerjik bir etki gösterir.

### Ibogain

Harmalin ile oldukça yakın ilişkili bir başka grup iboga türevleridir. Bu grupta en bilinen maddeler ibogain ve ibogamindir. Indol yapısında olan bu alkaloidler (Şekil 37) *Tabernanthe iboga* ya da kısaca iboga olarak adlandırılan ve orta-batı Afrika'da yetişen bodur bir ağacın (Resim 28) kökünde bulunur. Ağaççığın kökü bölgede yaşayan yerliler tarafından And Dağları'nda yaşayan yerlilerin koka yapraklarını çiğ-nemesine benzer şekilde açlığı azaltmak, bitkinliği gidermek ve afrodizyak etki elde etmek amacıyla çiğnenerek kullanılır. Yüksek dozlarında konfüzyon ve sarhoşluk hali oluşturur. Bu dozlarda güçlü hayaller gördürmesine rağmen halüsinojen amaçlı kullanılmaz (McKim, 2000).



Şekil 37. Ibogain (sol) ve ibogaminin (sağ) kimyasal yapısı.





Resim 28. *Tabernanthe iboga* (Wikipedia).

İboga kökü bir Batı Afrika ülkesi olan Gabon'un tarih ve kültüründe önemli bir yere sahiptir. Bu ülkede bazı gizli toplulukların kabul törenlerindeki ritüellerde kullanılır. Büyücüler atalarının tavsiyesini almak ve onlara bazı sorular sormak için bir çeşit trans durumuna geçmek amacıyla iboga kökü yerlerdi. İboga kullanımı Gabon'da halen oldukça yaygındır. Bu geleneksel kullanımı Hristiyanlık ve İslam gibi bazı dinlerin yayılması ve Avrupa ülkeleri gibi dış ülkelerin kültürel etkilerinin azaltılması ve bunlarla savaş amacını güder. Gabon'da ibogain kullanımı bu amaç üzerinden ciddi bir alt kültür oluşturmuştur (Donnelly, 2011).

İbogain geçtiğimiz yıllarda çeşitli bağımlılık tiplerini tedavi edebileceği tartışmaları ile gündeme gelmiştir. Bu tartışmalara yol açan halüsinojenik etkileri için yüksek dozda ibogain kötüye kullanan opioidler gibi başka maddelere de bağımlı olanların ibogain kullanımı sonrası herhangi bir yoksunluk krizi veya aşerme seviyesinde madde özlemi duymaksızın kullandıkları maddeleri kolayca bıraktıklarına işaret eden bazı haberler ve yayınlar olmuştur (Donnelly, 2011; Brown, 2013). Bununla beraber, opioide bağımlılık oluşturulmuş deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İbogain bir çalışmada morfin yoksunluk sendromu üzerine oldukça etkili bulunurken (Glick ve ark., 1994), başka bir çalışmada etkisiz bulunmuştur (Sharpe ve Jaffe, 1990). Öte yandan yine deney hayvanlarında kokain (Cappendijk ve Dzoljic, 1993) ve morfin (Glick ve ark., 1991) kendine vermeyi azalttığı ileri sürülmüştür.

İbogain bağımlılık tedavisi için yeni ve güçlü bir ilaç olarak ülkemiz medyası tarafından da değerlendirilmiştir. Aktüel dergisi 1996 yılında yaptığı bir haberde "Uçmak için aldığı ibogainin her türlü bağımlılığı yok ettiğini keşfetti. İlacını kendi buldu" başlığı ile bir haber yayınlamıştır (Aktüel Dergisi, 1996). Bu haberde Howard Lotsof isimli bir madde bağımlısının ibogain alarak bağımlılığından kurtulduğu anlatılmaktadır. Haberde iboga bitkisi hakkında da bilgi verilmektedir. Haber bilimsel bir dayanağa sahip olmamasının yanı sıra konuyu işleyiş ve ifade ediş bakımından "etik dışı" ve yeni bağımlılar oluşumunu teşvik edici niteliktedir. Bu konu bu kitabın ilgili bölümünde ayrıca değerlendirilmiştir.

DeneySEL çalışmalar ve bilimsel usul ve verilere dayanmayan haberler ibogainin madde bağımlılığı tedavisinde oldukça etkili bir ilaç olabileceğini ima etse de ibogainin yoksunluk krizi ve kendine verme deneylerindeki etkisi aynen metadon-morfin örneğinde olduğu gibi çapraz bağımlılık çerçevesinde bir yerine geçme tedavisi olduğunu düşündürmektedir. İbogainin kendisi de bağımlılık yapıcı bir ajan olmasının yanı sıra diğer bağımlılık yapan bazı ajanlarda olduğu gibi şizofreni benzeri psikozlara neden olması (Houenou ve ark., 2011), ibogain toksistesinde artışa (Asua, 2013) ve hayatı tehdit edici nitelikte ciddi yan etkilerine (Paling ve ark., 2012) işaret eden yakın tarihli raporlar bağımlılık tedavisinde çok dikkatli ve klinik koşullarda kullanımının gerekliliğine ve yarardan çok zarar getirebileceğine dikkat çekmektedir. İbogain Amerika Birleşik Devletleri'nde 1967 yılından itibaren kontrollü ilaçlar listesine alınmıştır. Avusturya, Belçika, İsveç ve İsviçre gibi bazı ülkelerde bağımlılık yapan ajanlar kategorisinde değerlendirilerek kullanımı kısıtlanmıştır (Donnelly, 2011).

İbogainin subjektif (özel-kışı tarafından algılanan) etkileri nahoştur. İbogain deneyenlerde anksiyete, korku, karanlıkta ortaya çıkan görsel halüsinasyonlar ve tremor gibi bazı Parkinson benzeri belirtiler ortaya çıkar. Bu belirtiler madde alımını izleyen 2 saatte en şiddetli düzeye ulaşır ve izleyen dönemde uykusuzluk ve bitkinlik gelişir (McKim, 2000).

İbogainin kendine özgül diskriminatif (kendini ayırt ettirici) etkisi vardır. Bu etkisi MDA, LSD ve beyinde dopamin ve serotonin sistemlerini etkileyen diğer psikoaktif maddelere kısmen benzerlik sergiler (Schechter and Gordon, 1993).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda ibogainin sıçanlarda serebellum Purkinje hücrelerinde dejenerasyona yol açtığı ileri sürülmüştür. Farelerde ise böyle bir etkisi saptanamamıştır (Scallet ve ark., 1996; Molinari ve ark., 1996). İnsanlarda sıçanlardakine benzer şekilde Purkinje hücrelerine toksik bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla beraber, ibogainin insanlardaki toksisitesi ile ilişkili veriler giderek güçlenmektedir (Asua, 2013). İbogaine bağlı olup olmadığı net olarak ortaya konamasa da ibogain kullanıcılarında gözlenen ve yakın tarihlerde yayınlanan ani ölümlerle ilişkili olgu raporları da (Papadodima ve ark., 2013; Jalal ve ark., 2013) ibogainin tehlikeli bir madde olmasının yanı sıra bağımlılık tedavisindeki kullanımında oldukça dikkatli olunması gerektiğine işaret etmektedir.

## Noradrenaline Benzer Halüsinojenler

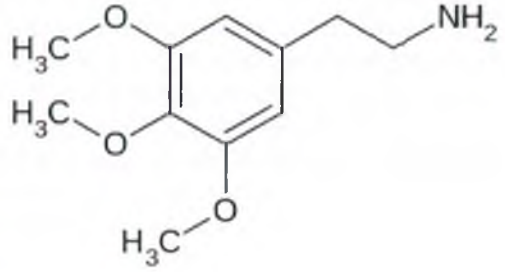
### Meskalin

Meskalin Meksika ve Güney Amerika çöllerinde yetişen peyote isimli bir kaktüsün (Resim 29) etken maddesidir (Şekil 38). Latince adı *Lophophora williamsii*'dir. Meksika'da yüzyıllardır kullanılmaktadır. Aynı psilosibe mantarları ve gündüzsefası tohumları gibi Azteklerin kutsal bir bitkisidir. Kaktüsün etkisinin keşfi ise Meksika çöllerinde kaybolan ve ölmek üzere iken bu kaktüse rastlayıp onu yiyen bir yerlinin hikâyesine dayanır. Arkeolojik kanıtlar peyotenin Meksika'da en az 8000 yıldan bu yana var olduğuna işaret etmektedir.

Avrupalılar peyoteyi ve etkilerini ilk kez 16. yüzyılda Meksika'da Aztekler ile ilişki kuran İspanyol kâşiflerin notlarından ve gözlemlerinden öğrendi. Aztekler peyoteyi tıbbi amaçların yanı sıra geleceğe ilişkin kehanette bulunmak ve uzun süreli danslı ayinlerde performansı artırmak amacıyla kullanıyorlardı.



**Resim 29.** Peyote (*Lophophora williamsii*)  
(www.erowid.org)



**Şekil 38.** Meskalin'in kimyasal yapısı

Peyote Güney Amerika'da da bilinmesine rağmen buralarda yaygın olarak kullanılmaya başlaması 19. yüzyılın sonlarına doğru gerçekleşmiştir. Peyote'nin Amerika'da kullanımı kullanıcılarının yarattığı yeni bir din, bu dinin ritüelleri ve sembolizması çerçevesinde zamanla alanını genişleten ciddi bir alt kültür yaratmıştır. Bu alt kültür "Yerli Amerikan Kilisesi" başlığı altında kendi kilisesini de kurmuştur. Peyote kullanıcıları Amerika'yı da içine alacak şekilde Meksika'dan Kanada'ya kadar olan bir alanda yayılmış ve kısa sürede nüfusu 250 bin kişiye ulaşmıştır. 1970 yılında Amerikan Kongresi'nin çıkardığı özel bir yasa ile bu grup ve kurdukları kilise legalleştirilmiştir (McKim, 2000).

Kaktüsün sadece tepe kısmı kullanılır. Bu kısım kesilip ince dilimler şeklinde doğranır ve güneş altında kurumaya bırakılır. Bu dilimler zamanla "meskal butonlar" denilen kahverengi yuvarlak butonlara benzer şekilde kıvrılır. Meskalin adı da buradan gelir. Bu butonlar ağıza alınarak bir süre emilir ve çiğnenir. Tamamen dağıldığında da yutulur. Bir peyote merasiminde yerliler bu butonlardan en az 12 tane kullanırlar. Preparatın tadı kötü ve acı, kokusu tiksindiricidir (McKim, 2000).

Meskal aynı zamanda agave (Resim 30) isimli ve Orta ve Güney Amerika'da yetişen başka bir kaktüsün fermentasyonu ile elde edilen alkollü bir içkinin de adıdır. Bu nedenle meskal terimi her zaman peyoteden elde edilen içeriği tanımlamayabilir. Meskal alkollü ekstresi meskalin içermez. Böyle bir karışıklık Meksika ve Teksas'da yetişen *Saphora secundiflora* isimli ağacın tohumu olan ve "meskal fasulyesi" olarak adlandırılan ürün için de söz konusudur (Resim 30). Bu ürüne kırmızı fasulye veya



**Resim 30.** Agave shawii (sol) ve meskal fasulyesi (*Saphora secundiflora*) (orta ve sağ) (Wikipedia)



mercan fasulyesi adı da verilir. Meskal fasulyesi meskalin içermez. Ancak sitisin isimli nikotine benzer oldukça toksik bir etken maddesi vardır.

Peyote alt kültürü gelişmeden önce meskal fasulyesi kutsal bir ürün olarak ayinlerde ve dini merasimlerde bölge yerlileri tarafından kullanılmaktaydı. Bu ayinlerde kullanılan ritüelik eylemlerden biri “kırmızı fasulye dansı” olarak adlandırılmaktaydı. Günümüzde meskal fasulyesi içeriği nedeni ile ilaç yapımı için kullanılmamaktadır. Daha az toksik olan peyotenin kullanımın keşfi ile muhtemelen bu alt kültür peyote alt kültürüne karışmış veya katılmıştır. Kırmızı fasulye dansı da peyote kültürüne geçmiş ve fasulye kaktüse dönüşmüştür.

Meskalin bitkilerden izole edilmiş ve kullanılmış ilk halüsinojenlerden biridir. Alman kimyacı Arthur Heffer tarafından 19. yüzyılın sonlarında peyoteden izole edilmiştir. Heffer peyoteden birçok madde izole etmiş ve bunları kendisi de denemiştir. İçlerinden birinin halüsinojen özelliği olduğunu fark etmiş ve buna meskalin adını vermiştir. 1919 yılında meskalinin kimyasal yapısı tanımlanmış ve sentezi gerçekleştirilmiştir. Meskalin 1960’larda Timothy Leary ve hippiler tarafından halüsinojenik etkisi nedeniyle yaygın biçimde kullanılmıştır. Bununla beraber, meskalinin halüsinojenik etkisi LSD kadar şiddetli değildir. Meskalinin 200 mg’lık dozu ile ortaya çıkan halüsinojenik etkiyi LSD’nin 0.1 mg’lık dozu sağlar (McKim, 2000).

Meskalin sindirim sisteminden kolayca absorbe olur. Oral kullanımı sonrası ilk belirtiler bulantı, kusma, tremor ve koordinasyon kaybıdır. İlk alınmayı izleyen yaklaşık bir saat sonra LSD benzeri etkiler ortaya çıkar ve birkaç saat sürer. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.5-2 saat arasında değişir. Meskalinin yaklaşık olarak %50’si karboksilik asid formuna metabolize edilerek ve geri kalanı değişmeden idrarla vücuttan atılır (McKim, 2000).

### **STP ve sentetik meskalin benzeri maddeler**

Meskalin molekülünün yapısı amfetaminlere benzer bir yapıya dönüştürülerek yeni başka sentetik maddeler sentezlenmiştir. Bunlar meskalin ile amfetaminler arasında yer alan geçiş ürünleridir. Bu sentezlerin gerçekleştirilmesindeki ana amaç tedaviye yönelik yeni ilaçlar geliştirme olmakla beraber, ne yazık ki sentezlenen yeni ürünler halüsinojen madde kullanan alt kültüre yeni ürünler sunmaktan öte bir yarar getirmemiştir. 3-methoxy-4,5-metilendioksiamfetamin (MMDA), 2,5-dimetoksi-4-etilamfetamin (DOET) ve dimetoksi-4-amilamfetamin (DOAM) gibi sentetik türevler de halüsinojenik etkinliklerinin meskaline yakın olması nedeniyle alt kültür tarafından kötüye kullanılmıştır. Bu sentetik ürünler meskalinden daha toksiktir ve ilk alındığında daha şiddetli bulantı ve kusma hissi ile baş ağrısı yaparlar. Bunların normal prosedürle geliştirilen ilaçlarda olduğu gibi insan kullanımı için emniyeti hakkında fikir verebilecek yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır. Sokaklarda alt kültür tarafından kötüye kullanılması bazı dramatik sonuçlar da doğurmuştur. Bazı sentetikler kullanıcılarda ani ölümlere neden olurken bazılarının da bazal ganglionlarda yaptıkları harabiyetle Parkinson benzeri ciddi semptomlar oluşturduğu sonradan anlaşılmıştır. Bunların çoğu artık alt kültürde de kullanımdan kalkmış olmakla beraber, MDMA (3-metilendioksimetamfetamin) ve DOM (2,5-dimetoksi-4-metilamfetamin) gibi bazı sentetikler hala ortalıkta dolaşmaktadır.

DOM 1967 yılında San Fransisco sokaklarında ortaya çıkmış ve alt kültürde bir motor yağı katkısını simgeleyen STP olarak adlandırılmıştır. STP alt kültürdeki açılımı ile “super terrific psikedelik”tir (süper müthiş psikedelik) (McKim, 2000).

MDMA 1914 yılında Merck ilaç firması tarafından sentezlenmiş ve patenti alınmıştır. 1960'ların sonuna kadar herhangi bir amaç için kullanılmamış ve üzerinde ilaç geliştirmeye yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır. 1980'lerden itibaren sokaklarda kendine özgü bir alt kültür yaratmış ve "ekstazi" adı ile kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. MDMA'nın etkileri malondialdehide (MDA) benzer. 75-100 mg arası dozlarda marihuana ve düşük doz fensiklidin benzeri etkiler oluşturur. Bu dozlarında halüsinasyon ortaya çıkarmaz; duygulanım, duygu ve algıda aşırı bir farkındalık ve artış oluşturur (Siegel, 1986; Lamb ve Griffiths, 1987). 1985 yılının ortalarına kadar herhangi bir kısıtlama olmadığından ekstazi bazı psikiyatristler tarafından terapi sırasında hastanın algısını yükseltmek ve iletişimi kolaylaştırmak amacı ile kullanılmıştır (Adler ve ark., 1985; Vereby ve ark., 1988). Bu tarihten sonra ilaç yeniden sınıflandırılmış ve kullanımı kısıtlanmıştır. Ülkemizde de 1996 yılına kadar kontrollü ilaçlar listesine alınmamıştır. Gençler arasında kötüye kullanımındaki artışa paralel olarak yasalarla serbestçe kullanımı kısıtlanmıştır.

Oral yoldan alınan tablet şeklindeki formu yaklaşık 2 saat içinde plazmada pik seviyesine ulaşır. İlaç değişmeden veya MDA'ya metabolize edilerek idrarla vücuttan uzaklaştırılır. İlaça ekstazi dışında alt kültürde "X", "M&"M veya "yupi drug" gibi isimler de verilmiştir. MDMA kullananlarda bazı akut yan etkiler ortaya çıkar ve bunlar kullanıcıların bazılarının hastaneye gitmesini gerektirecek kadar ciddi olabilir (Newmeyer, 1993). MDMA'nın bazı nörotoksik etkilere sahip olduğu da bilinmektedir. Oral yoldan alınmasını izleyen 3-6 saat içinde kortikal serotonininde ciddi bir depleasyona neden olur. Sürekli kullananlarda bu etki ciddi serotonin depleasyonu ve eksikliğine neden olabilir (Schmidth, 1987). Buna bağlı olarak ekstazi kötüye kullananlarda serotonin eksikliğine bağlı ciddi yan etkiler ve ağır depresyon ortaya çıkabilir.

### Miristisin ve elemisin

Miristisin ve elemisin *Myristica fragrans* veya nutmeg isimli ağacın meyvelerinden elde edilen etkili maddelerdir. Nutmeg tropikal Asya'ya özgü bir ağaçtır (Resim 31). Avrupa'da da yetişir. Ağacın tohumlarından "nutmeg", meyvesinden ise "mace" isimli bileşikler elde edilir. Nutmeg ve macenin kimyasal yapıları birbirine çok yakındır. Taşıdıkları esansiyel yağların farklı olmasına bağlı olarak tat ve aromaları birbirinden farklıdır. Her ikisi de miristin ve elemisin içerir. Hindistan'da nutmeg tütün veya başka otlarla karıştırılarak kullanılır. Mısır'da da haşhaş bulunamadığı zaman onun yerine kullanılmaktadır.



Resim 31. *Myristica fragrans* (nutmeg) ağacı ve meyvesi (Wikipedia).

Nutmeg'in halüsinojenik etkileri ile toksik etkileri arasındaki doz aralığının dar olması ve etkilerinin bireyler arasında farklılıklar sergilemesi nedeniyle halüsinojen olarak kullanımı çok yaygın değildir. Eski çağlarda Hindistan ve Malay'da sindirim sistemi ve böbrek sorunlarında, yüksek ateşte, tüberkülozda, astımda ve kalp hastalığında tedavi amaçlı kullanıldığına dair bilgiler mevcuttur.

### Asetilkoline Benzer Halüsinojenler

#### Antikolinerjikler

Bu grupta yer alan halüsinojenlerin ortak özelliği muskarinik asetilkolin reseptörlerini güçlü bir şekilde bloke etmeleridir. Bu şekilde etki eden üç doğal antikolinerjik etken madde vardır. Bunlar atropin, hiyosiyamin ve skopolamindir. Bunların yapısına benzer birçok sentetik antikolinerjik ilaç sentezlenmiştir ve bu ilaçlar Parkinson sendromunun bazı semptomlarının kontrolünde ve antipsikotik tedavide ortaya çıkan Parkinson benzeri yan etkilerin kontrolünde kullanılır.

Antikolinerjik etken maddeler içeren bitkilerin çoğu *Solanaceae* familyasıdır. Bu bitkiler dünyada oldukça yaygın bir dağılım gösterir. Bunlardan elde edilen antikolinerjik maddelerin kullanım alanları elde edildiği bitkinin lokalize olduğu alana veya kullanacak toplumun amacına göre değişir. Bununla beraber temel iki kullanım alanı söz konusudur: Bunlardan birincisi büyü, büyücülük, sihir ve sihirbazlık, ikincisi ise afrodizyak amaçlı kullanımdır. Bunun dışında antikolinerjik kullananların ileri sürdüğü diğer bir etki de uçuş hissi oluşturmalarıdır. *Solanaceae* familyasının patates, domates, patlıcan ve biber gibi beslenme zincirinde yaygın olarak tüketilen başka üyeleri de vardır.

Antikolinerjiklerin antik çağlardan beri bilinen önemli bir kaynağı "mandreke kökü"dür. Bu *Mandragora officinarum* isimli bitkinin kökleridir (Resim 32). Bu bitki Akdeniz Havzası'ndan Himalayalara kadar uzanan bir alanda kuru ve taşlık zeminlerde yetişir.

Mandrake kökü insana benzer görüntüsü ile büyücülere ve sihirle uğraşanlara antik çağlardan beri ilham kaynağı olmuştur. Kök topraktan çıkarılırken çok dik-katli davranılmalıdır. Eğer çıkarılırken zarar görürse veya sertçe çekilerek çıkarılırsa Mandrake'nin çığlık atacağına ve bu çığlığı duyana uğursuzluk getireceğine inanılır. Bu inanış önemli edebi eserlerden biri olan Romeo ve Juliet'te de betimlenmiştir.



Resim 32. *Mandragora officinarum* bitkisi (sol) ve kökü (sağ) (Wikipedia).



Eski yunanlılar Mandrake kullanan büyücü kadınların varlığına inanırlardı. Bu bağlantı nedeniyle birçok talihsiz kadın sadece Mandreke otu bulundurduğu için cadılıkla suçlanmış ve öldürülmüştür. Mandreke boğanotu, tilki üzümü (it üzümü), baldıranotu gibi zehirli ve tehlikeli başka bitkisel etkili maddelerle de karıştırılarak elde edilen sihirli karışım “şeytanın karışımı” olarak adlandırılıyor ve insanları uçurmak veya uçma duygusu oluşturmak için kullanılıyordu. Eski devirlerde aynı amaçlarla büyücülerin kullandığı bir başka bitki *Atropa belladonna*’dır. Anadolu’da “güzel avrat otu” olarak adlandırılır (Resim 33). *Atropa belladonna* Orta ve Güney Avrupa’da, Kuzey Afrika’da ve Orta Doğu’da yaygın olarak yetişir. Buralardan Kuzey Amerika ve dünyanın başka bölgelerine de yayılmıştır.



Resim 33. *Atropa belladonna* (Güzel avratotu) (Wikipedia).

Bitkinin meyveleri geleneksel bir zehir olarak kullanılır. Güzel avrat otu adı bitkiden elde edilen damlanın kadınların pupillalarında dilatasyon yaparak iri gözlü ve güzel görünmelerine neden olmasındandır.

Herban (*Hyoscyamus niger*) de antikolinerjik etken maddeler içerir. Avrupa, Asya ve Hindistan’da doğal olarak yetişen, 20-100 cm boyunda, kötü kokulu, Nisan-Ağustos döneminde sarımsı mor çiçekler açan, kapsül meyvasında çok sayıda küçük tohum taşıyan, yumuşak tüylü, bir veya iki yıllık otsu bir bitkidir. Ülkemizde de yetişir ve “kara banotu” olarak adlandırılır (Resim 34).



Resim 34. *Hyoscyamus niger* (kara banotu) (Wikipedia)

Herba'nın M.Ö. 1500 yıllarında Mısır'da çeşitli amaçlarla kullanıldığı Ebers Papirüsleri'nde kayıtlıdır. Ot eski Yunan uygarlığında da bilinmekteydi. Antik Yunanlılar herban'a domuz baklası veya fasulyesi anlamında "hyoskyamos" adını vermişlerdi. Bunun nedeni domuzların bu otu hastalanmaksızın veya herhangi bir sorun yaşamaksızın rahatça yemelerini gözlemlemiş olmalarıydı. Eski Yunanlılar hyoskyamosu ağrı giderici ve anestezi olarak da kullanmışlardır. Herban Avrupa'da daha çok büyücüler ve sihir yapmaya çalışanlar tarafından kullanılmıştır. Bu amaçla tohumları ve yaprakları kavrularak çıkan duman inhale ediliyordu. Avrupa, Kuzey Amerika ve Hindistan'da ağrı kesici ve Parkinson belirtilerinin kontrol edilmesinde yardımcı olarak geleneksel tıpta da yeri olabileceği düşünülmektedir (Sengupta ve ark., 2011). Anadolu'da da geleneksel hekimlik uygulamalarında kulak ağrısı ve sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır (Sargın ve ark., 2013).

Diğer bir antikolinerjik içeren bitki datura veya *Datura stramonium*'dur. Ülkemizde "tatula" veya "şeytan elması" ya da "boru çiçeği" adı ile bilinir. 20-100 cm boyunda dik gövdeli, 7-14 dallı, kahverengi-siyah tohumlar içeren 3-4 cm'lik yeşil meyveleri ve büyük beyaz boru şeklinde çiçekleri olan senelik bir bitkidir (Resim 35). Yol kenarlarında, terk edilmiş alanlarda ve tarlalarda yabani halde yetişebilir. Ülkemizin çoğu bölgesinde yaygın olarak bulunur ve bitkisel ilaç olarak kullanılır. Toplanıp kurutularak, yapraklarından hazırlanan sigaralar astım ve bronşit için kullanılır. Tohumları akne, egzema, hemoroid tedavisinde ve antispazmodik olarak yutulur. Bölgesel ağrılara karşı merhemi de yapılmaktadır (Kose ve ark., 2008).



**Resim 35.** *Datura stramonium* (şeytan elması, boru çiçeği) çiçek ve tohumu (Wikipedia).

Bitkinin orjini bilinmemektedir. Ülkemiz dışında Kuzey Amerika ve Hindistan'da da yüzyıllardır bilinmektedir. Bu bölgelerde güçlü bir zehir hazırlamak ve ayinlerde kullanmak için büyücü ve sihirbazlar tarafından sıklıkla kullanılmıştır.

*Datura* kriminal tarihte önemli bir yere sahiptir. Kriminal davranışları indüklemeyi, ancak suçlular tarafından cinayet işlemek amacıyla doğrudan bir zehir olarak veya kurbanı uyuşturmak amacıyla sıklıkla kullanılmıştır. Hindistan'da Kali'nin (Hinduizmin vahşet ve öfke ile de betimlenen dört kollu tanrıçası) hizmetindeki mezhep üyeleri tarafından öldürme ve zarar verme amaçlı olarak kullanılmıştır. Ortaçağ Avrupası'nda profesyonel suikastçiler tarafından kurbanları zehirlemek amacıyla kullanılmıştır. Beyaz esir tacirleri tarafından kendilerine karşı koyan kızlara afrodisyakla karıştırılmış bir formu zorla içirilmiştir (McKim, 2000).

Bu tarz çirkin kullanımlarına ilave olarak sadece Anadolu halk hekimliğinde değil, Avrupa, Kuzey Amerika ve Hindistan folklorik tıbbında da kullanılmıştır.

Hindistan'da sedatif olarak ve ayak hastalıklarının tedavisinde, Kuzey Amerika ve Avrupa'da astım, epilepsi, delirium tremens, romatizma ve menstrüel ağrılara karşı daturadan elde edilen çeşitli ilaçlar uygulanmıştır.

### Sentetik antikolinerjikler

Birçok antikolinerjik sentetik ilaç öforik etki oluşturmaları ve doza bağımlı olarak veya başka maddelerle birlikte kullanıldığında halüsinasyon oluşturmaları nedeni ile yaygın şekilde kötüye kullanılmıştır. Bunların çoğu aslında reçetelenen ve özellikle antispazmodik veya antiparkinson etkileri nedeni ile bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Kolinerjik sistemi inhibe eden bu ilaçlar Parkinson'un semptomatik tedavisine yardımcı olmalarının yanı sıra özellikle uzun süre kullanımda reseptör upregülasyonu sonucu Parkinson benzeri ekstrapiramidal yan etkilere neden olan haloperidol gibi klasik antipsikotikler ile tedavide yan etkileri ortadan kaldırmak için tedaviye eklenirler. Bu grupta yer alan ilaçlar arasında benztropin mesilat, orfenadin, prosilidin, trihesifenidil, bornapirin hidroklorür ve biperiden sayılabilir. Son iki ilaç ülkemizde de bulunmaktadır. Bu ilaçların kötüye kullanılmaları sonucu 1990 yılında Dünya Sağlık Örgütü kontrollü reçetelenmeleri gerektiğini belirtmiştir. Ülkemizde de özellikle biperiden (akineton) ile ilişkili ciddi bir kötüye kullanım sorunu yaşanmış ve ilaç kontrollü reçeteye tabi tutulmuştur.

### Diğer Halüsinojenler

#### İbotenik asid

İbotenik asid ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-soksazol asetik asit) Güney Amerika ve Avustralya dışında tüm dünyada yetişen *Amanita muscaria* isimli bir mantarın (Resim 36) zehirli ve psikoaktif etkili maddesidir. Genellikle ormanlarda çeşitli çam ağaçlarının ve huş ağacı adı verilen bir ağacın yakınlarında bulunur. Şapkalı mantarlar ailesindedir. Şapkası beyazımsı kremden pembemsi turuncu veya kırmızıya kadar değişik renklerde olabilir. Üzerine konan sineklerin veya uçucu böcekleri sedatize etmesi veya öldürmesi nedeniyle sinek mantarı olarak da adlandırılır. *Amanita*'nın birçok türleri vardır. Bunların bazıları oldukça zehirli iken bazıları yenilebilir niteliktedir. *Amanita muscaria* oldukça zehirli bir türdür. Mantarın yenmesi ölümcül zehirlenmelere neden olur. Oldukça toksik olmakla beraber subtoksik dozlarında kötüye kullanımını teşvik eden dikkat çekici bazı subjektif etkileri vardır. Halüsinojen özelliği oldukça güçlüdür.



Resim 36. *Amanita muscaria* mantarı (Wikipedia).



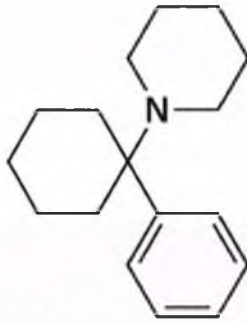
Sibirya’da bazı yerli kabileler Amanita mantarlarını toplayarak yiyecek olarak kullanırlar. Ayrıca hafif ateşte kurutarak daha sonra suda veya rengineyiği sütünde ekstresini elde ederler ve bu ekstreyi içerler.

Kötüye kullanılan amanita türleri subtoksik dozlarda oral yoldan alındıktan sonra gastrointestinal sistemde kolayca absorbe olurlar. Zehirlenme belirtileri bir saat içinde ortaya çıkmaya başlar. El ve kollarda gerilme ve titremeler ve bacaklarda uyuşukluk ve his kaybı ilk belirtilerdir. Öfori artar ve bacaklarda müthiş bir hafifleme hissedilir. Bunu oldukça renkli ve gerçek halüsinasyonlar izler. Nadiren şiddete eğilim ve şiddet içeren davranışlar ortaya çıkabilir. Süreç derin bir uyku ile son bulur (McKim, 2000).

Eskiden amanita türlerinin etkili maddesinin muskarin olduğu düşünülüyordu. Amanitalar muskarinik reseptörleri güçlü bir şekilde stimüle etmekle beraber, kullanan veya zehirlenenlerde gözlenen muskarinik reseptörlerle ilişkilendirilemeyecek başka etkilerin gözlenmesi etken maddenin muskarin olmadığını düşündürmüştü, İsviçre ve Japonya’da yapılan çalışmalarda mantardan asıl etken maddesi olan ibotenik asid ve onun aktif metaboliti muscimol izole edilmiştir.

### Fensiklidin (PCP)

PCP olarak da isimlendirilen fensiklidin [1-(1-fenilsikloheksil) piperidin] (Şekil 39) 1963 yılında analjezik ve anestezik bir ilaç olarak Parke-Davis ilaç şirketi tarafından geliştirilmiştir. Analjezik ve anestezik olarak kullanılan dozlarında kalp, kan basıncı ve solunum üzerine olumsuz etkileri olmaması tedavi amaçlı kullanımını desteklemiştir. Anestezik dozlarında bilinç kaybı yapmamakta, bir tür hipnoz durumu yaratmaktadır. Bu nedenle disosiyatif anestezik ilaçlar arasında sınıflandırılmıştır. İki yıl kullanıldıktan sonra hastaların ilaç etkisi geçip kendilerine gelirken yaşadıkları delirium, dezoryantasyon ve şiddetli ajitasyon gibi yan etkileri nedeni ile 1965 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. Bununla beraber deneysel çalışmalar için üretimi devam etmiş ve farmakolojik profili ile deneysel çalışmalarda kullanılmıştır.



Şekil 39. Fensiklidinin kimyasal yapısı.

1965 yılında “kristal” ve “melek tozu” gibi isimlerle yasadışı olarak sokaklarda pazarlanmaya başlamıştır. 1970’lerde LSD’nin yasaklanması ve kısıtlanması PCP kullanımını artırmıştır. PCP tek başına popüler bir ilisit madde olarak kullanılmadan önce genellikle THC, meskalin ve psilosibin gibi başka maddelerle birlikte oluşturulan karışımı kullanılıyordu. 1970’lerden itibaren kendi özgül etkileri ile kötüye kullanılmaya başlamıştır.

İlaç 1965'lerde sokaklarda oral kullanıma yönelik tablet veya kapsül formunda pazarlanıyordu. Bu tarz kullanımı etkinin geç başlaması ve uzun kontrolünün yapılmasındaki güçlük nedeni ile yaygın bir kabul görmemiştir. Tuza benzer kristaller halinde sentezlenen madde nane yapakları, maydanoz veya marihuana üzerine serpilerek hazırlanan karışımın sigara şeklinde sarılarak içilmek suretiyle kötüye kullanımı sokaklarda daha çok tercih edilen yaygın bir uygulama olmuştur. PCP buruna çekilerek veya suda çözülüp enjekte edilmek suretiyle de kötüye kullanılmaktadır. Enjeksiyonla kullanım oldukça hızlı başlayan güçlü bir etki oluşturur. PCP kendi ıslaklığı olan birçok dokudan kolayca absorbe olur. Bu nedenle başka maddelerde pek rastlanmayan şekilde göz, rektum ve vajinaya da uygulanabilir.

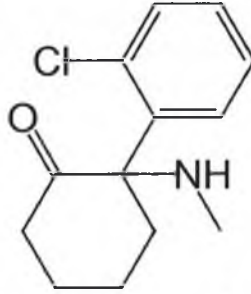
PCP LSD'ye benzer şekilde gerçek bir halüsinojen değildir. 5-10 mg'lık dozlarında alındığında gevşeme, tatlı bir ürperti, coşku ve dışarıdan gelen uyarılara karşı bir hissizlik oluşturur. Öforik düşüncelerin yanısıra vücudu bükülmüş veya farklı şekillere girmiş gibi görme ve hissetme ve boşlukta yüzmeye hissi gibi algılar ortaya çıkar. Bu etkiler 4-6 saat kadar devam eder ve sonra giderek azalır. Bunu 24 saatten bir haftaya kadar süren hafif veya orta şiddette bir depresyon süreci izler. Bunun üzerindeki dozlarda psikotik davranışlar oluşturur. Doz arttıkça manik eksitasyondan katatoniyeye doğru giden bir davranış tablosu ortaya çıkar. Aşırı dozlarda bilinç kaybı, koma ve ölüme neden olur. Manik psikotik fazda gülme ve ağlama krizleri, delüzyonel düşünceler, oryantasyon bozukluğu ve konfüzyon sık görülen etkilerdir. İlaç kesildiğinde veya etkisi geçmeye başladığında psikotik davranışlar da giderek hafifler veya ortadan kalkar. Bununla beraber, psikotik belirtiler bazen hastaneye başvurmayı gerektirecek şiddette olabilir ve haftalarca devam edebilir. PCP'nin neden olduğu psikozlarda şizofreninin hem pozitif hem de negatif belirtilerini görmek mümkündür (Luby ve ark., 1959; Allen ve Yang, 1978; Jawitt ve Zukin, 1991). PCP glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin de bir antagonistidir. NMDA antagonizması ve düşük glutamat aktivitesi ile psikoz oluşumu ve şizofreni arasında ilişkiye işaret eden yaklaşım giderek kabul görmektedir (Jentsch ve Roth, 1999; Merritt ve ark., 2013; Laruelle, 2014). Nitekim PCP deney hayvanlarında duyuusal-motor kapılamının (sensorimotor gating) bir belirteci olan akustik irkilme refleksinin ön uyarı aracılığıyla inhibisyonu (prepulse inhibition of acoustic startle reflex, PPI) testi ile şizofreniye yönelik araştırmalarda kullanılır (Braff ve ark., 1999). PCP deney hayvanlarında da irkilme refleksinin ön uyarı aracılığıyla inhibisyonunu bozar (Palsson ve ark., 2008; Egerton ve ark., 2008).

PCP'nin kullananlarda suç işlemeye eğilimi artırdığı ileri sürülmüşse de literatürde bunu kanıtlayabilecek net araştırma sonuçları bulunmamaktadır. Ancak PCP'nin bazı dozlarında ve bu dozlara duyarlı kişilerde psikotik davranışları artırdığı, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon ve agresyona neden olduğunu biliyoruz. Bu tür etkiler altında suç işlemeye, kendine ve başkalarına zarar vermeye eğilim de artmaktadır.

PCP'nin LSD yerine ve LSD etkileri için kullanımı yaygın değildir. İlaç sürekli olarak kullanılırsa tolerans gelişimi hızlıdır ve güçlü fiziksel bağımlılık oluşturur. Sürekli kullanıldığında ilacın kesilmesi şiddetli yoksunluk sendromuna neden olur. İlaç karaciğerde metabolize edilir ve metabolitleri idrarla vücuttan atılır. Metabolizması yavaş olduğundan kullanımını izleyen bir haftalık sürede idrarda saptanabilir (McKim, 2000).

### Ketamin

Ketamin’de PCP gibi NMDA reseptörlerini antagonize eden ve disosiyatif anestezi olarak özellikle çocuklara yönelik cerrahi girişimlerde kullanılan sentetik bir ilaçtır (Şekil 40).



Şekil 40. Ketaminin kimyasal yapısı.

Sıvı, beyaz, toz, ya da hap şeklinde bulunabilir. Enjeksiyon, enfiye şeklinde burundan çekme ve tütün ile içilerek de kullanılabilir. Ketamin sıklıkla ekstazi ile karıştırılarak da satılır. Burundan çekilmişse 5-15 dakika içinde, eğer oral yoldan alınmışsa 5-30 dakika içinde etkileri ortaya çıkar. Ketaminin temel etkileri eğer enjeksiyonla alınmışsa 30-45 dakika içinde, oral yoldan alındığında etkisi 1-2 saat içinde sonlanır.

En düşük dozlardaki etkileri, hafif sarhoşluk, robot gibi hareketler, gecikmiş ya da azalmış tepki verme, öfori ile kendine güvende ve sosyal aktivitede artma ve algı değişiklikleri şeklindedir. Daha yüksek dozlarda hareket güçlüğü, bulantı, disosiyasyon, zorlayıcı görsel imajlar ve bilinç kaybı ortaya çıkar. Çok güçlü halüsinasyonlara yol açar. Zaman, ses, renk ve benlik algılarını bozar. Kullanıcıda çevreden kopma ve kontrol dışı olma duygusu yaratır. Kalp atışı ve kan basıncını artırır.

Kollar ve bacaklarda “hissizlik” yaşanır, ağrı dindirici özelliği vardır. Fotofobi yapar. Hafıza kayıplarının görüldüğü de rapor edilmiştir. Ketamini kötüye kullanan bazı insanlar geçici felç durumu yaşadıklarını, kelimeleri ağızda gevelediklerini, hasta olduklarını ya da olacaklarını hissettiklerini belirtmişlerdir.

Kimyasal yapısı, hareket mekanizmaları ve etkileri PCP’ninki ile benzerdir. Ancak ketamin, etki süresinin PCP’den çok daha kısa olması nedeniyle daha az etkilidir. Düzenli olarak kullananlarda paranoya ve psikozlara neden olur.

Zehirlenme belirtileri deliryum, amnezi, depresyon, bozulmuş motor fonksiyon, yüksek kan basıncı, solunumda yavaşlama ve durmadır. Bazı ketamin deneyimleri neredeyse tamamen duyuusal kopukluğun korkutucu noktasına kadar varır ve bu duygu, ölüme yakın bir deneyim olarak nitelendirilir. LSD’deki “bad trip” denilen bu olay ketamin sonucu yaşanmışsa buna “K-delik” denmektedir.

## NÖROFİZYOLOJİ - NÖROPSİKOFARMAKOLOJİ

Halüsinojenlerin nörofizyolojisi son derece karmaşıktır ve çok iyi anlaşılamamıştır. Buradaki en önemli zorluk maddelerin farklı farmakolojik etki mekanizmalarına sahip olmaları ve farmakolojik olarak farklı ilaç sınıflarında yer almalarıdır. Birçok ilaç veya madde halüsinojen olarak isimlendirilir, ancak bunlar nörofizyolojik ve nörop-



sikofarmakolojik etki mekanizmaları bakımından önemli farklılıklara sahip olabilirler. Tüm noradrenalin ve serotonin benzeri halüsinojenler temel etki mekanizması olarak noradrenerjik ve serotonerjik sinapslarda nörotransmitter aktivitesini etkilerler. Halüsinojenlerin bir prototipi olarak kabul edilen LSD güçlü bir serotonin inhibitörüdür. Sinapslarda serotonin etkinliğini azaltmasının yanısıra serotonerjik reseptörleri de güçlü bir biçimde bloke eder. Bununla beraber bazı serotonin antagonistlerinin halüsinojenik etkisi yok iken bazılarının halüsinojenik etkileri vardır. LSD'nin halüsinojenik etkisi tek başına serotonin antagonizması ile açıklanamaz. Halüsinojenik etki muhtemelen serotonin antagonizmasının yanısıra bunu tamamlayan veya destekleyen başka bazı farmakolojik özellikler de gerektirmektedir.

Skopolamin gibi antikolinerjik ilaçların neden olduğu halüsinasyonların kolinerjik sinapslarda nörokimyasal iletiminin blokajı ile ilişkisi olduğu açıktır. Disosiyatif anestezikler olan PCP ve ketaminin noradrenalin, dopamin, asetilkolin ve serotonin gibi nörotransmitterleri etkilediği bilinmektedir. Ancak bu ilaçların temel etkileri eksitator bir nörotransmitter olan glutamat ve onunla ilişkili NMDA reseptörleri gibi reseptörleri bloke etmesi ile ilişkilidir. Bu reseptörler korteks de dahil beynin birçok bölgesinde bulunur. Gerek PCP gerekse ketamin daha önce de belirtildiği gibi glutamat ve glisin bağlanma noktaları olan ve iyon kanalı özelliğindeki NMDA reseptörlerini antagonize ederler. NMDA iyon kanalının blokajı ile pozitif pekiştirici etkinlik arasında bir ilişki kurulmaktadır (McKim, 2000). Nükleus akkumbensin ventromedial bölgesine enjekte edilen PCP ödüllendirici ve pozitif pekiştirici etkiler oluşturur (Carlezon ve Wise, 1996).

## TOLERANS GELİŞİMİ

İnsanlarda LSD, psilosibin ve meskalin etkilerine çabuk tolerans gelişir. LSD hiç ara vermeden sürekli kullanılırsa 2-3 gün içinde etkileri büyük ölçüde azalır. Gelişen tolerans sürekli değildir. Bir hafta kadar ilaçsız geçen bir dönem sonrası etki yine görülür. Tolerans gelişme özelliği LSD ve benzerlerinin neden sürekli değil de aralıklı olarak kötüye kullanıldığını da açıklar. LSD'nin deney hayvanlarında operant davranışları bozucu etkisine de hızlı tolerans gelişir.

LSD ile psilosibin ve meskalin arasında çapraz tolerans var iken, d-amfetamin ve THC arasında çapraz tolerans yoktur.

PCP etkilerine de hızlı tolerans gelişir. PCP'yi tütün formunda sigara şeklinde inhalasyon ile kötüye kullananlarda ilk denemede birkaç nefes çektikten sonra keyif verici ve subjektif etkileri şiddetli bir şekilde duyumsanır. Bu etkilere kısa sürede tolerans gelişir ve aynı etkileri duyumsayabilmek için kullanıcılar genellikle PCP'yi esrar ile karıştırırlar.

## YOKSUNLUK

Serotonin veya noradrenalin benzeri halüsinojenleri kullananlarda yoksunluk sendromu bildirilmemiştir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda PCP'nin şiddetli yoksunluk belirtilerine neden olduğu gözlenmiştir. Bu belirtiler arasında anksiyete-

te, diş gıcırdatma, diare, uyanık kalmada güçlük ve tremor sayılabilir. Belirtilerin şiddeti ilacın verilmiş süresi, dozu ve denegin duyarlılığına göre değişkenlik gösterir (McKim, 2000; Audet ve ark., 2007).

Sentetik antikolinerjikleri kötüye kullanan insanlarda da yoksunluk sendromu ortaya çıkmaktadır. Yoksunluk döneminde en belirgin semptom iki hafta kadar süren depresyondur (Dilsaver, 1988).

## HALÜSİNOJENLERİN ZARARLI ETKİLERİ

### Akut Toksisite

Psilosibin, LSD ve meskalin çok toksik değildir. Bu maddeleri kullananlarda aşırı doza bağlı herhangi bir ölüm olgusu rapor edilmemiştir. Bununla beraber, bunların dışındaki diğer halüsinojenlerin emniyetli doz aralığı bu kadar geniş ve güvenli değildir. Meskalinin MDA ve DOM gibi sentetik analogları kendisinden daha toksiktir.

Antikolinerjik halüsinojenler daha toksik özelliktedir. Bunların çoğu zehir olarak kullanılır. Tarih boyunca ölümle sonuçlanan birçok suikast ve zehirlenme ile ilişkilidirler. Dikkatli bir şekilde kullanılmaları gerekir. Modern batı kültüründe çok popüler olmamaları ve özellikle yan etkileri nedeni ile yaygın kullanılmamaları batı toplumları için bir şans olmuştur.

PCP'nin letal dozu etkili dozunun 10-15 mislidir. Toksik belirtilerin başlangıç dozu bireysel değişkenlik sergileyebilir. Yüksek dozlarında koma, konvulsiyonlar ve solunum durması sonucu ölüme neden olur. Beyin kanaması ve böbrek yetmezliği de ortaya çıkabilir. Alkol, barbitüratlar ve halüsinojenler gibi başka maddelerle birlikte alınması etkisini artırır ve letal dozu düşürür. Bu şekilde kullanımlarda ani ölümler görülebilir (McKim, 2000).

### İnme ve Hepatit Riski

Fensiklidin, LSD ve meskalin vazokonstrüksiyon ile serebral venlerde spazm oluşturabilir ve inme riskini artırır (Altura ve ark., 1981). LSD'yi tek başına veya halüsinojenler gibi başka maddelerle birlikte kullanan gençlerde epileptik nöbetler, hemipleji, karotid arterde daralma ve tıkanmalar, akut afazi ve serebral damarlarda vaskülüt olguları bildirilmiştir (Lignelli ve Buchheit, 1971; Rumbaugh ve ark., 1971; Sobel ve ark., 1971; Lieberman ve ark., 1974).

Intravenöz LSD kullanıcılarında hepatit riskinde ciddi bir artış söz konusudur (Materson ve ark., 1967).

### Psikotik Davranış

Halüsinojenlere psikoza taklit eden anlamında psikotomimetik ilaçlar da denir. Gerçekten de psikoza ile halüsinojenlerin bazı etkileri arasında benzerlikler vardır. Psikotik davranışlar en fazla LSD, meskalin ve psilosibin kullanıcılarında görülür ve ilaçların etkisi geçtikçe zaman içinde azalarak ortadan kalkar. Psikoza yatkın olanlarda bu ilaçlarla ciddi psikotik ataklar, hatta kalıcı psikoza ortaya çıkabilir. Bu durumda madde psikoza veya şizofreni gibi bir hastalığı presipite eden çevresel bir faktör rolü oynamaktadır.

Basın-yayın organları da bu tip ilaçların etkisi altında tetiklenen davranışlara büyük bir dikkat vermektedir. Bir dönem genç LSD kullanıcılarının kendilerini yüksek binalardan atmaları ile ilaç etkisi altında uçabileceklerini düşünmeleri arasında ilişki kuran haberler yayınlanmıştır. Bu tip ilaçların etkisi altında suç işlemeye eğilimin arttığı ve işlenen bazı popüler suçlarla bu tip maddeleri kullanma arasındaki ilişki de medyada sıklıkla konu edilmiştir. Bununla beraber LSD veya benzerleri ile suç eğilim veya suç işleme sıklığında alkol veya başka madde kullanıcılarındakine göre belirgin bir farklılık yoktur. Madde kullanımı ile suça eğilimin arttığı ve suç işlemenin kolaylaştığı ise bilimsel bir gerçektir.

Akut psikotik reaksiyonlar ve çıldırma duygusu genellikle kullanıcılarda istenmeyen etkiler ortaya çıkar ve kullanıcılar bunu kötü deneyimler olarak tanımlarlar. Bu tip ilaç kullanıcılarında panik ataklar da ortaya çıkabilir. Akut psikotik ataklar veya panik reaksiyonlar genellikle doz aşıldığında ve bu maddeler başka maddelerle kombine edildiğinde ortaya çıkar. Normal veya düşük dozlarda ve ilk denemelerde bu tür sorunlar ilaca bireysel hassasiyeti olan veya genel anksiyete bozukluğu ve psikoz gibi başka psikiyatrik bozukluğu olan kişilerde ortaya çıkabilir. Duyarlı kişilerde düşük doz veya ilk doz denemelerinde ortaya çıkan panik reaksiyon başka biri ile konuşup konsantrasyonunu o kişiye yönelttiğinde ve bu etkilerin ilaca bağlı olarak ortaya çıktığını fark ettiğinde kendiliğinden azalabilir. Panik reaksiyonlar ve akut psikotik ataklar çoklu madde kullanımı ve doz aşımı ile ortaya çıkmışsa hastanede müdahaleyi gerektirecek ölçüde şiddetli olabilir. Bu tip ataklarda kişinin kendisine veya çevresine zarar verme olasılığı da oldukça yüksektir.

Halüsinojenleri kötüye kullananlarda ortaya çıkan başka bir sorun da madde vücuttan tamamen atıldıktan uzun süreler sonra, herhangi bir zamanda ortaya çıkan madde etkileridir. Bu durum kısaca “flashback” (geçmişini yeniden yaşama veya yeni karşılaştığı bir durumu önceden yaşamış gibi hissetme) olarak adlandırılır. Buna benzer başka bir deneyime de “stroboskopik etki” de denen ışıklı yanılsamalardır. Bu tip deneyimler birkaç saniye ile birkaç dakika devam eder. Tek bir doz LSD kullanımı sonrasında bile yıllar boyu yaşanabilir ve ne zaman olacağı önceden kestirilemez. Duygusal stres yaratan durumlar veya marihuana gibi başka bir maddeyi deneme görülme sıklığı, şiddeti ve süresini artırır. Flashback ve stroboskopik etki gibi etkilerin temporal lop epilepsi belirtileri olduğu ve LSD ve benzeri ilaçları alanlarda bu tip epilepsiye yatkınlığın arttığı düşünülmüştür. Ancak bu konuda kesin konuşabilmek için daha fazla kanıt gereksinim vardır (McKim, 2000).

PCP'nin akut etkileri ciddi yaralanmalara ve ölüme neden olabilir. Anestezik özelliği nedeniyle bilinç kaybı yaratabilir. PCP etkisi altında denizde, hatta küvette boğulma vakaları bildirilmiştir. Ağrı eşiğini yükselttiğinde ağırlı uyaranlardan sakınmayı kısıtlayarak ciddi yaralanmalara da neden olabilmektedir. Daha önce psikoz öyküsü olmayan bazı PCP kullanıcılarında ayrıca aylarca sürebilen psikoz davranışları ve belirtileri ortaya çıkabilmektedir (McKim, 2000).

## Genetik Zararlar

1967 yılında, henüz LSD ve benzerleri yaygın şekilde kullanılmaya başlamadan önce Science dergisinde iki önemli bir makale yayınlandı. Bu makalelerde insan lökosit hücre kültürüne LSD ilave edilmesinin hücre bölünmesine ve lökositlerde kromozomal hasara neden olduğu gösterildi (Cohen ve ark., 1967; Irwin ve Egozcue, 1967).



Bu sonuçlar LSD'nin doğumsal defektlere ve kansere neden olabileceği şeklinde yorumlanarak LSD kullanımına karşı bir antipropaganda aracı olarak kullanıldı. Bununla beraber, zaman içinde bu dikkat çekici çalışmayı destekleyecek ilave deneysel ve klinik sonuçlar ortaya konmadı. Öte yandan, hücre kültürü çalışmaları in vitro çalışmalardır ve aspirin gibi bağımlılık yapmayan ve klinik olarak birçok faydası olan ilaçlarla da hücre kültürü çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşılabilir.

LSD kullanıcılarında yapılan araştırmaların sonuçlarında da bazı tutarsızlıklar vardır. Bazı çalışmalar LSD kullanıcılarında kullanmayanlara göre daha fazla kromozomal hasar olduğunu iddia ederken bazıları bunun insan sağlığı ve üreme sistemine klinik yansıma anlamında ciddi bir etkisi olmadığını ileri sürmektedir (Bender ve Siva-Sanker, 1968; Hungerford ve ark., 1968; Corey ve ark., 1970).

Her ne kadar LSD'nin genetik zararlar yapabileceği tartışmalı olsa da bu ilaçların diğer zararlı bağımlılık yapan maddeler gibi sürekli kullananlarda zamanla kanser başta olmak üzere bazı ciddi hastalıklar için ciddi bir risk yaratacağı unutulmamalıdır. Sigara ve alkolün de zararlı etkileri uzun yıllar tartışılmıştır. Bugün her iki maddenin de kanser riskini önemli ölçüde artırdığını iyi biliyoruz. Kullanım sıklığının sigara ve alkole göre daha düşük olması LSD başta olmak üzere halüsinojenlerle ilişkili daha net epidemiyolojik sonuçlara ulaşmayı zorlaştırıyor olabilir. Bununla beraber, 1997 yılında İngiltere'de yayınlanan bir çalışmanın sonuçları LSD kullanımının non-Hodgkin lenfoma riskini artırdığına işaret etmektedir (Nelson ve ark., 1997).

Gebelikte LSD ve benzerlerinin kullanımı düşüklere ve deformiteli doğumlara neden olmaktadır. Deney hayvanlarında da bu tip maddelerin teratojen olduğu gösterilmiştir (Auerback R ve Rugowski JA, 1967; Alexander ve ar., 1967; Skakkebaek ve ark., 1968; Eller ve ark., 1970; Chan ve ark., 1978).

## KAFEİN, METİLSANTİNLER VE BAĞIMLILIĞI

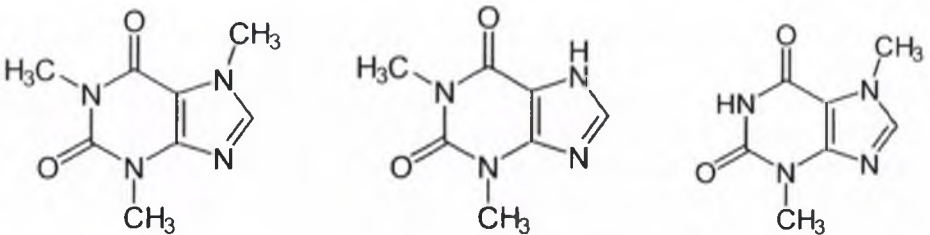
Kafein ksantin stimülanlar veya metilksantinler olarak bilinen ilaç grubunun en iyi tanınan üyesidir. Kafeinin yanı sıra birçok başka metilksantin bulunmakla beraber doğal olarak kullanımda olan kafein dışında iki ürün daha bulunmaktadır. Bunlar teofilin ve teobromindir (Şekil 41). Her üç madde benzer moleküler yapıya ve farmakolojik etkilere sahiptir. Metilksantinler 28 tür bitkiden elde edilebilirler. Bununla beraber en çok çay, kahve ve çikolatada bulunurlar. Bunun dışında kafein çeşitli miktarlarda kolalı içeceklerle ve enerji içecekleri olarak bilinen ürünlere ilave edilmektedir. Ayrıca ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak grip ve soğuk algınlığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve birçok ülkede reçetesiz satışına izin verilen ilaçların içeriğinde de bulunmaktadır.

Kafein ilk olarak 1820 yılında Alman kimyager Friedlieb Ferdinand Runge (Resim 37) tarafından kahveden izole edilmiştir. Runge'nin kahveye olan ilgisinin yakın arkadaşı olan ve aynı zamanda çok kahve içen Faust'un yazarı ünlü Alman düşünürü Wolfgang von Goethe ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Kafein isminin nereden geldiği hakkında kesin bir bilgi yoktur. Bu terim ilk kez 1823 yılında bir tıp sözlüğünde kullanılmıştır (McKim, 2000).

Teobromin 1842, teofilin ise 1888'de ilk kez izole edilmiştir. Metilksantinlerin temel kimyası ile ilişkili bilgilerin çoğu 1907 yılında, Nobel ödüllü bir organik kimyacı olan Emil Fischer tarafından yayımlanmıştır (McKim, 2000).



Resim 37. Friedlieb Ferdinand Runge (1995-1867).



Şekil 39. Kafeinin (sol), teofilin (orta) ve teobromin (sağ) kimyasal yapısı.

## **METİLSANTİN KAYNAKLARI**

Kafein birçok kaynaktan elde edilebilir. En çok kahve, çay ve çikolata gibi marketlerde serbestçe satılan ürünlerden alınır. Bir fincan kahve cezvede pişirilerek hazırlandığında yaklaşık olarak 60 mg, filtre kahve şeklinde hazırlandığında yaklaşık olarak 85 mg kafein içerirken, bir fincan poşet çayda 40, demleme çayda 30 mg teofilin bulunmaktadır. Kolalı içeceklerin ise bir teneke kutusunda (yaklaşık 300 ml) 30-45 mg arası kafein bulunmaktadır. Çikolatadaki kafein miktarı ürünün niteliğine göre 6-35 mg arasında değişmektedir. Sütli çikolatalarda kafein miktarı daha düşüktür (McKim, 2000).

### **Kahve**

Kahve ağacının meyvesinden elde edilir. Kahve ağacının iki türü bulunmaktadır. Bunlar arabica ve kanefora (robusta) türleridir. Her iki tür tüm dünyadaki kahve üretiminin yaklaşık olarak %99'unu sağlar. Kahve ağacının asıl vatanı Etiyopya olmakla beraber Afrika ve Güney Amerika başta olmak üzere dünyanın tüm tropikal iklimli bölgelerinde yaygın olarak yetiştirilir. Kahve ilk kez 12 ve 15. yüzyıllar arasında Etiyopya'da keşfedilmiş ve buradan Arabistan, Mısır, Kuzey Afrika, Akdeniz bölgeleri, Türkiye ve daha sonra da Avrupa'da tanınmıştır.

Kan dolaşımını ilk keşfeden bilim insanı olan sir William Harvey'in İngiltere'deki ilk kahve içen kişi olduğu söylenir. Sir Harvey kahvenin birçok tedavi edici yarardan da bahsetmiştir. Kahvenin sarhoşluk benzeri bir etki yaptığından da ilk kez bu dönemlerde söz edilmiştir. İngiltere'de ilk kahve evi (kafe) Oxford'da 1650 yılında açıldı ve bir anda tüm ülkeye yayıldı. O dönemlerde kafeler kültür evleri olarak tanımlandı ve kahve de satranç oyuncularının ve düşünüp yeni fikirler üretmeye çalışanların sütü olarak adlandırıldı. Böylece İngiltere'den başlayarak tüm Avrupa'ya yayılan bir kafe kültürü ortaya çıktı. Zaman içinde kahve içimi Avrupa'da giderek artarken İngiltere'de çay kültürel anlamda kahvenin önüne geçti. Osmanlı İmparatorluğu'nun kahve ile tanışıklığı ise İngilizlerden ve Avrupa'dan çok daha eskidir. Kahve Osmanlı topraklarında 1650'lerden daha önce tüketiliyordu.

Kahve meyvesi çekirdekler şeklinde ağacın tüm dallarında yaygın olarak yetişir. Her bir meyve aynen çilek gibi toplanır, daha sonra güneş altında kurutularak kabuğundan ayrılması sağlanır. Kahve yapımı için elde edilen ürün kavrulur. Bu işlem bilinen kahve kokusunun artırılmasından başka bir özellik veya etki sağlamaz. Kavrulmuş olan taneler daha sonra öğütülerek kullanıma hazır hale getirilir. Öğütme işlemi un veya granül şeklinde olabilir. Daha sonra ürün sıcak suya karıştırılarak veya sıcak su içinde kaynatılarak (Türk kahvesinde olduğu gibi) kullanıma hazır hale getirilir.

Bir fincan kahvedeki kafein miktarı kahve çekirdeğinin elde edildiği türe, hazırlama şekline ve fincanın hacmine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Robusta (kanefora) türü kahve çekirdekleri arabica türüne göre iki misli daha fazla kafein içerir. Filtre edilmiş kahveler diğerlerine göre daha fazla kafein içerir. Doğal olarak fincan büyüdükçe alınan kafein miktarı da artar. Genel bir yaklaşım olarak 150 ml'lik bir fincan kahvedeki kafein miktarı kahvenin türü ve işleniş biçimine göre 40-176 mg arasında değişir (ortalama 85 mg) (McKim, 2000).



## Çay

Çayın orijini ile ilişkili çeşitli hikâyeler vardır. Bunlardan en çok kabul göreni çayın ilk olarak Çin imparatoru Chen Nung tarafından kullanıldığını ve çayın Çin'den dünyaya yayıldığını ileri sürmektedir. Çayın Avrupa'da kullanılmaya başlaması 16. yüzyılın sonlarına doğrudur.

Çay *Camelia sinensis* ağacının taze veya kurutulmuş yapraklarından yapılır. Çay ağacı dünyada ılık ve yağışlı iklimlerde yaygın olarak bulunur ve ticari olarak yetiştirilir. Ülkemizde Doğu Karadeniz'de Rize ve çevresinde yaygın olarak yetiştirilir. En iyi kalitede çay elde etmek için her bir dalın yalnızca tomurcuğu ve ilk iki yaprağı koparılır. Daha alt kalitede çaylar üçüncü ve dördüncü yapraklardan elde edilir.

İçecek yeni toplanmış ham yapraklarda yapılabilir, ancak bu tür çaylar daha serttir ve damak tadına uygun değildir. Asya kıtasında tüketilen çayların büyük çoğunluğu siyah okside edilmiş çay yapraklarından üretilir. Bu tip çay elde etmek için yeşil yapraklar hafifçe kurutulur ve öğütülür, daha sonra bekletilerek okside olması sağlanır. Öğütülmüş parçalar membranlarından oksidasyon için gerekli enzimleri salgılar ve bekletme esnasında okside olurlar. Bu işlem sırasında yeşil yapraklar siyaha döner ve siyah çaya özgü tat oluşur. Oksidasyon işlemi belli sürelerde durdurularak farklı lezzetlere sahip siyah çaylar üretilebilir. Yaygın olarak uzak doğuda kullanılan ve yeşil çay olarak da adlandırılan çaylar ise toplandıktan sonra kurutulmaz ve oksidasyona bırakılmaz. Taze yapraklardan elde edilen çay tüketilir. Doğal olarak yeşil çayın tadı siyah çaydan oldukça farklıdır. Ülkemizde de bu tür çay tüketimi giderek yaygınlaşmaktadır. Doğu kültüründe çeşitli kokulu bitkilerin çiçeklerinden de çaylar elde edilebilir. Buna papatya çayı, rezene çayı ve yasemin çayı gibi örnekler verebiliriz.

Çayda teofilin ve kafeinin yanı sıra teobromin de bulunmaktadır. 150 ml'lik bir fincan çayda 24-48 mg arasında teofilin bulunur. Kafein miktarı ise 8-91 mg arasında değişir (ortalama 27 mg) (McKim, 2000). Çay yaprakları tomurcuktan yaprağa doğru dönüşükçe çayın kalitesinin yanı sıra kafein miktarı da giderek azalır.

## Kakao

Yukatan Yarımadası'nda yaşayan Maya'lar, Meksika'da yaşayan Aztekler ve Peru'da yaşayan İnka'lar Kuzey Amerika'nın Avrupalılar tarafından keşfedilmesinden çok önce kakao ağacı yetiştiriyor ve kakao tarımı ile uğraşıyorlardı. Güney Amerika'nın yerli kabileleri çikolatayı biliyor ve onu güç ve sağlık veren bir yiyecek ve önemli bir afrodisyak olarak tanımlıyorlardı. Kabile önde gelenleri kakao ağacından elde ettikleri ürünü mısır ve biber ile karıştırıp tüketirlerdi. O dönemlerde kullanılan kakao ürünü veya çikolatanın günümüzde kullanılan çikolata ile benzerliği yoktu.

Kakao *Theobroma cacao* ağacının meyvesinin çekirdeklerinden yapılır. Ağaç yaygın olarak Amazon havzasının yağmur ormanlarında bulunur. Kakao ağacı günümüzde Orta ve Güney Amerika, Batı Antiller ve Batı Afrika'da da ticari olarak yetiştirilmekte ve bu bölgede yer alan ülkelerin önemli bir ihraç ürününü oluşturmaktadır.

Kakao meyvesi kutulara doldurulur veya kapalı bir yere istiflenerek 5-6 gün süre ile fermantasyona bırakılır. Bu süre sonunda meyve sulanır ve kabuklar yumuşayarak iç kısımdan ayrılır. Daha sonra bakiye güneşte veya ticari kurutucular ile kurutulur. Tüm bu işlemler büyük üretim alanlarında gerçekleştirilir.

Daha sonra kurutulmuş ürün daha ileri işlemler için işleme merkezlerine gönderilir. Burada ürün rafine edilir, kavrulur ve kokulandırılır. Bu işlemlerin sonucunda tatlandırılmamış çikolata elde edilir. Bu ürün yüksek oranda yağ içerir ve tüketim için cazip değildir. 1828 yılında ilk olarak Hollanda'da Van Houten bu ürünün içindeki yağın büyük kısmının kakao yağı olarak sıkıştırılıp üründen ayrılabilceğini keşfetti. Bu kakaonun ticari olarak kullanılabilmesinin önünü açan çok önemli bir buluş oldu. Hollandalılar daha sonra yağı sıkarak almaya ilave olarak daha koyu renkli, kokusu daha güçlü ve suda daha iyi karışan toz şeklinde alkalize kakao denilen formu oluşturdular.

Kakao tozunun üretiminde tatlandırılmamış çikolata kalıpları içinde preslenir. Bu işlem esnasında kakao yağının büyük miktarının uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Sonuçta kalıplarda kakao yağı içermeyen kuru kakao tozu kalır. Çikolata kavrulmuş, alkalize edilmiş ve rafine edilmiş tanelerin şeker, kakao yağı veya süt ile karıştırılmasıyla yapılır. Karıştırma yöntemleri ve karıştırma oranları çikolatanın kalitesi ve fiyatını doğrudan etkileyen oldukça karmaşık süreçlerdir.

İlk çikolata fabrikası İngiltere'de 1728'de kurulmuştur. Bundan sonra çikolata üretiminin niteliği, çeşidi ve tüketimi giderek artmıştır. Çikolata çeşidine göre değişen konsantrasyonlarda kafein ve teobromin içerir. Bir ons (yaklaşık 28 gram) çikolata 75-150 mg arasında ve bir fincan sıcak çikolata veya sütlü çikolata yaklaşık 150-300 mg arasında total metilksantin (kafein ve teobromin) içerir (McKim, 2000).

Günümüzde kakao tarımı Güney Amerika'dan daha çok Batı Afrika'da yapılmaktadır. Endonezya ve Sri Lanka gibi ülkelerde de kakao ihracatı giderek artmaktadır.

### **Diğer Doğal Metilksantin Kaynakları**

Diğer doğal metilksantin kaynakları arasında Güney Amerika'da Amazon bölgesinde yetişen *Ilex paraguayensis* ve Kuzey Amerika'daki *cassina* bitkisi sayılabilir. *Ilex* çobanpüskülü ailesinden bir bitkidir ve % 1-2 kafein içerir. Çaya benzer içeceğine "maté" adı verilir ve Güney Amerika'da yaygın olarak kullanılır.

*Cassina* bir diğer çobanpüskülü türüdür ve *Ilex vomitoria* olarak da adlandırılır. Bundan elde edilen çaya "youpon cassina çayı" adı verilir. Bu çay eskiden Amerika Birleşik Devletleri'nin güneydoğusunda yaşayan yerliler tarafından yaygın olarak kullanılmıştır; günümüzde kullanılmamaktadır. Kullanıldığı dönemlerde soyluların içeceği olarak sadece yerli kabilelerin şefleri ve önde gelenleri tarafından tüketilmiştir. *Cassina* çayı normal çayın bulunmadığı ve pahalı olduğu Amerikan İç Savaşı ve 1. Dünya Savaşı dönemlerinde de kullanılmıştır.

*Guarana Paullaina cupana*'nın tohumlarından yapılan ve %2-6 arasında kafein içeren bir çeşit lapadır. *Paullaina cupana* Güney Amerika'nın Amazon, Orinoco ve Negro nehirleri boyunca yaygın olarak yetişir. Lapa stik, bar veya çeşitli heykel şekilleri verilerek güneş altında kurutulur. Kullanılacağı zaman ufalanarak toz haline getirilir ve suya karıştırılarak içilir. Tadı bitter çikolata gibi keskin ve buruk olduğundan genellikle sudaki çözeltisine şeker de karıştırılır.

Kola ağaçları da önemli kafein kaynakları arasındadır ve özellikle Nijerya'nın güney bölgelerinde yaygın olarak bulunur. Kola ağacının ceviz veya fındığa benzer sert kabuklu meyveleri yenilebilir niteliktedir. Kafein ve teobromin gibi metilksantinleri içerir. Kola ağaçları günümüzde tüm Batı Afrika boyunca yaygın şekilde yetiştirilmektedir ve buralarda kola yemişinin çiğnenmesi oldukça yaygın bir alış-

kanlıktır. Kola yemişi Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari olarak satılmaktadır ve Coca-Cola, Pepsi-Cola gibi ülkemizde de iyi bilinen ve tüketilen ürünlerin imalatında kullanılmaktadır. Bir teneke kutu kolalı içecek 330 ml'sinde yaklaşık 30-45 mg kafein içermektedir (McKim, 2000).

### **İlaç Veya Besin Takviyesi Olarak Metilksantin Kullanımı**

Kafein kolalı içeceklere ilave olarak lezzeti artırmak için küçük miktarlarda bazı fırınlanmış ürünlere, pastalara, çöreklerle, pudinglere, bazı süt tatlılarına ve şekerlere de gıda takviyesi olarak katılmaktadır.

Bunun dışında kafein soğuk algınlığı ve grip gibi hastalıkların semptomatik tedavisinde kullanılan birçok analjezik ve antipiretik ilacın içeriğinde bulunmaktadır. Kafein ayrıca teofilin ile birlikte solunum güçlüğü çeken bebeklerin ve astım hastalarının nefes açıcı ilaçlarının içinde de bulunur ve tedavi amacıyla kullanılır.

## **METİLSANTİNLERİN FARMAKOKİNETİĞİ**

### **Veriliş Yolları**

Kafein, teofilin ve teobromin gibi önemli metilksantinleri içeren ürünler oral yoldan rahatlıkla alınabilir. Bununla beraber, ilaç olarak kullanılmak üzere saflaştırılmış metilksantinler oral yoldan alındığında özellikle çocuklarda bazen bulantı ve gastrik irritasyona neden olabilirler. Kafein, teofilin ve teobromin gibi metilksantinler supositar formunda veya paranteral kullanım için enjektabl formlarda hazırlanabilir. Paranteral olarak intramüsküler veya intravenöz yoldan kullanılabilirler.

### **Absorpsiyon**

Metilksantinler bir miktar mideden ve daha fazla miktarda barsak duvarından hızlı bir şekilde absorbe olurlar. Midenin dolu olması ve boşalmasının gecikmesi metilksantin absorpsiyonunu yavaşlatır. Aç karna alındıklarında etkileri çok daha hızlı ortaya çıkar, ancak aynı oranda bulantı yapma ve gasrik irritasyon etkileri de aç karna alındıklarında daha şiddetlidir. Metilksantinler bazik karakterlidir; dolayısıyla midenin asidik ortamında çözünürken yüksek oranda iyonize olmaları ve yağda çözünmemeleri beklenir. Bununla beraber, yaklaşık olarak 0.5 gibi oldukça düşük bir pKa değerine sahiptirler. Bundan dolayı sindirim sisteminin pH'sında veya vücudun herhangi bir yerindeki pH'da iyonize olmazlar ve lipofilik özelliklerine bağlı olarak herhangi bir dokuda serbestçe dağılır ve çözünürler. Sonuç olarak metilksantinler yağda kolayca çözünürlerken suda zor çözünen özelliğe sahiptir.

Kahve, çay ve çikolatadaki kafein alkolit formunda alınır. Bununla beraber, tıbbi amaçlar için ilaçlarda kullanılan metilksantinler tuz formları şeklindedir ve çok daha hızlı bir şekilde absorbe edilirler. Teofilin ve metilendiamin karışımı olan aminofilin tedavide sık kullanılan metilksantin preparatlarından biridir. Metilendiamin bir metilksantin değildir ve terapötik olarak etkisiz bir maddedir. Preparata ilave edilmesinin nedeni teofilinin absorpsiyonunu artırmasıdır.



Kahve veya çayın içilmesi sonrası kafeinin tamamı sindirim sisteminde absorbe edilir. Alınan kafein kandaki doruk konsantrasyonuna ortalama 30-60 dakika içinde ulaşır. İçilen ürünün hacmi (dolayısı ile alınan kafeinin miktarı), midenin boş veya dolu olmasına ve kişinin bireysel sindirim özelliklerine bağlı olarak doruk konsantrasyon süresi 15-120 dakika arasında değişebilir. Öte yandan bireysel özelliklere bağlı olarak aynı miktarda kafein alan kişiler arasında pik kafein konsantrasyonu 6 misline kadar farklılıklar sergileyebilir (Dews, 1984). Kafein ve diğer metilksantinler karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğramazlar.

Kolalı içeceklerdeki kafein absorpsiyonu ve plazma doruk konsantrasyonuna erişim süresinin kahveden daha yavaş olduğu şeklindeki iddia ve düşünceler doğru değildir. Kolalı içeceklerdeki kafein absorpsiyon hızı ve plazma doruk konsantrasyonuna erişim süresi kahve ile aynıdır.

### **Dağılım**

Kafein kan-beyin engelinden ve plasentadan kolayca geçer. Kandaki kafeinin yaklaşık %10-30'u proteinlere bağlı olarak bulunur. Kafein tüm vücut sıvılarında değişik oranlarda dağılır ve bulunur. Emziren annelerde süte geçme özelliğine sahiptir (McKim, 2000).

### **Atılım**

İnsanlarda alınan kafeinin %2'den daha az bir kısmı idrarla değişmeden atılır. Kalan kısım ise karaciğerde sitokrom P450 enzim sisteminde en çok CYP1A2 enzimi tarafından çeşitli metabolitlerine dönüştürülerek yine idrarla vücuttan uzaklaştırılır. Kafeinin başlıca metabolitleri paraksantin, teobromin ve teofilindir. En çok paraksantine (%84) ve daha az miktarda teobromin (% 12) ve teofiline (%4) dönüşür. İnsanlardaki eliminasyon yarı ömrü 2.5-4.5 (ortalama 3.5) saat arasında değişir. Kafeinin eliminasyon yarı ömrü alınan doza bağlı olarak değişir. Alınan kafein miktarı arttıkça eliminasyon yarı ömrü uzar (Kaplan ve ark., 1997). Uzun yarılanma ömrüne rağmen kafein atılım organlarında sorun olmayan sağlıklı bireylerin vücudunda birikirmez. Ancak ciddi karaciğer sorunu olanlarda eliminasyon yarılanma ömrü uzar ve vücutta birikir (Verbeeck, 2008). Domuz ve maymunlarda kafeinin eliminasyon yarı ömrü 11-12 saat iken sıçanlarda bu süre 2 saattir (McKim, 2000).

CYP1A2 enzimini bloke eden kinolon grubu antibiyotikler kafeinin metabolizmasını yavaşlatarak etkinliğini ve toksisitesini artırır (Janknegt, 1990). Kafein metabolizması alkol tarafından yavaşlatılırken, brokoli tüketimi ile hızlandırılır. Sigara içenlerde de kafein eliminasyonu içmeyenlere göre iki misli daha hızlıdır (Parsons ve Neims, 1978; McKim, 2000). Kadınlarda kafein metabolizması hormon düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Menstrüel siklusun ovülasyondan sonraki lüteal fazında ovülasyon öncesi foliküler faza göre kafeinin eliminasyon yarı ömrü daha uzundur (McKim, 2000). Oral kontraseptif kullanan kadınlarda da eliminasyon yarı ömrü kullanmayanlara göre 2 misli daha uzundur (Callahan ve ark., 1983). Kafein eliminasyonun gebelik esnasında da yavaşladığı saptanmıştır (Neims ve ark., 1979).

Yeni doğanlar kafeini iyi metabolize edemezler. Anne sütü ile veya başka bir yolla yeni doğana geçen kafeinin % 85'i değişmeden idrara itrah edilir ve eliminasyon yarı ömrü 4 güne kadar uzar. Bebekteki kafein metabolizması ancak 7-9 ay civarında erişkinlerdeki gibi çalışmaya başlayabilir (Aldrich ve ark., 1979).

Kafeini en iyi metabolize eden memeli canlı insandır. Birçok deney hayvanı türü kafeini insan kadar iyi metabolize edemez. Bu nedenle deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda kafeinin türe özgü metabolizmasını ve atılım özelliklerini bilmek önem taşır. Bazı metabolitler insan olmayan türlerde toksik olabilir. İnsanlarda bile yeni doğan veya erişkinde kafein metabolizması yukarıda da söz edildiği gibi farklıdır. Yeni doğanlar kafeini çok daha yavaş metabolize etmelerinin yanı sıra erişkinlerde oluşmayan toksik metabolitler de oluştururlar (Aldrich ve ark., 1979).

## METİLSANTİNLERİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Başta kafein olmak üzere metilksantinlerin farmakolojik etkileri sadece beyin ve merkezi sinir sistemi ile sınırlı değildir. Periferde de birçok etkileri vardır. Bu nedenle farmakolojik etkileri periferde ve santral sinir sistemindeki etkileri olmak üzere ayrı başlıklar altında ele alınmıştır.

### Santral Sinir Sistemi Dışındaki Etkiler

Metilksantinler adrenal bezden adrenalın salıverilmesi ile sempatik stimülasyona neden olurlar. Kafeinin santral sinir sistemi dışındaki etkilerinin çoğu kas sistemi ile ilişkilidir. Kafein düz kaslarda gevşemeye eğilimi artırırken çizgili kasları kuvvetlendirir.

Metilksantinlerin düz kaslarda gevşeme yapıcı etkisi akciğerlerdeki bronşlarda genişleme sonucu hava akımına karşı direnci azaltır ve solumu kolaylaştırır. Teofilin bronşlarda genişletici etkisi en güçlü olan metilksantindir ve bu etkisi ile astım tedavisinde kullanılır. Metilksantinler çizgili kaslardaki güçlendirici etkileri nedeniyle yorgunluğa karşı çizgili kasların hassasiyetini azaltarak etkili olurlar. Bu etkiyi kasların bir nevi yakıt olarak kullandığı yağ asitlerini artırarak oluştururlar (Nehlig ve Debry, 1994).

Kafeinin vücudun çeşitli yerlerindeki kan akımı üzerine farklı etkileri vardır. Kafein beyindeki kan damarlarında büzülmeye neden olurken, istirahat halindeki vücutta genel olarak gevşeme yapar. Beyindeki kan akımının kısıtlanmasına bağlı olarak yüksek kan basıncının neden olduğu baş ağrılarının hafifletilmesine yardımcı olabilir. Bu özelliği nedeniyle kafein birçok baş ağrısı giderici müstahzarın içeriğinde yer alır.

Kafein yüksek dozlarında spinal kanalı stimüle eder ve spinal refleksleri artırır. Spinal refleksleri uyarandan daha yüksek dozlarında bazen ölümcül olabilen konvülsiyonlara neden olur. Yüksek dozda kafein medullada da stimülasyona neden olur ve solunumun hızını ve derinliğini artırır, dolayısı ile solunumu stimüle eder. Bu etki diğer metilksantinlerde de vardır ve metilksantinler bu özellikleri nedeniyle yeni doğan bebeklerdeki solunum problemlerinin giderilmesinde kullanılır.

### Metilksantinlerin sporcularda kullanımı ve doping ile ilişkisi

Kafein 6.5 mg/kg (yaklaşık olarak 70 kg'lık bir insanda 450 mg) dozunda atletik performansı artırır. Bununla beraber kas gücü gerektiren halter gibi veya kısa süreli aktivite içeren kısa mesafe koşuları ve fırlatma (gülle atma, cirit atma, disk atma vb.) gibi sporlarda olumlu bir etkisi yoktur. Kafein genellikle uzun performans gerektiren uzun mesafe koşuları (kros, maraton gibi), bisiklet ve uzun mesafeli kayak gibi sporlarda katkı sağlayıcı bir etkiye sahiptir (Nehlig ve ark., 1992). Bununla bera-

ber, bu etkinliklere kesin bir katkısı olduğunu iddia edebileceğimiz tutarlı sonuçlara sahip değiliz. Vücut yapısına veya kişisel farmakokinetik özelliklere bağlı tutarsız veriler söz konusudur. Öte yandan kafeinin kaslar tarafından enerji verici bir yakıt olarak kullanılan yağ asitlerinin kan düzeyini önemli ölçüde artırdığı iyi bilinmektedir ve bu etkisi uzun süreli kas performansı gerektiren durumlarda olumlu bir katkı sağlamaktadır. Yağ asitlerinin ortamda yüksek oranda bulunması asıl yakıtları olan glikojeni daha az kullanarak biriktirme olanağı sağlayacak ve dayanıklılık gerektiren durumlarda bu durum önemli bir performans artışı sağlayacaktır (Tarnopolsky, 1994).

Kafeinin bu etkilerine tolerans gelişir. Ayrıca, kafein kan düzeyleri ile yağ asitlerinin kanda maksimal düzeye çıkması arasındaki farka bağlı olarak yağ asitlerinin kullanımında bir gecikme de söz konusudur. Bu nedenle atletler kafeini genellikle yarışma başlamadan 4 gün önceden başlayarak sürekli olarak alırlar ve son tüketimlerini yarışmanın 3-4 saat öncesinde gerçekleştirirler (Nehlig ve Debry, 1994).

Kafeinin performansı artırıcı bu etkileri nedeniyle Uluslararası Olimpiyat Komitesi tarafından kontrol edilmesi gereken ilaçlar listesine alınmıştır. Kurallar gereği kafeinin yarışmacıların idrar örneklerinde 12 mg/L'nin üzerinde olmasına izin verilmemektedir (Tarnopolsky, 1994). İnsanlardaki metabolizmasının değişkenliği göz önüne alındığında bir seferde 8-9 mg/kg kafein tüketimi bu sınırın kolayca aşılmasına neden olabilir. Bu değer yaklaşık 70 kg ağırlığında bir atlet için 560-630 mg kafein veya 5.5-6.5 fincan kahve içmek anlamına gelir. Normal koşullarda herhangi bir insanın sosyal bir ortamda rahatlıkla tüketebileceği bu miktar bir yarışma öncesinde bir atlet tarafından tüketilmesi halinde doping anlamına gelir (Tarnopolsky, 1994). Kafein metabolizmasının kişiden kişiye değişebilmesi ve kafeinin kahve dışında çikolata, kek, çörek gibi çeşitli yiyeceklerden, kolalı birçok içeceğe ve enerji içeceklerine kadar geniş ve sık tüketilen bir yiyecek yelpazesinde bulunması ve birçok ağır kesici ilacın kafein içermesi sporcuların kafein konusunda çok dikkatli olmalarını gerektirmektedir. 1988 yılında Güney Kore'de gerçekleştirilen Seul Olimpiyatları'nda Avustralya pentatlon takımından bir atlet kafein limitini aştığı saptandığı için doping yaptığı gerekçesi ile yarışmalardan men edilmiştir.

### **Santral Etkiler**

Metilksantinlerin sinir sisteminde nöronal ileti üzerine etkileri ve beyin işlevleri ile ilişkili etki mekanizmaları iyi bilinmektedir. Kafein beyindeki etkilerini adenosin reseptörleri ile etkileşerek oluşturur. Adenosin santral sinir sisteminin GABA ve glisin gibi başka bir inhibitör nörotransmitteridir. Adenosin sinir sistemindeki etkilerini adenosin reseptörlerini uyararak oluşturur. Temel olarak üç adenosin reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar A1, A2 ve A3 reseptörleridir. A2 reseptörlerinin A2a ve A2b olmak üzere iki alt tipi vardır. Metilksantinler özellikle A1 ve A2a reseptörlerinin etkili blokörleridir (Fredholm, 1995).

Adenosin bir nöromodülatör olarak işlev görür ve presinaptik uçtan uyarıcı nitelikli birçok nörotransmitterin salıverilmesini inhibe eder. Beyindeki birçok nöronun spontan olarak ateşlenerek uyarılmalarını (firing) önler. Kafein başta olmak üzere metilksantinler adenosinin bu inhibe edici etkilerini bloke ederek nöronların kolayca uyarılmasına neden olur (Snyder, 1981; Nehlig ve ark., 1992; Fredholm, 1995).



Adenozin reseptörlerinin dopaminin postsinaptik etkileri ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. Bazı nöronlarda transkripsiyon faktörleri ve gen ekspresyonunun aktivitesinde rolü olduğu bilinen dopamin D2 reseptörlerinin aktivitesini artırır (Fredholm, 1995; Garrett ve Griffiths, 1997). Dopamin reseptörleri üzerine etkilerine ilave olarak kafein ve metilksantinlerin benzodiazepin reseptörlerini bloke edici etkileri de vardır; ancak bu etkileri normal dozların oldukça üzerinde ortaya çıkar ve yüksek dozlarda bile benzodiazepin reseptörlerinde ancak %20'lik bir blokaj sağlar. Benzodiazepin reseptörlerinde bloke edici etki yaklaşık olarak 10 fincanlık kahve tüketimi sonrasında ortaya çıkmaya başlar (Paul ve ark., 1980). Farklı metilksantinler arasında benzodiazepin reseptör blokajı bakımından bazı farklılıklar vardır (Snyder, 1984). Kafeinin yüksek dozlarında anksiyeteyi artırıcı etkileri benzodiazepin reseptör blokajı ile de ilişkili olabilir.

Kafein normal dozlarında sadece adrenal bezden değil beyinden de adrenalin ve diğer katekolaminlerin salıverilmesini artırır ve bu kafeinin stimülan etkilerine dolaylı olarak katkı sağlar. Bir seferde alınan 500 mg gibi yüksek dozlarda kafein akut stres reaksiyonuna benzer belirtilere neden olabilir. Bu dozlarda kortikosteroid ve beta endorfin düzeylerinde de artışa neden olduğu bilinmektedir (Spindel ve Wurtman, 1984). Bu etkilerin adenozin veya benzodiazepin reseptörleri ile ilişkisi net değildir.

Standart kaynaklar kafeinin entelektüel aktiviteyi ve zihinsel konsantrasyonu artırıcı etkilerini 100-200 mg'lık doz aralığında oluşturduğuna işaret etmektedir. Kafeinin bu ve bunun biraz üzerindeki dozlarında işığa duyarlılığı ve işitsel reaksiyon hızı ile araç kullanımı sırasında ve uçuş simülatörlerinde performansı artırdığı ileri sürülmüşse de bu bulguları destekleyemeyen başka çalışma sonuçları da yayımlanmıştır (Dews, 1984; Nehlig ve ark., 1992; McKim, 2000). Bu çelişkili sonuçların en büyük nedeni kafein etkilerinin bireysel duyarlılık, doz, alınma zamanı ve bilişsel işlevin niteliği gibi birçok faktörden etkilenebilmesidir.

### Uyku üzerine etkiler

Kafeinin uyku üzerine olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Bununla beraber, özellikle gündüz saatlerinde alınan kafein normal kullanılan dozlarında belirgin bir insomniaya neden olmaz. Kafeinin uyku üzerine etkileri uykunun başlangıç süresi ve total uyku süresi ile ilişkilidir. Doza bağlı olarak uykunun derinliğini de etkileyebilir.

Kafein uyanıklık süresini artırırken total uyku süresini azaltır. Bu konuyla ilişkili olarak gerçekleştirilen klinik bir araştırmada 300 mg dozunda kafeinin uykunun başlangıç süresi ve uyku süresi üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada kafeinin normalde 18 dakika civarında olan uykuya geçiş süresini 66 dakikaya kadar uzattığı ve ortalama 450 dakika olan total uyku süresini de 350 dakikaya indirdiği gözlenmiştir (Brenesova ve ark., 1975).

Kafein kullananlarda uykunun derinliği de azalmakta ve uyku sırasında dış uyaranlara karşı duyarlılık artmaktadır. Kafein etkisi altında basit sesli uyarılar bile uykudan uyanmayı kolaylaştırmaktadır. Bununla beraber bu tip etkiler bağımlılık derecesinde sürekli ve aşırı kahve tüketenler için söz konusu değildir. Bunun nedeni sürekli ve aşırı tüketenlerde kafeinin uyku üzerine etkilerine gelişen toleranstır. Dörtüyz mg'lık dozda kafein alan sürekli ve aşırı kahve tüketicilerinde uyku süresi normallere yakındır (Bonnet ve Arand, 1992).

Kafein pentobarbitalin uyku başlatıcı etkilerini de antagonize eder. Pentobarbitalin 100 mg'lık hipnotik dozu 250 mg kafein ile birlikte verildiğinde etkisi tamamen kaybolmaktadır (Forrest ve ark., 1972).

### **Subjektif etkiler**

Kafein verilmesi sonrası kendini daha iyi hissetme, uyanıklık, dikkat, enerji, belli bir görevi yapmaya motivasyon ve özgüvende artış gibi olumlu etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler genellikle 20-200 mg'lık doz aralığında ortaya çıkar. Daha yüksek dozlarda anksiyete, tremor ve sinirlilik gibi olumsuz etkiler ortaya çıkmaya başlar. Kafeinin motivasyon, enerji ve özgüveni artırıcı etkileri pozitif pekiştirici bir özelliği olduğunu da ortaya koymaktadır (Mumford ve ark., 1994; McKim, 2000).

Teobrominin 100 mg'lık dozu ile de benzer etkiler gözlenmiştir. Ancak teobrominin bu etkileri kafeine göre daha hafiftir ve dozun alınmasını izleyen 5-10 saat içinde kullananlarda baş ağrısı ve uyuşukluk gibi bazı istenmeyen etkiler gözlenmiştir (Mumford ve ark., 1994; McKim, 2000).

### **Deney Hayvanlarında Davranış Üzerine Etkiler**

#### **Koşullanmamış davranışlar**

Kafein farelerde açık alanda spontan lokomotor aktivite üzerine bifazik etkilere sahiptir. 20-40 mg/kg arası dozlarda lokomotor aktiviteyi artırırken 80 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda lokomotor aktivitede azalmaya neden olur (McKim, 2000; Çelik ve ark., 2006; Uzbay ve ark., 2007). Benzer dozlarda teofilin de lokomotor aktivitede artışa neden olur. Teofilinin lokomotor stimulan etkisi kafeine göre biraz daha yüksektir (McKim, 2000). Kafeinin uzun süreli kronik olarak uygulanması da spontan aktivitede zamanla azalmaya neden olur (Fredholm, 1995).

#### **Koşullanmış davranışlar**

Kafeinin operant koşullanmış davranışlar üzerine etkisi psikomotor stimulanlara çok benzemekle beraber tamamen aynı değildir. Benzerlik muhtemelen katekolamin salıverilmesinde ve özellikle dopamin aktivitesindeki artış ile ilişkili olabilir (McKim, 1980; Garrett ve Griffiths, 1997).

Deney hayvanlarında 30 mg/kg dozunda kafeinin elektrik şoku ile cezalandırıldığında baskılanan yiyecek pekiştirisine olan yanıtı artırdığı gösterilmiştir. Eğer bu gözlem doğru ise kafeinin bu tip koşullu davranışlar üzerine etkileri amfetaminden daha çok barbitürlara benzerlik göstermektedir. Bununla beraber bazı koşullanmış davranışlar üzerine etkileri amfetamin ile daha çok benzerlik gösterir. Genel olarak kafein deney hayvanlarında sakınma yanıtında artışa neden olur (McKim, 2000).

### **Ayırt Edici (Diskriminatif) Stimulus Özellikleri**

Sıçanlar iki pedallı bir sistemde 32 mg/kg kafeini serum fizyolojikten ayırt edebilecek şekilde eğitilebilirler. Sıçanlar kafein ile oluşturulan ayırt ediciliği kafeinin düşük dozları ile teofilinin yüksek dozlarına genelleyebilirken, nikotine karşı bir genelleme söz konusu değildir (Modrow ve ark., 1981).

Kafein insanlarda kokain ve amfetaminin düşük dozlarında gözlenene benzer bazı subjektif etkiler de oluşturur. Deney hayvanlarında kokainin düşük dozlarının ayırt edici etkisini artırır. Dopamin reseptör blokörleri ise düşük doz kafeinin ayırt edici etkisini bloke ederken yüksek doz kafeinin ayırt edici etkisini değiştirmez (Gerrett ve Griffiths, 1997).

Tedavi amaçlı bazı müstahzarlarda yer alan kafeinin efedrin ve fenilpropilamin gibi başka maddelerle kombinasyonunun 10 mg/kg'lık kokainin ayırt edici etkileri-ni taklit ettiği gösterilmiştir (Gauvin ve ark., 1989).

Kafeinin bu kendini duyumsatıcı (ayırt edici) etkileri insanlarda 1.8-178 mg gibi geniş bir doz aralığında bireysel değişkenlik gösterir. Teobrominin ayırt edici etkileri de 100-1000 mg arasında bireysel değişkenlik sergilemektedir (Mumford ve ark., 1994).

## METİLSANTİN (KAFEİN) BAĞIMLILIĞI

Başta kafein olmak üzere metilksantinlerin bağımlılık yaptığı geniş bilim çevrelerinde kabul edilen bir durumdur. Kafein bağımlılığı psikostümalan bağımlılığının bazı özelliklerini sergilemekle beraber kendine özgü özellikleri vardır.

### Tolerans Gelişimi

Kafeinin birçok etkisine tolerans geliştiği çok eskiden beri bilinmektedir. Kafeinin davranış üzerine etkilerine tolerans geliştiği sıçanlarda gösterilmiştir (Wayner ve ark., 1976). Kafeinin 150-300 mg gibi nispeten yüksek dozlarında gözlenen sinirlilik, gerginlik ve mide bozukluğu gibi bazı istenmeyen etkiler sürekli kahve içenlerde seyrek veya çok az kahve içenlere göre oldukça hafiftir (Goldstein ve ark., 1969). Bununla beraber, normal dozlarda tüketilen kafeinin farklı etkilerine tolerans gelişimi farklı hız ve sürelerde olabilir. Örneğin, kardiyovasküler etkiler 2-5 günlük bir sürede giderek hafiflerken, kafeinin indüklediği idrar artışı ve ürinasyon sıklığına tolerans gelişimi oldukça uzun sürer ve bu etkiye hiçbir zaman tam bir tolerans gelişmez.

Kafeinin 400 mg'ının neden olduğu uyku bozukluğu gelişen tolerans nedeniyle 7 gün içinde normale döner. 300 mg'lık dozda gözlenen subjektif etkilerine de 4 gün içinde tolerans gelişir. Spontan lokomotor aktiviteyi artırıcı ve konvulsiyonlara yatkınlığı artırıcı etkilere de kronik kullanım sırasında tolerans gelişmektedir (Evans ve Griffiths, 1992; McKim, 2000).

Kafein etkilerine tolerans gelişimi kronik kullananlarda bağımlılık geliştirme potansiyelinin önemli bir ögesini oluşturmaktadır. Kronik kafein tüketildiğinde beynin özgül bölgelerinde adenosin reseptörlerinin sayısında değişiklikler olduğu ve reseptör sayılarındaki bu değişikliklerin adenosin aracılı etkilerde bazı önemli değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Kafeinin neden olduğu adenosin reseptör değişikliklerinin kafeinin birçok etkisine gelişen tolerans ile yakın bir ilişkisi olabilir. Özellikle adenosin A2a reseptör alt tipi ile adenosin deaminaz enzim polimorfizminin kafeinin etkilerinde gözlenen bireysel farklılıklar ve özellikle EEG, anksiyete ve uyku ile ilişkili farklı etkilerinde rolü olduğu ortaya konmuştur (Alsene ve ark., 2003; Cornelis ve ark., 2007; Retey ve ark., 2007).



### **Yoksunluk Sendromu**

İnsanlarda kafein yoksunluğunu tanımlayan birçok olgu bildirimi yayınlanmıştır ve bunların tarihi 1833 yılına kadar gider (McKim, 2000). Kafein yoksunluğuna yönelik en sık rapor edilen semptom başağrısıdır. Buna ilave olarak uyuşukluk, enerji azlığı ve yorgunluk, iş motivasyonunda bozulma, özgüven ve kendini iyi hissetme duygusunda azalmanın yanı sıra sinirlilik, çabuk öfkelenme, bulantı, ekstremitelerde soğuk veya sıcak basmaları, kaslarda ağrı ve sertlik hissi gibi istenmeyen birçok etki kullanılış sıklığı, kullanılan doz ve kişinin bireysel özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkar (McKim, 2000).

Günde 600 mg gibi yüksek doz kafeinin 6-14 gün arasında kullanılması kafeine fiziksel bağımlılık gelişimi için yeterli bir süredir. Bağımlılık gelişenlerde yoksunluk semptomları 12-24 saat içinde ortaya çıkmaya başlar ve 20-48 saatte en şiddetli seviyesine ulaşır. Yoksunluk belirtileri 2 haftaya kadar devam edebilir (McKim, 2000).

Kafein bağımlılığı DSM-V ölçütleri içinde de tanımlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen ve JAMA'da yayınlanan bir çalışmanın sonuçları kafein bağımlılığının önemine işaret etmektedir. Bu çalışmada günlük 129-2548 mg arasında kafein kullanan bağımlıların %94'ünde kafein kesildiğinde şiddetli yoksunluk sendromu ortaya çıkmıştır ve %75'inde kafein dozlarının ciddi tolerans gelişimine paralel olarak normallerin oldukça üzerinde olduğu saptanmıştır (Strain ve ark., 1995).

### **Deney Hayvanlarında ve İnsanlarda Kafein Kendine Verme**

Deney hayvanlarında kafein çok güçlü bir pekiştirici değildir. Kafeinin bir pekiştirici özelliği ancak bazı kısıtlı özel durumlarda ortaya çıkabilir. Maymunlarda ve sıçanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda da kafeinin diğer psikostimülanlar kadar belirgin bir kendine verme davranışına neden olmadığı gösterilmiştir (Deneau ve ark., 1969; Vitello ve Woods, 1975). Bununla beraber, kendisi güçlü bir pekiştirici olmamakla beraber, kafeinin kokainin pekiştirici etkisini güçlendirdiği ve daha önceden kokain kendine verme testine alınan ve zaman içinde kokain kendine uygulama miktarı düşen deney hayvanlarında kokain öncesi kafein enjeksiyonun kokain kendine uygulamayı eski değerlerine döndürdüğü gözlenmiştir (Worley ve ark., 1994). Bu etkiler dopamin reseptör blokörleri ile bloke edilebilmektedir. Bütün bu gözlemler kafeinin kokain ve amfetamin gibi psikostimülanlar kadar kendine verme etkisi olmamasına rağmen bu maddelerin kendine verme etkilerini ve pozitif pekiştirici özelliklerini güçlü bir şekilde artırdığına işaret etmektedir.

İnsanlardaki kafein kendine verme ve kafein tercihinin yönelik çalışmalar kafeinin gerek içeceklerle alındığında gerekse farmasötik formlarda (kapsül ve tablet gibi) verildiğinde pekiştirici etkileri olduğunu göstermiştir (Griffiths ve Woodson, 1988; McKim, 2000). Yapılan çalışmalar kafein tercihinde kafeine bağlı fiziksel bağımlılık gelişmiş olmasının belirleyici olduğunu ve insanların kafein yoksunluğuna bağlı istenmeyen etkilerden sakınmak için kafein almayı tercih ettiğini ortaya koymuştur (Garrett ve Griffiths, 1998).

Hem insanlarda hem de deney hayvanlarında kafeinin pozitif pekiştirici etkisi bireyden bireye geniş bir varyasyon gösterir ve fiziksel bağımlılık gelişimine bağlı yoksunluk sendromunun ortaya çıkması gibi başka faktörlerden etkilenir. Kafeinin düşük dozları kadar yüksek dozları da pekiştirici özelliğe sahip değildir. Kafein

kendine uygulama hızı ve oranı 100 mg'ın üzerindeki dozlarda giderek azalır. Kafein 400-600 mg/kg'lık dozlarda pekiştirici etki oluşturmadığı gibi genellikle sakınma yanıtları ortaya çıkarır (McKim, 2000).

Kafeinin kendini tercih ettirici (ayırt ettirici) etkileri daha önce ayrıntılarını açıkladığımız davranışsal ekonomi bakımından incelendiğinde, kafein talebi izafi olarak inelastik özellik sergiler. Yani sadece kahve içen kişilerin kahve tüketimi fiyatındaki artışa bağlı olarak azalmazken, hem kahve hem de sigara kullanan kişilerde sigara fiyatındaki artış ile kişilerin hem sigara hem de kahve tüketimi azalır. Hem kahve hem de sigara içenlerde, sadece kahve fiyatı artarsa bu defa kahve tüketimi düşerken sigara tüketiminde bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Bickel ve ark., 1992). Bu veriler sigara içme davranışındaki değişikliklerin kahve tüketimi ile etkilenebileceğine, ancak sigara içenlerin kahve içse de içmese de sigara içmeyi sürdürdüğüne, sigara ve kahvenin birbirini tamamlayıcı özelliği olduğuna, ancak aradaki ilişkinin simetrik olmadığına işaret etmektedir.

## DÜNYADA METİLSANTİN İÇEREN ÜRÜN TÜKETİMİ

Kahve bağımlılık yapan maddeler içinde dünyada en çok ve yaygın kullanılanıdır. Satışı ve kullanımında herhangi bir kısıtlama olmaması tüketimini daha da artırmaktadır. Kahvenin diğer bir önemli ekonomik özelliği de dünyada petrolden sonra gelen en değerli ticari ürün olmasıdır. Dünyada en yüksek kafein tüketimi İskandinav ülkelerindedir. İskandinav ülkelerindeki kişi başı kahve tüketimi Amerika Birleşik Devletleri'ndekinin iki mislidir. Kanada'nın kahve tüketimi ise Birleşik Devletler'den biraz düşüktür. Bu ülkeler en çok kahve tüketilen ülkeler arasındadır. Irak, Sudan ve Japonya kahve tüketiminin en düşük olduğu ülkeler arasındadır. Çay sözü konusu olduğunda ise listenin ilk sırasını İrlanda ve Büyük Britanya almaktadır. İskandinav ülkelerini de kapsayan diğer Avrupa ülkeleri ise çay tüketiminde son sıralarda yer almaktadır (McKim, 2000).

Dünyada kahve tüketimi günlük kişi başına 70 mg civarındadır ve bunun %90'ı kahve ve çaya dayanır. Kuzey Amerika'da ise günlük kişi başına kahve tüketimi 200 mg'a kadar çıkmaktadır (Barone ve Roberts, 1984). Kafein tüketiminin yaklaşık olarak %16'sı kolalı içeceklerden ve %2'si çikolatadan kaynaklanmaktadır (Gilbert, 1984). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm metilksantin tüketimi kişi başı günlük 230 mg civarındadır ve bunun %84'ü kafein, %17'si teobromin ve %1'den azı teofilinden kaynaklanmaktadır (Hirsh, 1984).

Son zamanlarda giderek artış gösteren kafein içeren enerji içecekleri konusunda kesin yüzdeler verebilecek yeterli kaynak bulunmamaktadır.

## METİLSANTİNLERİN ZARARLI ETKİLERİ

### Metilksantin İntoksikasyonu

Kafeinin hem sıçanlarda hem de farelerdeki LD50 değeri intraperitoneal yoldan yaklaşık 250 mg/kg'dır. Ölüm genellikle konvulsiyonlarla birlikte gerçekleşir. Kronik

kafein verilmesi konvülsiyon eşiğini düşürür ve konvülsiyonlara yatkınlığı artırır. Kafein 185 mg/kg dozunda iki hafta süre ile kronik olarak verildiğinde sıçanlarda kendilerini yaralama veya zarar vermeye yönelik (kuyruğunu veya pençesini ısırarak yaralama gibi) davranışlar oluşur (McKim, 2000).

Kafeinin insanlardaki letal dozu oral yoldan 3-8 g arasındadır. Bu değer 30-80 fincan kahveye karşılık gelir. Ölüm genellikle konvülsiyonlar ve solunum kollapse ile olur (McKim, 2000). Aşırı dozda kafein kullanımına bağlı ölüm olguları bildirilmiştir (Syed, 1976). Yakın tarihlerde saf anhidroz kafeini 12 g dozunda almış bir ölüm olgusu rapor edilmiştir. Bu olgunun otopsi kanındaki kafein düzeyi 350 mg/L ölçülmüştür (Jabbar ve Hanly, 2013). Bu nedenle kafein şüphesi taşıyan intoksikasyon ve ölümlerde kafein kan konsantrasyonunun ölçülmesi önemlidir.

Günde 5-10 fincandan fazla kahve tüketimi duyarlı bireylerde kulaklarda aşırı çınlama, orta derecede delirium ve aşırı eksitasyon gibi belirtilerle karakterize duyuşal bozukluklara neden olabilir. Bu belirtiler anksiyete belirtilerine benzer ve ortaya çıkan sendrom “kafeinizm” olarak tanımlanır. Kafeinizm genellikle günlük 1000 mg’ın üzerindeki dozlarda sıklıkla rastlanan bir durumdur. Bu dozlarda kafein hipotalamustaki vücut ısı regülasyonu sistemini etkileyerek hafif bir ateş artışına da neden olur. Kafeinizmin diğer semptomları arasında yüzde kızarma, insomnia, sinirlilik, düzensiz kalp atışları ve iştah kaybı sayılabilir. Bu semptomlar ile anksiyete semptomları arasındaki en önemli fark anksiyete semptomlarının sedatifler ile kolayca geçmesine karşın, kafeinizm belirtilerinin sedatifler ile tedaviye yanıt vermemesidir. Tek tedavi yaklaşımı kafein almayı kesmek ve kişiyi dış uyaranlardan fazla etkilenmeyeceği sakin bir yerde istirahat almaktır (Greden, 1974).

Kafein anksiyete ve panik atak öyküsü olanlarda anksiyeteyi ve panik atakları da tetikleyebilir. Bununla beraber aşırı düzeyde tüketilmedikçe normal dozlarda alınan kafeinin anksiyete ve panik atak üzerine önemli bir etkisi yoktur (Caroll, 1998). Bu etkilere daha önce de belirttiğimiz gibi aşırı dozda alınan kafeinin benzodiazepin reseptörlerini bloke edici etkileri neden olabilir. Öte yandan aşırı kafein tüketimi benzodiazepinlerin anksiyete üzerine olan etkilerini azaltabilir (McKim, 2000). Aşırı kafein tüketimi klorpromazin gibi fenotiyazin türevi antipsikotiklerin de etkinliğini azaltmaktadır (Kulhanek ve ark., 1979).

## Üreme

Kafeinin yeteri kadar yüksek dozlarda kromozomlarda hasar oluşturduğu ve X ışını gibi zararlı etkenlerin kromozomlar üzerine olumsuz etkilerini artırdığı ileri sürülmüşse de bu iddiaları kesin olarak kanıtlayabilecek yeterli veri ortaya konmamıştır. Bununla beraber kafeinin fötüs üzerine zararlı etkilerini ortaya koyan bazı çarpıcı araştırma sonuçları yayımlanmıştır. Bilindiği gibi kafein plasenta yoluyla fötusa kolaylıkla geçebilmektedir. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada gebelik döneminde oral olarak alınan kafeinin düşük dozlarının bile hayvanların hem embriyonik hem de neonatal gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (Dunlop ve Court, 1981). İnsanları kapsayan başka bir çalışmada da gebelik döneminde sürekli olarak günde 3 fincan kahve içmenin düşük riskini orta derecede artırdığı ileri sürülmüştür (Dlugosz ve ark., 1996). Günlük tüketilen kafein miktarının 300 mg’ı aştığı durumlarda ise fetal gelişimin ciddi şekilde yavaşladığı ve düşük ağırlıklı doğumların



gerçekleştiği bildirilmiştir (Santos ve ark., 1998). Öte yandan sigara içenlerde kafein alınması halinde kafeinin sigara içimine bağlı düşük ağırlıklı doğumların sıklığı ve şiddetini artırdığı da gösterilmiştir (McKim, 1991). Gebelik döneminde günde 4 fincandan daha fazla kahve içiminin yenidoğanlarda ani ölüm sıklığını artırdığı ileri sürülmüştür (Ford ve ark., 1998). Gebelik döneminde kafein metabolizmasının yavaşlaması ve gebelerde kafein konsantrasyonlarının aynı miktarda kafein alan gebe olmayanlara göre çok daha yüksek düzeylere ulaşabilmesi, kafeinin plasentadan fötusa kolaylıkla geçebilmesi ve yenidoğanlarda kafein metabolizmasının çok yavaş olması gebelikte kafein alımının önemli bir risk oluşturmaya neden olmaktadır.

Metilksantinler emziren annelerde bebek için tehdit oluşturabilecek konsantrasyonlarda süte geçerler. Yukarıda da belirtildiği gibi yenidoğanlarda kafein metabolizması çok yavaştır. Çok düşük miktarlarda bile gerek kafein gerekse metabolitleri yenidoğanda birikerek toksik düzeylere erişebilmektedir.

Sonuç olarak gebelik ve emzirme dönemlerinde kafein tüketiminden ve kafein içeren içecek ve yiyeceklerden uzak durmakta yarar vardır.

### Kardiyovasküler Hastalıklar

Kafeinin kan basıncı üzerine etkileri ile ilişkili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda kafeinin kan basıncını artırdığı ileri sürülürken (Kaminsky ve ark., 1998), bazı çalışmalarda da kan basıncı üzerine herhangi bir anlamlı bir etkisi olmadığı (Hofer ve Battig, 1994) ileri sürülmüştür. Kan basıncını artırdığını ileri süren çalışmalarda da kan basıncında bireysel farklılıklar çok fazladır.

Kafeinin kalp hastalığı riski ile ilişkili epidemiyolojik incelemelerin sonuçları net bir ilişki ortaya koyamamaktadır. 1970'li yıllarda Boston'da gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmanın sonuçları günde 6 fincandan fazla kahve içmenin kalp hastalığı riskini 2 misli artırdığına işaret etse de izleyen başka çalışmalar bu iddiayı doğrulayacak veriler ortaya koyamamıştır. Burada en önemli etkenlerden biri çalışmalarda değerlendirilen denek sayıları olabilir. Seksenbeş bin kahve içicisinin değerlendirildiği bir çalışma kahve ile kalp hastalığı riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koyarken (Willett ve ark., 1996), 800 kahve içicisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise günde 5 fincandan fazla kahve içiminin kalp krizi riskini artırdığı ileri sürülmüştür (Palmer ve ark., 1995). Geniş ölçekli çalışmaların çoğu kadınlar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Kahvenin yapılış ve tüketiliş biçimi de etkisi üzerinde değişikliklere neden olabilmektedir. Kaynatılarak yapılmış kahve kolesterolü artırabilirken, filtre kahvenin kolesterol üzerine bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (McKim, 2000).

Buradaki önemli sorunlardan bir tanesi kişilerin sadece günlük tükettikleri kahve fincanı ile değerlendirilmesidir. Kandaki kafein düzeyi, kafein metabolizması ve kafeine duyarlılığın kişilere göre değişkenliği sonuçları etkileyebilecek önemli faktörlerdir ve bu çalışmalarda bu faktörler yeterince değerlendirilememiştir. Bu nedenle kafein ile kalp hastalıkları arasındaki ilişki hakkında net bir yaklaşıma sahip olunamamaktadır. Sonuç olarak kafeine duyarlı olanların, kalp hastalarının veya kardiyovasküler sorunları olanların aşırı kahve tüketiminden kaçınmaları uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

### Kanser

Laboratuar hayvanlarında kahve ile kanser arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar-  
da kesin bir kanıt ortaya konamamıştır. Kafeinin bazı kanserojen maddelerin DNA  
hasarına neden olucu etkilerini daha da artırdığına işaret ederken bazı çalışmalarda  
da tersine kafeinin kanser üzerine bazı olumlu etkileri olabileceğine yönelik veriler  
elde edilmiştir (McKim, 2000).

Kanser ile kafein arasındaki ilişkiyi değerlendiren epidemiyolojik çalışmalarda  
da kardiyovasküler sistem ile ilişkiyi araştıranlarda olduğu gibi kafeine bireysel  
duyarlılık ve kan kafein düzeyleri gibi önemli noktalar yeterince değerlendirileme-  
miştir. Kafein ile kanser arasında bir ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalardan  
elde edilen verilerdeki en önemli sorunlardan biri farklı düzeyde kahve tüketenler  
arasında risk bakımından bir farklılık bulunmamasıdır.

Kafeinin kanser ile ilişkisi daha çok kadınlardaki over kanserlerine ve pankreas  
kanseri odaklanmıştır. Kırk yıldan uzun süre kahve içen kadınlarda hiç içmeyen-  
lere göre over kanseri görülme riskinin 3-4 misli arttığı, yine uzun süre aşırı kahve  
tüketenlerde pankreas kanseri riski arttığı ileri sürülmüştür. Over kanserleri ile iliş-  
kili çalışmalarda yine kişilerin kafeine duyarlılığı ve kan kafein düzeyleri gibi önem-  
li konuların bulgulara yansımaları belirsizdir. Öte yandan pankreas kanseri ile ilişkili  
birçok çalışma birlikte değerlendirildiğinde daha çok sigara ile birlikte aşırı kahve  
tüketiminin pankreas kanseri riskini artırdığı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda elde  
edilen önemli bir gözlem sigaranın sadece kafein içeren kahve tüketicilerinde değil  
kafein içermeyen (decaffeinated coffee) kahveyi aşırı tüketenlerde de pankreas kanse-  
ri riskini artırdığının ortaya konmuş olmasıdır. Bu durumda pankreas kanseri ris-  
kindeki artışa kafeinden başka bir etkenin neden olabileceği ve kafeinin bu konuda  
sanıldığı gibi aksine bir sorun yaratmadığı düşünülebilir. Kafeinin böbrek, mesane,  
testis ve meme kanseri ile ilişkisi de kanıtlanamamıştır (McKim, 2000).

### Kemik Dansitesi

Menapoz dönemindeki kadınlarda kafein tüketiminin kemik dansitesi üzerine et-  
kileri ile ilişkili olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, menopoz döneminde günlük  
kalsiyum alımı düşük olan kadınlarda günde 2-3 fincan kahve tüketiminin kemik  
dansitesini azalttığı saptanmıştır (Haris ve Dawson, 1994). Menapoz döneminde aşırı  
kahve tüketiminden kaçınılması tavsiye edilmektedir.

## ENERJİ İÇECEKLERİ SORUNU

Enerji içeceklerinin satışa sunulması sanıldığından çok daha eskidir. Bu tür içecekler  
ilk olarak 1960'larda Avrupa ve Asya'da görülmeye başlamıştır. "Red Bull" isimli  
ürün 1987 yılında Tayland'da kullanılan bir enerji içeceğinin batı damak tadına uyur-  
lanması ile doğmuş ve Avustralya'da pazara sunulmuştur. Bu ve benzeri ürünler  
1994 yılında Almanya, 1997 yılında da aynı isimle Amerika Birleşik Devletleri'nde  
ve 2006 yılından itibaren de Japonya'da pazarlanmaya başlamıştır. Türkiye'de de  
Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığının Türk Gıda Kodeksinin 2006/47 nolu enerji  
içecekleri tebliği ile kafein miktarının 150 mg/L'den fazla olmaması, içeriğin etike-

tinde belirtilmesi, alkolle karıştırılmaması, 18 yaş altı ve çocuklarda, yaşlılar, diabetikler, yüksek tansiyonu olanlar, gebe ve emzikli kadınlar, metabolik hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği olanlar ile kafeine hassas kişiler tarafından kullanılmaması, ağır egzersiz sırasında ve sonrasında alınmaması şeklinde uyarılar olmak koşulu ile ülkemizdeki marketlerde de kolaylıkla ulaşılabilen bir üründür.

Bu ürünler özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde pazarlanmaya başlandığı 1997 yılından itibaren dünyada yaygın şekilde tüketilmeye başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde enerji içecekleri pazarı 2002 yılında yaklaşık olarak 100 milyon Amerikan Doları iken, bu rakam 2004 yılında 250 milyon dolara ulaşmış, 2006 yılında ise 600 milyon doları geçmiştir (Reissig ve ark., 2009). Ürünlerin ortak özelliği yüksek oranda kafein (80-141 mg / her kutu veya şişede) ile birlikte taurin gibi anksiyolitik etkileri olan aminoasit yapısında bazı ilave maddeleri içermesidir. Her ne kadar taurin ile indüklenen hepatik ensefalopati olabileceğine dair literatürde bilgi mevcut ise de enerji içeceklerinde yer alan taurinin kısa sürede toksik etkiler oluşturabileceğini kanıtlayan yeterli veri bulunmamaktadır (Bigard, 2010). Öte yandan, taurin anksiyeteye iyi gelmesinin yanında nöroprotektif, antidiyabetik, antihipertansif ve antiobezite etkileri olduğu bir takım bilimsel çalışmalarla ortaya konmuş bir üründür. Her ne kadar literatürde taurin ile yapılmış bu tip çalışmalar faydalı ve alınmasında sakınca olmayan bir bileşik olduğu izlenimini verse de, tek başına veya yüksek dozda kafein ile birlikte uzun süreli kullanımının etkileri ve tamamen tehlikesiz bir ürün olup olmadığı belirsizdir. Anksiyolitik etkisi ile sedatif hipnotiklerdeki benzer şekilde kaygı ve gerginliği azaltması yüksek dozda kafeinin stimülan etkileri ile birleştiğinde sürekli olarak kullanımını ya da başka bir ifade ile kötüye kullanımını teşvik edici de olabilir.

Enerji içeren ürünlerdeki kafein miktarları ve bunların diğer kolalı içecekler ile karşılaştırılması Tablo 14'de görülmektedir.

**Tablo 14. Bazı enerji içeceklerindeki kafein miktarlarının kolalı içeceklerle karşılaştırılması\***

| İsim       | Ambalaj hacmi (oz) | Kafein konsantrasyonu (mg/oz) | Total kafein (mg) |
|------------|--------------------|-------------------------------|-------------------|
| Red Bull   | 8.3                | 9.6                           | 80                |
| Monster    | 16                 | 10                            | 160               |
| Rockstar   | 16                 | 10                            | 160               |
| Coca Cola  | 12                 | 2.9                           | 34.5              |
| Pepsi Cola | 12                 | 3.2                           | 38                |

\* Reissig ve ark., 2009'dan alınmıştır. Oz= ounce, ons; Orijinal kaynakta ölçüler ons (oz) olarak verilmiştir. 1 oz yaklaşık olarak 28.5 ml'ye karşılık gelir.

Guarana (*Paullinia cupana*), sabun ağacıgiller (*Sapindaceae*) ailesinden küçük kırmızı renkte meyveleri olan ve oldukça yüksek dozda kafein içeren tropik bir bitki türüdür. Brezilya'nın Amazon bölgesinde yaşayanlar guarana tohumlarını çiğneyerek ya da toz hale getirilip suda eritip içerek enerji sağlarlar. Ayrıca günümüzde enerji içecekleri sektöründe kullanılmaktadır. Alman bitki bilimci Christian Franz Paullini tarafından keşfedildiği 1700'lerden bu yana Avrupalılar tarafından da bilinmektedir. Bitki latince adını da Paullini'den almaktadır. Taneleri oldukça yüksek miktarda kafe-



in içerir. Hatta dünyada bilinen en yüksek miktarda kafein içeren bitki olarak tanınlanmaktadır. Kafein içeren taneler kurutularak ve öğütülerek toz haline getirilir ve toz suda veya meyve suyunda çözündürülerek tüketilir. Acımsı bir tadı vardır. Kırmızı renkteki meyvesi, olgunlaştığında, tanesi gibi beyaz etlidir. Çeşitli formlarda gıda takviyesi veya içecek olarak pazarlanmaktadır (Gunja ve Brown, 2012) (Resim 38).



**Resim 38.** *Paullinia cupana* ve tanelerinden hazırlanan ürünler (Wikipedia).

Enerji içeceklerinde kafeine ilave olarak taurin ve guarana dışında glukoz metaboliti glukuronolakton, kola yemişi, çopanpüskülüğüiller familyasından bir bitki olan Paraguay çayı (*Yerba mate*), hücresel düzeyde mitokondriye uzun zincirli yağ asitlerini taşıyan L-karnitin, Ginko biloba, Ginseng, Meryemana dikenli (Milk thistle), B Vitaminleri kompleksi ve noradrenalin salıverilmesini kolaylaştıran 1,3-dimetilamilamin gibi bazıları tek başına dikkat ve zihin güçlendirici ve enerji artırıcı olarak pazarlanan başka katkılar da çeşitli miktar ve oranlarda eklenebilmektedir (Goldfarb ve ark., 2014). Bunların enerji içeceklerine katılmasının kognitif ve fiziksel aktiviteye olumlu yönde katkısı olduğuna işaret eden herhangi bir bilimsel veriye sahip değiliz. Bu tür katkılar sadece enerji içeceğinin pazarlamasını kolaylaştırmaktadır.

Yüksek kafein içeren enerji içecekleri 1990'lardan beri yaygın şekilde özellikle ergenler ve genç erişkinler tarafından kullanılmaya başlanmıştır. İlginç olarak 1990-2013 yılları arasında literatürde bunların kullanım sıklığı ve kullanım özelliklerini inceleyen yeterli yetkinlikte bilimsel çalışmalar yoktur. Enerji içeceklerindeki kafeine ve enerji içeceklerinin kullanım güvenliğine ilişkin ciddi bilimsel araştırma sonuçları 2013 yılından itibaren yayınlanmaya başlamıştır (Striley ve Khan, 2014). Araştırma sayısı ve bunların sonuçlarını içeren yayınlarda giderek artma gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde okula giden genç ve çocukların 1/3'ünün bu tarz ürünleri kullandığı ve ürün kullananlarda riskli davranışların daha sık gözlemlendiği iddia edilse de (Arria ve ark., 2014) bu çalışmalar bu ilişkiyi net bir şekilde ortaya koyabilecek dizayna sahip değildir. Yüksek dozda kafein kullanımı çocuklar ve ergenler açısından risk içerebilir ve bu riskin ciddi bilimsel çalışmalarla araştırılması gerekmektedir. Bu ürünlerdeki yüksek kafein konsantrasyonu ilk kez kullananlarda ve aşırı miktarlarda tüketenlerde insomnia (uyuyamama/uykusuzluk), ajitasyon, tremor, taşikardi (çarpıntı), kalpte ritim bozuklukları, göğüs ağrısı, vücudun çeşitli yerlerinde iğnelenme ve karıncalanma hissi (parestezi), solunum sıkıntısı, gastrointestinal bozukluklar ve baş ağrısı gibi sorunlara yol açabilir. Yatkın olanlarda epileptik nöbetlere (Iyaduari ve Chung, 2007; Gunja ve Brown, 2012; Chrysant ve

Chrysant, 2015), akut maniye (Machado-Vieria, ve ark., 2001) ve inmeye (Worrall ve ark., 2005) yol açabilir. Avustralya, İrlanda ve İsveç'te doğrudan enerji içeceklerine bağlanan ölüm olguları rapor edilmiştir (Ari Kapner, 2004).

Avustralya'da 2009 yılında, 28 yaşında bir gencin enerji içeceği sonrası kafeinin indüklediği koroner vazospazma bağlı olarak gelişen akut miyokard iskemisi ve kalp durması sonucu hayatını kaybettiği rapor edilmiştir (Berger ve Alford, 2009). Yakın tarihlerde gerçekleştirilen ve 1980-2013 yılları arasında literatüre geçmiş enerji içecekleri ile ilişkili kardiyovasküler problemlere işaret eden makaleleri analiz eden bir çalışmanın sonuçları da bu içeceklerin gerek tek başına gerekse alkol gibi başka maddelerle birlikte kullanılması ile kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili riskin arttığına işaret etmiştir. Gözlenen kardiyovasküler sorunların büyük çoğunluğu yüksek kafein miktarı ve alkol ile birlikte kullanım ile ilişkilidir (Goldfarb ve ark., 2014). Bu ve benzeri bilimsel literatüre dayalı veriler enerji içeceklerinin gençler için çok da sağlıklı olmadığına, hatta bunları özellikle başka maddeler ile birlikte kullanmanın ciddi bir riskli davranış olduğuna işaret etmektedir (Higgins ve ark., 2010; Gunja ve Brown, 2012; Howland ve Rohsenow, 2013). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) de bu içecekleri 2013 yılında yayınladığı bir rapor ile izlemeye almış ve serbestçe kullanımı konusunda uyarılarda bulunmuştur (Adverse Event Reports Allegedly Related to 5-Hour Energy, Monster and Rockstar. US Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofFoods/CFSAN/CFSANFOIAElectronicReadingRoom/UCM328270.pdf>) (Goldfarb ve ark., 2014). Parantez içinde okuyucu için linki verilen pdf formatındaki rapor ciddi uyarıları ve intoksikasyon olgularını kapsamaktadır.

Avustralya'da, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve İngiltere'de zehir kontrol merkezlerine enerji içecekleri ile ilişkili telefon başvurularında artışlar görülmektedir. Bunların bazıları kafein zehirlenmesi belirtileri sergilemektedir. Başvuruların büyük bir kısmı hastaneye yatırılmayı gerektirmiştir. Bunların bazılarında ciddi kalp problemlerinin yanısıra halüsinasyon, psikotik ataklar ve epilepsi nöbetleri gözlenmiştir (Gunja ve Brown, 2012). Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece 2007 yılında 5448 adet kafein aşırı dozuna bağlı zehirlenme olgusu kaydedilmiştir. Bunların büyük çoğunluğunu 19 yaşın altındakiler oluşturmaktadır. Ayrıca enerji içeceklerinin sağlıklı yaşama olumlu yönde herhangi bir katkı sağlamadığı, kronik olarak enerji içeceği tüketenlerde epilepsi, kalp-damar problemleri ve çeşitli davranış bozuklukları ortaya çıktığı rapor edilmektedir (Seifert ve ark., 2011). Bu nedenle başta Avrupa ülkeleri olmak üzere bazı ülkeler bunların özellikle çocuklara ve gençlere satışı konusunda kısıtlamalar getirmeye ve önlemler almaya başlamışlardır.

Enerji içecekleri ile ilişkili dikkate alınması gereken diğer bir husus alkollü içeceklerle birlikte (hatta alkollü içkilere karıştırılarak) kullanımlarının özellikle gençler arasında yaygın olması ve bu tür kullanımların daha ciddi sağlık sorunlarına yol açmasıdır. Daha önce ilgili bölümde altını çizdiğimiz gibi alkol kullanımı ile trafik kazaları ve şiddete dayalı adli olaylara karışma riski artmaktadır. Enerji içeceklerini alkole karıştırarak veya alkol ile birlikte kullananlarda tek başına alkol kullananlara göre adli olaylara karışma ve suç işleme riski daha da artmaktadır. Ayrıca bu tür kullanımlarda riskli cinsel aktivite ve alkolizme geçişin kolaylaşması da söz konusudur (Marczinski ve Fillmore, 2014; Peacock ve ark., 2014). Yüksek dozlarda kafein kullananlarda alkol dışında sigara kullanımı da söz konusudur. Alkol, sigara ve kafeine yatkınlığın ortak genetik faktörlerden etkilendiği ikiz çalışmaları ile ortaya konmuştur (Swan ve ark., 1996, 1997; Hettrema ve ark., 1999). Kafein bağımlılarının

da majör depresyon, genel anksiyete bozukluğu, panik ataklar, antisosyal davranış bozukluğu, kannabis ve kokain bağımlılığı da sık görülür (Kendler ve ark., 2006).

Hollanda'da Utrecht Üniversitesi Farmasötik Bilimler Enstitüsü'nden bir grup araştırmacı 2012 yılında yayınladıkları bir değerlendirme makalesinde, enerji içeceklerinin tek başına veya alkollü içeceklerle birlikte kullanıldığında çeşitli toksik etkilere sahip olduğu iddialarının direk bir kanıta dayalı olmadığını, bu içeceklerle görülen intoksikasyonların doğrudan kendilerinden kaynaklandığını ifade etmenin güç olduğunu iddia etmişlerdir (Verster ve ark., 2012). Literatürde buna benzer az sayıda başka makalelere ulaşmak da mümkündür. Katı bir istatistiksel yaklaşım ile mevcut olgular belli bir örneklem grubu için anlamlı bir sonuç ifade etmeyebilir, ancak insan ve toplum sağlığı söz konusu olduğunda istatistikçe anlamlılığı vurgulayan "p" değerinin kendisi bazen anlamsız olabilir. Kaldı ki "p" anlamlı veya anlamsız olduğu bazı özel durumlarda farklı yorumlanması gereken bir "klinik anlamlılık" da söz konusudur. Bu nedenledir ki, örneğin, antidepresanların gençlerde ve ergenlerde intihar riskini artırdığı çok kesin bir şekilde kanıtlanmasa da Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği ülkeleri antidepresan ilaç ambalajları üzerinde "kara kutu uyarısı" koymaktadır. Bu uygulama ülkemizde bulunmamaktadır. Toplum sağlığı söz konusu olduğunda "şüphe" bireyin sağlığı doğrultusunda yorumlanmalı, istatistik kullanarak kesin kanıtlar aramak yerine toplum sağlığı yararına gerekli uyarılar ve kısıtlamalar getirilmelidir. Hollanda'da yapılan çalışmada dikkat çekici başka bir husus da çalışmayı yayınlayan yazarlardan ikisinin enerji içeceği üreticisi Red Bull GmbH ile danışmanlık ve araştırma desteği ilişkisi bulunmasıdır. Enerji içeceklerinin çocuk ve ergenlerde zararlı toksik etkileri ve özellikle alkol ile birlikte kullanılmaları durumunda ciddi yaşamsal risk oluşturabileceğine işaret eden yeterli sayıda çalışma sonucuna sahibiz. Kesin kanıt için daha fazla çalışmaya ihtiyacımız olduğu doğrudur. Ancak, bu durum önlem almamızı ve konuya hassas yaklaşmamızı engellememelidir.

Enerji içecekleri ile ilişkili önemli sorunlardan biri reklamlarının serbestçe yapılıyor olmasıdır. Reklamlarda özellikle enerji, performans, dikkat, konsantrasyon ve dayanıklılığı artırdıkları ve metabolizmayı hızlandırdıkları vurgulanmaktadır (Reissig ve ark., 2009). Performans ve dayanıklılığın artışı yönündeki reklam özellikle yarışmalı spor yapan hırslı gençlerin ürüne ilgisini artırıcı bir etkidir. Metabolizmayı hızlandırıcı etkisi ise egzersizle birlikte hızlı kilo vermek isteyenler için cazip bir teklif oluşturmaktadır. Ağır egzersiz veya spor öncesi veya sonrasında kullanımın tehlikeli olduğu hem ilgili bakanlık raporu ve hem de bilimsel yayınlarla ortaya konmuştur. Üstelik ürün ambalajı üzerinde de bu konu uyarı olarak yer almaktadır. Bu durumda yapılan reklam uyarılarla çelişmektedir ve uygun olmayan bir kullanıma ortam yaratmaktadır. Ülkemizde enerji içeceklerinin reklamı maalesef rahatlıkla yapılabilir. Özellikle spor müsabakalarının naklen yayınları arasında yer alan çarpıcı reklamlar hem gençlerin kullanımını teşvik etmekte hem de kullanıcıya bu ürünlerin etkili bir performans artırıcı olduğu mesajını iletmektedir. Reklamlarda çocuk figürünün kullanılması ayrı bir sorundur. Bu ürünler spor kulüplerinin taraftarlarına özel, tuttıkları takımın simgesini içeren albenili ambalajlarda sunulmaktadır. Bu kuşkusuz ürün satışını artıran etkili bir pazarlama tekniğidir. Ancak etik ve yasal boyutu tartışmalıdır.

Ülkemizde özellikle spor esnasında veya sonrasında gençlerde görülen ani ölüm olgularında artışlar gözlenmektedir. Spor yapan veya dans partisi gibi bazı eğlencelerde yüksek performans sergilemek isteyen gençlerin enerji içeceklerini rahatça kullandıkları iyi bilinmektedir. Bu içeceklere herhangi bir markette rahatça ulaşma



olanağının bulunması, gerek televizyonda gerekse yazılı medyada bu ürünlerin rahatlıkla reklamlarının yapılması kullanımlarını daha çok teşvik etmekte ve zarar riskini artırmaktadır.



**Resim 39.** Türkiye’de de pazarlanan çeşitli enerji içecekleri (üst sol), futbol takımlarına özel ambalajda sunulan enerji içecekleri (üst sağ) ve internette rahatlıkla izlenebilen gençlere yönelik bir enerji içeceği reklamı (alt).

Kafeinin toksik doz sınırının ne kadar düşük olduğundan ve özellikle tolerans geliştirmemiş ilk kez kullananlar için ne kadar riskli bir ürün olduğundan daha önce söz etmiştik. Yüksek kafeinli enerji içecekleri özellikle spor sırasında veya sonrasında gençlerde ortaya çıkan ani ölümler sonrası zaman zaman gündeme gelse de buradaki olası katkıları üzerinde pek durulmamakta, bu ölümler genellikle genetik yatkınlığa, kötü beslenmeye veya buna bağlı kalp-damar hastalıklarının gençlerde de görülmeye başlanması gibi konular üzerinden değerlendirilerek geçiştirilmektedir. Kuşkusuz yatkınlıklar oldukça önemlidir, ancak enerji içeceklerinin burada tetikleyici bir çevresel faktör olma olasılığı da göz ardı edilmemelidir. Bu tür içeceklerinin gençlerdeki ani ölümlerle ilişkili olabileceği dikkate alınmadığı gibi bunların reklamlarının veya belli bir yaş grubunda kullanımlarının kısıtlanması veya satışlarının kontrol edilmesi gibi hususların pek de gündeme gelmemesi sıkıntılı bir durumdur. Kaldı ki ülkemiz dışında bu konu dikkate alınmaya başlamış ve rahatsız olmamız gerektiğine işaret eden veriler peş peşe literatürde görülmeye başlamıştır.

Her ne kadar reklamlar ve tanıtımlar bu ürünlerin mental ve fiziksel performansı artırdığını ileri sürüyorsa da, bilimsel değerlendirmeler aksi duruma işaret etmektedir. Yakın tarihlerde Kolombiya’da gerçekleştirilen çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçları 80 mg kafein ve 1000 mg taurin içeren, yaş ortalaması 20 olan enerji içeceği kullanıcılarında ne bilişsel (kognitif) ne de fiziksel aktivitenin kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde artmadığına işaret etmiştir (Kammerer ve ark., 2014). Öte yandan, bu

ürünler içerdikleri yüksek kafein ve bazı başka katkılarla gerçekten de uyanıklığı, konsantrasyonu ve performansı artırabilirler. Hatta bazı yatkın kişilerde normal kullanılan miktarlarında bile öforik ve manik bir duygu durumu oluşturabilirler. Bu durumun amfetamin ve kokain gibi stimülanlarla gözlenen aktivite artışından amaç bakımından hiçbir farkı yoktur. Kokain ve amfetamin kullanıcısının amacı ne ise bunları kullananların da amacı odur. Yani, daha uyanık, zinde ve aktif olmak ve çabuk yorulmamak. Amaç sporda performansı artırmak ise bunların kullanımı aslında “doping”dir. Bir yandan spor müsabakalarında grip ilaçlarının içindeki stimülan özellikteki efedrin gibi ürünlere doping kuralları uygulanırken, öte yanda spor ile enerji içeceklerinin bir araya gelmesi ve sporun enerji içecekleri tüketimini artırmak için bir araç olarak kullanılması ironik bir yanılsamaya ve bilinçsizliğe işaret etmektedir.

Ülkemizde özellikle futbol karşılaşmalarında stadyumlarda gözlenen şiddet herkesin tepkisini çekmekte, bunun yanlışlığı gerek medya gerekse yetkililer tarafından sık sık gündeme gelmektedir. Ancak hiç kimse taraftarların serbestçe kullandığı enerji içeceklerini dikkate almamaktadır. Holiganizm boyutlarına varan taraftar tepkilerinin ve sporda şiddetin altında madde kullanımı da vardır. Holiganizm özellikle alkollü içkiler ve uyarıcı kullanımı ile birlikte şiddete dayalı sportif bir illegal alt kültürdür. Bu kitabın yazarı bir futbol kulübümüzün şampiyonluk kutlamaları sırasında ve açık alanda gerçekleştirilen bazı rock konserlerinde enerji içeceklerinin katılımcılara ücretsiz ve sınırsız bir şekilde dağıtıldığına da bizzat şahit olmuştur. Bu faaliyetler promosyon amaçlı tanıtım kampanyaları çerçevesinde gerçekleşmektedir. Stadyumlarda ve sportif faaliyetlerde alkollü içki satılması ve dağıtılması yasaklanmıştır ve bununla ilişkili olumlu yönde bir toplumsal bilinç oluşturulmaya çalışılmaktadır. Konunun enerji içecekleri bağlamında da ele alınması ve bunların da kısıtlanması, hiç değilse sportif alanlardan uzaklaştırılması ve reklamlarının yapılmaması gerekir. Gençleri madde kullanımından uzak tutmamıza yardımcı olan en önemli ve yararlı faaliyet alanı olan spora bağımlılık yaptığı bilimsel verilerle kanıtlanmış kafeinin adı her ne olursa olsun, içindeki diğer yararlı (?) katkı maddeleri ne olursa olsun enerji içecekleri ile bulaştırılması ve bunun bir alt kültür yaratma olasılığı halk sağlığı, toplumsal güvenlik ve siyaset bakımından dikkate alınması gereken bir durumdur. Enerji içecekleri ile birlikte alkollü içkilerin sıklıkla birlikte kullanımı sadece ikisi arasındaki etkileşime bağlı duyarlı bireylerde ani ölümlere yol açan sağlık sorunları ile ilişkili değildir. Bu ikilinin bonzai ve başka ilave maddelere geçiş veya katılımı kolaylaştırması ve çoklu madde kullanımı riskini artırması da durumun vahametini artırmaktadır.

## UÇUCU SOLVENTLER VE UÇUCU SOLVENT BAĞIMLILIĞI

Genel anestezi olarak kullanılmadan önce nitröz oksid ve dietil eter koklanarak eğlence amaçlı kullanılıyordu. Bu iki solvent muhtemelen koklanarak kötüye kullanılan ilk maddelerdi. Bunu izleyerek uçucu solvent tipi bağımlılık koklanmak suretiyle kötüye kullanılan maddelerin çeşidi ve toplumda bir alt kültür olacak şekilde kullanım yaygınlığı artmıştır. Ülkemizde uçucu solvent tipi bağımlılık özellikle kim-sesiz sokak çocukları arasında kullanımı ile gündeme gelmiştir.

Uçucu nitelikli olan ve kötüye kullanılan veya kullanım potansiyeli olan ve dolayısıyla bağımlılık yapma riski olan maddelerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmış bir listesi Tablo 15’de görülmektedir.

**Tablo 15. Kötüye kullanılan uçucu maddelerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması\***

### Alifatik hidrokarbonlar

n-butan  
izobutan  
n-hekzan  
propan  
pentan

### Aromatik hidrokarbonlar

tolüen  
ksilen  
benzen  
naftalen  
paradiklorobenzen

### Esterler

etil asetat

### Ketonlar

aseton  
butanon  
metiletilketon  
metil-n-butilketon  
metilizobutilketon

### Halojenli hidrokarbonlar

kloroform  
halotan  
enfluran  
trikloretan  
tetrakloretilen  
diklorometan  
izofluran  
karbon tetraklorür  
diklorodiflorometan  
klorodiflorometan  
trikloroflorometan  
trikloetilen  
bromoklorodiflorometan

### Eterler

dietil eter

### Anestezi gazlar

nitröz oksid

### Nitritler

butil nitrit  
izobutyl nitrit  
amil nitrit

\*Brust, 2004’ten modifiye edilmiştir.



## TARİH VE EPİDEMİYOLOJİ

Dini ayinlerde coşku verici olarak kannabis ve ergot alkaloidi içeren halüsinojenlerin inhale edilmesi tarih öncesi dönemlere kadar uzanır. Antik Yunan dönemi kahinlerinin trans durumuna geçmek için tapınakların kalker zeminlerindeki çatlaklardan sızan metan, etan ve etilen gibi hidrokarbon gazları kokladığı bilinmektedir (Hale ve ark., 2003). Dietil eter 13. yüzyılda keşfedilmiş ve yine dini olmayan aktivitelerde trans durumuna geçmeyi kolaylaştırmak için koklanmak suretiyle kullanılmıştır. Onsekizinci yüzyılda, dietil eter İngiltere’de “Anodin” ismi ile tıbbi bir tonik olarak pazarlanıyordu. Anodin içilerek veya daha çok da koklanarak kullanılıyor, kısa süre içinde alkolden daha güçlü bir keyiflilik hali oluştuyordu. Alkolden daha ucuz olması ve etki süresinin daha kısa olup kullandıktan sonra alkole benzer bir artık etki yapmaması daha çok tercih edilmesine ve bu dönemlerde alkolden daha çok kullanılmasına yol açmıştır (Nagle, 1968). Dietil eter 19. yüzyılda İrlanda’da alkole alternatif olarak kullanılmış ve eğlenceli eter koklama partileri düzenlenmiştir. William Morton’un dietil eteri cerrahi anestezi amaçlı olarak kullanmaya başladığı 1846 yılına kadar Amerikan öğrencileri tarafından da eğlence amaçlı olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Dietil eter Amerika Birleşik Devletleri’nde 1920 ile 1933 yılları arasında uygulanan içki yasağı döneminde ve II. Dünya Savaşı sırasında alkol yerine içilmek suretiyle kullanılmıştır.

1776 yılında İngiliz Kimyacı Sir Joseph Priestley nitroz oksidi keşfetti. Daha sonra bir başka İngiliz kimyacı Sir Huphrey Davy tarafından sentezi gerçekleştirilmiştir. Sir Davy nitroz oksidin toksik etkilerine ve bağımlılık yapma özelliğine de ilk dikkat çeken kişi olmuştur. “Güldüren gaz” da denilen nitroz oksid Davy’nin arkadaşları tarafından eğlence amaçlı olarak kullanılmıştır. Bunların arasında ünlü şairler Samuel Taylor Coleridge ve Robert Southey ile ünlü sözlük bilimci Peter Roget de bulunmaktaydı. Nitroz oksid ya da güldüren gaz 19. yüzyılın ilk yarısı boyunca ve 1845 yılında Connecticut’lı diş hekimi Horace Wells genel anestezi amaçlı olarak kullanana kadar, Amerika’da yaygın şekilde koklanarak eğlence amaçlı kullanılmaya devam edilmiştir (Brust, 2004).



**Resim 40.** Sir Joseph Priestley (sol) ve Sir Huphrey Davy. Nitroz oksidin keşifçileri (Wikipedia org’dan alınmıştır).

Dietil eter gibi 1831 yılında keşfedilen ve hemen ardından eğlence amaçlı olarak koklanarak kullanılmaya başlanan kloroform da kolayca buharlaşabilen uçucu sıvı özellikli bir anesteziktir. Her ne kadar ani ölüme neden olması kullanılmasını bir miktar kısıtlasa da 19. yüzyılda kloroform bağımlılarının sayısı da azımsanmayacak düzeyde idi. Dietil eter ve nitroz okside göre kokusu daha hafif olduğundan farke dilmeksizin kullanım kolaylığı tercih edilmesine neden olmuştur. Dış hekimliğinde nitroz oksid ile ilk kez anestezi uygulayan kişi olan Horace Wells de kloroform bağımlısıydı ve hayatını kloroform nedeniyle kaybetti (Nagle, 1968).

Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren, uçucu sıvı kullanıcıları büyük ölçüde evlerde ve iş yerlerinde yapıştırıcı, çözücü (solvent) ve yakıt olarak kullanılan çeşitli uçucu özellikli maddelere yöneldiler. Bunların bir listesi Tablo 16'da görülmektedir.

**Tablo 16. Kötüye kullanılan uçucu özellikli ürünler ve içerikleri**

| Ürün                                                                                                                                                               | İçerik                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aerosoller (soğutucu spreylere, bulaşık deterjanları, saç spreylere, antitussifler, brokodilatörler, şampuanlar, deodoranlar, antiseptikler, güçlü ağrı kesiciler) | Florlu hidrokarbonlar, propan, izobutan                                                                                                                              |
| Kuru temizleme sıvıları, leke çıkarıcılar, mobilya parlaticıları, yağ çözücüler                                                                                    | Klorlu hidrokarbonlar, nafta (yakıt hidrokarbonları)                                                                                                                 |
| Yapıştırıcılar, dolgu maddeleri, lastik silgiler                                                                                                                   | Toluen, aseton, benzen, alifatik asetatlar, n-hekzan, sikloheksan, trikloretilen, ksilen, butil alkol, etanol, triortokrezil fosfat, metil etil keton, diklor etilen |
| Tırnak cilası gidericiler                                                                                                                                          | Aseton, alifatik asetatlar, benzen                                                                                                                                   |
| Çakmak gazı                                                                                                                                                        | Alifatik ve aromatik hidrokarbonlar                                                                                                                                  |
| Yangın söndürücüler                                                                                                                                                | Bromoklorodiflorometan                                                                                                                                               |
| Hatalı yazı düzeltici solventler                                                                                                                                   | Trikloretan, trikloretilen                                                                                                                                           |
| Doğal gaz                                                                                                                                                          | Metan, etan, propan, butan                                                                                                                                           |
| Gazlı kalemler                                                                                                                                                     | Toluen, ksilen                                                                                                                                                       |
| Naftalinli ürünler                                                                                                                                                 | Naftalen, paradiklorbenzen                                                                                                                                           |
| Tuvalet koku gidericileri                                                                                                                                          | Paradiklorobenzen                                                                                                                                                    |
| Boyalar, emaye, cila, cila ve boya incelticiler                                                                                                                    | Toluen, metilen klorid, alifatik asetatlar, benzen, etanol                                                                                                           |
| Petrol ürünleri                                                                                                                                                    | Butan, hekzan, pentan                                                                                                                                                |
| Oda spreylere                                                                                                                                                      | Amil, butil ve izobutil nitrit                                                                                                                                       |

Brust, 2004'den özetlenmiştir.

Çocuklar arasında yaygın bir şekilde yapıştırıcı koklama alışkanlığı ilk kez 1959 yılında bazı Batı Amerika şehirlerinde fark edilmiştir (Lenore ve ark., 1968). Bunu izleyen dönemde başka uçucu maddelerin de koklanmak suretiyle kötüye kullanıldığı ve bunun giderek yaygınlaştığı fark edilmiştir.

Okul çocuklarında inhalant kötüye kullanımı ile ilişkili bilimsel araştırmalara dayalı veriler genellikle batı dünyasına dayanmaktadır. Ülkemizde yapılmış ve yayımlanmış ciddi bilimsel araştırma sonuçlarına sahip değiliz. Yerli dergiler genellikle çok taranan uluslararası indekslerde yer almadığından, araştırma yaptığımız zaman karşımıza çoğunlukla batılı ülkelerin araştırma sonuçları çıkıyor.

1960'lı ve 70'li yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde uçucu solventlerin kötüye kullanımı 18-25 yaş arası gençlerde %17, 12-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde %10 olarak saptanmıştır. Dördüncü sınıfta okuyan okul çocuklarında inhalanları deneme veya el altında bulunan silgi vb. materyali sürekli koklama alışkanlığının %6 olduğu gözlenmiştir. Hatta 3 yaşında olup benzin koklama alışkanlığı olan vaka rapor edilmiştir (Eason, 1962; Press ve Done, 1967; Beuvais ve Oetting, 1988). Günümüz modern toplumlarında çocukluk ve erken ergenlik döneminde uçucu solventler ve bağımlılığının diğer bağımlılık tiplerinden daha sık görüldüğü ileri sürülmektedir. Ülkemizde de uçucu solvent tipi bağımlılık daha çok "tiner kötüye kullanımı ve bağımlılığı" şeklinde kimsesiz sokak çocukları arasında yaygındır.

Uçucu solvent tipi bağımlılık diğer bağımlılık tiplerine kadar tehlikeli ve öldürücüdür. 1989 yılında, İngiltere'de uçucu solvent kullanımına bağlı 113 ölüm vakası kaydedilmiştir. Bunların yarısı 16 yaş ve altı çocuklardır. Uçucu solventler olarak en sık kullanılan maddeler ise çakmak gazı gibi petrol ürünleri (%33), deodoran aerosoller (%21) ve yapıştırıcılardır (%21) (Johns, 1991). Benzer sonuçlar ve oranlar çeşitli Batı Avrupa ülkeleri, Macaristan, Kanada, Meksika, diğer Güney Amerika ülkeleri, Japonya, Güney Afrika, İsrail, Avustralya, Malezya, Singapur ve Nijerya'da da rapor edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde uçucu solvent kullanıcılarında erkeklerin kızlara 10 misli üstünlüğü vardır. Neredeyse her 10 uçucu solvent bağımlısının 9'u erkektir (Brust, 2004).

Amerika Birleşik Devletleri'nde üç grup uçucu solvent bağımlısı tanımlanmaktadır. Bunlardan birinci grubu uçucu solvent inhale eden erişkinler oluşturmaktadır. İkinci grupta uçucu solventle birlikte ilaç da kullanan (polidrug) ergenler ve üçüncü grupta çok daha genç solvent kullanıcıları yer almaktadır (Oetting ve ark., 1988). Çocuklar koklamak suretiyle bağımlılık yapan solventlerle tanıştıktan sonra çok defa bunu alışkanlık haline getirmeden sürdürmekten vaz geçmektedirler. Bununla beraber bir kısım çocuk koklama alışkanlığını sürdürmekte ve bağımlı hale gelmektedir. Erişkinler arasındaki bağımlılığın meslek ile yakından ilişkisi söz konusudur. Ayakkabı imalatçıları, matbaacılıkla uğraşanlar, marangozlar, benzin istasyonunda çalışanlar, otomobil ve bisiklet tamircileri, petrol ürünleri rafinerilerinde çalışanlar ve kimyasal ürün fabrikalarında çalışanlar ciddi risk altındadır. Zaten erişkin nüfus içindeki bağımlıların büyük çoğunluğunu bu iş gruplarından kişiler oluşturmaktadır. Uçucu solvent kullanımı subay ve ast subay altı askerler ve cezaevindeki mahkûm ve tutuklular arasında da yaygındır. Profesyonel sağlık çalışanlarından özellikle anestezi alanı ile ilişkili olan anestezist, anestezi teknisyeni ve hemşireler de risk altındadır ve bu grupta yer alan bağımlılar arasında uçucu solvent tipi bağımlılık görülme sıklığı



daha yüksektir. Genç koklayıcılar sadece yoksul kesimler ve evsiz ya da anne-baba eksikliği yaşayanlarla sınırlı değildir. Ancak bu kesimlerde genç ve çocuk bağımlı sayısı çok daha fazladır. Ayrıca yatılı okullarda da uçucu solvent koklanması ve bağımlılığı önemli bir sorun teşkil etmektedir (Brust, 2004). Askerlerin toplu yaşam alanı olan kışlalar, çocukların toplu yaşam alanı olan yatılı okullar ve yetiştirme yurtlarında yaşama, yoksul kesime ait olma, ev-aile ortamından uzak kalma ve mutsuz/başarısız olma gibi faktörler çocuklarda uçucu solvent koklama ve bağımlılığını teşvik etmektedir. Çocuklar tarafından koklanarak kötüye kullanılan benzin, yapıştırıcı, boya, tiner gibi boya incelticileri, çakmak gazı, aseton gibi tırnak cilası çıkarıcıları, sıvı yazı düzelticiler, gazlı kalemler, deodoranlar ve yangın söndürücüler hayatın her anına girmiş ve legal olarak kırtasiyelerden ve marketlerden temin edilebilecek ürünlerdir. Bunların koklanmaya başlanması ve koklamanın alışkanlığa dönüşecek şekilde sürdürülmesi uçucu solvent tipi bağımlılığa neden olmaktadır.

Koklanarak kötüye kullanılan maddeler 4 temel gruba ayrılabilir (Crider ve Rouse, 1988):

1. **Uçucu solventler:** Yapıştırıcılar, tiner gibi boya incelticileri ve benzin bu grupta incelenebilir.
2. **Aerosoller:** Saç, vücut ve oda spreyleri ve spreylere boyalar bu grupta yer almaktadır.
3. **Uçucu anestezi maddeleri:** Dietil eter ve nitroz oksid bu gruptadır.
4. **Uçucu nitritler.**

Amil nitrit (snapper/kapan), butil nitrit (popper/mısır patlatıcı) ve izobutil nitrit (pearls/inci) madde bağımlılığı alt kültürünün toplandığı disko ve bar gibi alanlarda kullanılan ve iyi tanınan popüler maddeler arasındadır. Amerika'da FDA'nın koyduğu kural ve kısıtlamalardan kaçmak için butil ve izobutil nitrit illegal ürünlerin pazarlandığı "head shops" adı verilen açık veya kapalı pazarlarda oda kokusu, sıvı tatlandırıcı veya sıvı tütsü olarak gerçek ismi ve özelliği kamufle edilerek kullanıcılara sunulmuştur. Cinsel hazzı artırdığı inancı ile özellikle homoseksüel popülasyonda "kick/tepik", "bullet/mermi", "locker room/sporcuların soyunma odası", "bang/bom (cinsel ilişkiye girme anlamı da vardır)" ve "climax/yüksek seviyeli orgazm" gibi isimlerle sıklıkla da alkol, marihuana ve sedatif hipnotik haplarla birlikte kötüye kullanılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1986 yılında öğrenciler arasında bu tip maddelerin kullanım sıklığının %9 olduğu saptanmıştı (Brust, 2004). Bu maddeler genellikle koklanarak kötüye kullanılırlar. Koklama işlemi doğrudan kaynağından yapılabileceği gibi (boş boya kutuları, atık konteynerleri, aseton şişesi vb.), sıvı bir beze emdirilerek ve bez bir poşete konarak poşetteki bezden buharlaşan madde de inhale edilebilir (Barnes, 1979). Bu tür kullanımın bağımlılar arasında yaygın olduğunu çevremizde de gözleyebiliriz. Koklama saatler boyunca devam edebilir ve çoğu kronik bağımlılar yıllarca günde yaklaşık olarak 0.5 litre solvent koklarlar. Nadir de olsa bazı bağımlılar solventi doğrudan içeceklerine karıştırarak da alabilirler. Bunun için en çok bira benzeri hafif içkiler kullanılır. Koka kola ile tırnak cilası temizleyicilerini karıştıran çocuklara da rastlanmıştır (Morton, 1987). Bu tip maddelerin damar yolu enjeksiyon yolu ile kullanımı ise oldukça nadirdir.

## **DENEY HAYVANLARI İLE ÇALIŞMALAR**

Kötüye kullanılan uçucu solventlerden aromatik hidrokarbon olan toluen ve halojenlenmiş hidrokarbon olan trikloreten ile deney hayvanlarında kapsamlı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanlarındaki akut etkileri etanol ve benzeri birçok sedatif ilaçlara benzer şekildedir. Bu maddeler deney hayvanlarında doza bağımlı bir şekilde sırasıyla lokomotor hiperaktivite, ataksi, sedasyon, koma, solunum depresyonu ve ölüme yol açarlar (Evans ve ark., 1991). Toluen ve ksilen farelerde pentilentetrazol ile uyarılan epileptik nöbetleri engellerken, sıçanlarda toluen elektrik şoku ile baskılanmış operant davranışı uyarır (Glowa ve Dews, 1987). Kemirgenlerde ve güvercinlerde toluen ve ksilen operant yanıtların hızını düşük dozlarda artırırken, doz artırıldıkça bu tip yanıtların hızı azalır (Wood ve Coleman, 1984; Hinman, 1987). Bu gözlemlere zıt olarak, trikloroetan gibi halojenli hidrokarbonlar ve metil-n-amilketon gibi ketonlar hem düşük hem de yüksek dozlarında operant yanıtların hızını azaltır (Evans ve ark., 1991).

Deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalar, uçucu solventlerin etkilerine tolerans gelişiminin türe ve kullanılan maddenin tipine göre değişkenlikler gösterdiğine işaret etmiştir. Toluenin birçok etkisine sıçanlarda tolerans geliştiği saptanırken, fare ve maymunlarda tolerans gelişimi saptanamamıştır (Moser ve Balster, 1981; Taylor ve Evans, 1985; Rees ve Wood, 1989). Trikloretenin etkilerine farelerde belirgin bir tolerans gelişmediği gözlenmiştir (Moser ve ark., 1985). Farelerde inhalasyon anestezikler ile etanol arasında çapraz tolerans bulunurken, diğer uçucu solventler ve etanol arasında farede böyle bir etki bulunmamaktadır (Evans ve ark., 1991). Benzer şekilde, her ne kadar farelerde etilen, dietil eter veya siklopropana maruziyeti izleyerek yoksunluk nöbetleri (epileptik ataklar) gelişse de ve kloroform barbitürat yoksunluk belirtilerini hafifletse de, toluen, trikloretilen veya başka uçucu hidrokarbonlara deney hayvanlarında fiziksel bağımlılık gelişimi saptanamamıştır (Evans, 1991).

Maymunlar kloroform, dietil eter, nitroz oksid ve toluen kendine vermeye (self administration) kolayca alışmaktadır (Yanagita ve ark., 1970; Wood ve ark., 1977). İlaç ayırt etme çalışmalarında, fareler barbitüratı salinden ayırt edebilmekte ve bunu halotan, trikloreten ve toluene genellemektedir (Rees ve ark., 1985; 1987). Yine farelerde etanol trikloretenin farmakolojik etkilerini güçlendirirken toksisite eşliğini düşürmektedir. Toluen ve trikloreten da etanol ve sedatiflerin etkilerini artırır (Woolverton ve Balster, 1981; Evans ve ark., 1991).

Anksiyete modeli olarak kullanılan yükseltilmiş artı labirent testinde toluen aynı bir benzodiazepin olan dizepam gibi doza bağlı bir şekilde anksiyolitik etki oluşturur. Trikloreten da benzer etkileri sadece lokomotor aktiviteyi stimüle ettiği dozlarında ortaya çıkarır (Bowen ve ark., 1996).

Diğer tüm kendine vermeyi artıran ilaçlar ve maddelerde olduğu gibi, toluen de deney hayvanlarında lokomotor stimülasyon yapar. Bu etkinin mezolimbik dopamin iletiminin artması ile ilişkili olması beklenir. Ancak yapılan çalışmalarda dopamin sisteminin rolü yanında NMDA inhibisyonu ve GABA stimülasyonunun da bu etkilere katkı sağladığına işaret eden kanıtlar elde edilmiştir (Cruz ve ark., 1998; Riegel ve French, 2002).

Deneyisel çalışmalarda uçucu madde bağımlılığının nörobiyolojik temeline ilişkin elde edilen veriler diğer bağımlılık tiplerine göre daha yetersizdir ve bu veriler üzerinden net bir yaklaşım ortaya koymak güçtür. Ancak yine de diğer bağımlılık tiplerinde olduğu gibi beyin ödül sistemi, VTA bölgesi ile dopamin, glutamat ve GABA gibi nö-

rotransmitter sistemleri uçucu solvent bağımlılığında kilit bir role sahip görünmektedir (Balster, 1998).

## AKUT ETKİLER

Hangi uçucu kullanılırsa kullanılsın, doza bağımlı olarak insanda ortaya çıkan akut farmakolojik etkiler alkol etkilerini andırır. Toksik olmayan dozlarda sırasıyla öfori, gevşeme, ataksi (doza bağımlı olarak artan kas koordinasyonunda ve dengede bozulma), diplopi ve konuşmada bozulma ortaya çıkar. Alkol etkisi altında olduğu gibi bu tip kullanıcılarda da kendine aşırı güven kaza riskini ve şiddete eğilim artmıştır. Aynı alkol kullanıcılarında olduğu gibi uçucu kullanıcılarında da suç işleme veya suç teşkil eden olaylara karışma olasılığı yüksektir. Uçucu etkisi altında duygusal küntlük veya duygusal boşluk söz konusudur ve kısa süreli bilinç kayıpları yaşanabilir. Doz artırıldıkça psikotik belirtiler ortaya çıkmaya başlar ve bu durum toksik psikoza kadar gider. Bu esnada ortada çıkan ruh hali ve halüsinasyonlar kendine zarar vermeye yol açabilir. Literatürde yapıştırıcı koklayan 18 yaşındaki bir gencin böyle bir etki altında kendi gözünü çıkardığı rapor edilmiştir (Jones, 1990). Görsel halüsinasyonlar hoş giden şeylerle ilişkili olabileceği gibi vahşi hayvanlar, hayaletler veya kanlı görüntüler gibi çok korkunç nesne veya olaylarla da ilişkili olabilir. İntoksikasyon sırasında halüsinasyonların varlığı uçucu solventleri alkol ve diğer sedatif hipnotiklerden ayırır (Morton, 1987). Alkol ve diğer sedatif-hipnotik madde kullanımında belirgin halüsinasyon ve psikoz tablosu ortaya çıkmaz. Doz yükseldikçe belirginleşen ataksiye toksik sınır geçilmeye başlandığında nistagmus, ağır konuşma bozukluğu ve uyuşukluk hali eşlik eder. Bu noktada epilepsi nöbetleri ortaya çıkabilir, epileptik nöbetlerle birlikte veya nöbet oluşmaksızın kişi komaya girebilir (Watson, 1984; Meadows ve Merghese, 1996).

Uçucu solventleri koklamak suretiyle kötüye kullananlarda delirium kullanılan maddenin kendi etkilerine, diğer maddelerle etkileşmelerine ve maddenin alınma yöntemiyle ilişkili hipoksiye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Eğer delirium, aşırı davranışsal bozukluklara yol açıyorsa klasik antipsikotikler gibi bir dopamin reseptör antagonisti ile kısa süreli tedavi yapılabilir. Benzodiazepin ve benzeri sedatif hipnotikler solunum depresyonu yapabileceklerinden kullanılmamalıdır (Dilbaz, 2012c).

Baş dönmesi, ciltte şiddetli kızarıklıklar, öksürük, sürekli hapsirik, salyada artma, bulantı ve kusma intoksikasyonla birlikte ortaya çıkan diğer belirtilerdir. Daha fazla uçucu alınmadığı takdirde bu belirtiler 15-30 dakikada ortadan kalkmaya başlar. Sürekli kullanıcılarda saatlerce devam eder (Meredith ve ark., 1989). Kullanımı izleyen ayık dönemde nadiren ortaya çıkan rahatsız edici bir baş ağrısı dışında artık etki gözlenmez. Ancak bazı kullanıcılarda madde etkisi altında oldukları döneme ait ciddi bir amnezi ortaya çıkabilir (Herzberg ve Wolkind, 1983; Cohen, 1984).

Akut kullanım esnasında kusmaya bağlı aspirasyon, maddenin bulunduğu materyale kafasını sokma nedeni ile havasız kalma, şiddete maruz kalma veya madde etkisi altında çeşitli kazalara karışma gibi nedenlerle ölüm sık karşılaşılan bir durumdur. İngiltere’de 1985’te gerçekleştirilen bir epidemiyolojik çalışmada uçucu etkisi altında ortaya çıkan ölümlerin %51’inin direk toksik etkiye, %21’inin nefes



kesilmesine (asfiksi), %18'inin kusmuğun aspirasyonuna ve %11'inin çeşitli travmalara bağlı olarak gerçekleştiği rapor edilmiştir (Anderson ve ark., 1985).

Trikloretan, florlu hidrokarbonlar, izobutan ve propan gibi freon içermeyen aerosoller hipoksi ve solunum güçlüğü ile birlikte ciddi kardiyak aritmilere de neden olurlar (Wason ve ark., 1986). Butan gibi soğuk gazların ağız içine direk olarak püskütülmesi larinksi stimüle ederek refleks olarak vagal stimülasyona ve ani kalp durmasına neden olabilir (Shepherd, 1989). Birçok uçucu inhalan miyokard kasılmasını deprese eder ve kalbin katekolaminlere duyarlılığını artırır. Literatürde 11 yaşındaki bir oğlan çocuğunda çakmak gazı (butan) koklanması sonrası ani ölüm (Siegel ve Wason, 1990), 16 yaşında bir oğlan çocuğunda toluen koklanması sonrası ciddi ventriküler fibrilasyon ve cinsel ilişki sırasında ölüm (Cunningham ve ark., 1987) ve 15 yaşında iki oğlan çocuğundan birinde trikloretan ve trikloretan içeriği olan yazı düzelticinin inhale edilmesi sonrası kalp ve solunum durması (Wodka ve Jeong, 1989) ve diğerinde bromodiklorodiflorometan içeren yangın söndürücünün inhale edilmesi sonrası kollaps ve ölüm (Heath, 1986) olguları yer almaktadır. Yapıştırıcı, boya ve benzin koklanmasına bağlı solunum durması olguları da rapor edilmiştir (Carol ve Abel, 1973; Chowdhury, 1977; Cronk ve ark., 1985).

Uçucu kötüye kullananlar dışarıdan gözlenebilen bazı belirtiler sergilerler. Eğer son birkaç saat içinde uçucu koklamışlarsa nefeslerinde bunun kokusu başkaları tarafından da fark edilebilir. Plastik torbalar içinde uçucu koklayanların burun ve ağız çevrelerinde tipik kızarıklıklar görülür (Morton, 1987). Benzin hariç, çoğu uçucu solvent maruziyeti izleyen 10 saat içinde kanda gaz kromatografisi yöntemi ile saptanabilir. Toluene, ksilen, trikloretan, trikloretan ve tetrakloroetilenin idrardaki metabolitleri de aynı yöntem ile saptanabilir. Kütle spektrofotometresi yöntemi ile nefes analizi de yapılabilir (Broussard, 2000). Bununla beraber, bu testlerde madde tespiti yapabilmek her zaman mümkün olmayabilir. Son maruziyeti izleyen erken dönemlerde bu testlerde pozitif sonuç alma olasılığı daha kuvvetlidir. Uçucuları kan veya idrarda tayin etmek 24 saat sonrasında oldukça zorlaşır.

İntoksikasyon belirtileri ve süresi oldukça kısadır. Madde kandan süratle elimine olurken belirtiler de hızla hafifler. Eğer kalp-solunum sistemi ile ilişkili bir sorun gözlenmiyorsa çok defa tıbbi müdahale gereksizdir. Bununla beraber, kalp veya solunum sistemi ile ilişkili belirtiler yukarıda da belirtildiği gibi çok defa hayatı tehdit eder boyuttadır ve ani ölüme yol açabilir. Öte yandan, madde kullanıldıktan ve kandan tamamen uzaklaştıktan saatler sonra da ciddi kardiyak etkiler aniden ortaya çıkabilir.

Deney hayvanlarının aksine, insan kullanıcılar da akut etkilere tolerans gelişir. Ani olarak kullanımın kesilmesi etanol yoksunluk sendromuna benzer bir tablo oluşturur. Yoksunluk belirtileri arasında bazen delirium, halüsinasyonlar ve şiddetli epileptik nöbetler de yer alabilir. Bu nedenle uçucu solventlere insanlarda şiddetli fiziksel bağımlılık geliştiği kabul edilir (Press ve Done, 1967; Brust, 2004).

## **UÇUCU SOLVENT KULLANANLARDA GÖZLENEN TIBBİ VE NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR**

### **Sistemik Organ Hasarı**

Çeşitli uçucu maddeler niteliklerine ve kullanan kişinin hassasiyetine göre önemli organlarda ciddi hasarlara yol açabilirler. Trikloretan içeren ayakkabı parlatici

solventi koklayan 24 yaşında bir erkekte öldürücü kalp yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (Mee ve Wright, 1980). Benzen koklayanlarda gerçekleştirilen otopsilerde ağır pulmoner hemoraji ve serebral ödem gözlenmiştir (Winck ve Collom, 1980). Benzen ve klorlu hidrokarbonları koklayarak kötüye kullananlarda böbrek, karaciğer ve kemik iliği hasarları ortaya çıkmaktadır (Baerg ve Kimberg, 1970; Marjot ve McLeod, 1989). Toluen kullanıcılarında ciddi diyabetik ketoasidozla birlikte gözlenen metabolik asidoz ortaya çıkabilmektedir (Brown ve ark., 1991). Karbon tetraklorür öldürücü böbrek, karaciğer ve kalp hasarlarına yol açtığından gündelik kullanılan ürünlerden çıkarılmış olmakla beraber, endüstride halen bazı alanlarda kullanılmaktadır.

Yapıştırıcı koklama alışkanlığı olanlarda öldürücü aplastik anemi görülebilir (Powars, 1965). Yine yapıştırıcı ve çeşitli başka solventleri koklayanlarda amfizem ve pulmoner hipertansiyon oluşabildiği bildirilmiştir (Schikler, 1984). Çeşitli temizleme tozlarını koklayan bir erkek bağımlıda da geri dönüşümlü pulmoner yetmezlik ve kor pulmonare ortaya çıkmıştır (Rafferty, 1980).

### Nöropsikiyatrik Hasar

Yapılan birçok araştırmada uçucu solventleri gerek meslek icabı istemsiz olarak so-luyanlarda gerekse bunları kötüye kullanan bağımlılarda beyinde EEG ve tomografi ile de gözlenebilen davranışsal ve kognitif bozukluklar ortaya çıktığı gösterilmiştir. Öte yandan uçucu solvent bağımlılığı daha çok sokak çocukları denilen ailesi ve evi olmayan ya da aile denetimi dışında kalan çocuk ve ergenlerde görülmektedir. Bun-ların yaşadıkları kendilerini sokağa ve sahipsizliğe iten travmatik süreçler de (cinsel istismar, şiddet, ebebebeyinlerden birinin veya ikisinin problemlili olması gibi) başlı başına nöropsikiyatrik hasarlara yol açabilir veya madde kullanımı bu tip hasarları daha da derinleştirebilir. Dolayısı ile sadece uçucu solvent tipi bağımlılıhta değil bir-çok başka bağımlılık türlerinde de gözlenen çocukluk çağı travmaları gibi travmatik süreçlere bağlı nöropsikiyatrik hasarlar maddeye başlama ve madde kullanımını sürdürmeye katkı sağlayabilir. Öte yandan kronik madde kullanımı bu nöropsiki-yatrik hasarları daha da derinleştirebilir. Kullanım sıklığı, süresi ve kullanıcının du-yarlılığına göre değişen şiddette bu hasarlar bazı kullanıcılarda daha çabuk ve bazı nörodejeneratif hastalıkları taklit eden belirtiler ile birlikte ortaya çıkabilir.

### Toluen

Uzun süreli toluen koklayanlarda kalıcı ensefalopati ve serebellar ataksi gelişmek-tedir. Sprey boya koklayarak veya başka yollarla toluen koklayarak toluen zehirlen-mesi belirtileri gösteren toluen kötüye kullanıcılarında miyopatik zayıflık ile birlikte gözlenen hipokalemi, hipofosfatemi ve kalpte ritim bozuklukları, bulantı, kusma, karın ağısı ve kan kusma gibi gastrointestinal sorunlar, şiddetli nöropsikiyatrik send-rom ve sıklıkla renal tübüler asidoz gözlenmiştir (Streicher ve ark., 1974; Taher ve ark., 1974). Kronik toluen koklayanların manyetik rezonans (MR) görüntülerinde hem beyaz hem de gri cevher kayıpları ile birlikte seyreden difüz serebral, serebel-lar ve beyin sapı artofileri gözlenmiştir. Bu kişilerde talamus ve bazal ganglionlarda sinyal iletiminde azalma saptanmıştır (Rosenberg ve ark., 1988; Filley ve ark., 1990; Caldemayer ve ark., 1993; Yamanouchi ve ark., 1997).

Toluen kötüye kullananların otopsi raporlarında dejeneratif serebral ve serebellar atrofi, gliosis ve adrenolökodistrikiye benzer şekilde çok uzun zincirli yağ asitlerinde artış olduğu bildirilmiştir (Escobar ve Aruffo, 1980; Kornfeld ve ark., 1994).

Bir meslek olarak boyacılık yapan ve uzun yıllar boyunca istemsiz olarak fazla miktarda boya koklamak zorunda kalan insanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, bazı kognitif anomaliteler saptanmakla birlikte bilgisayarlı tomografi (CT) incelemeleri küçük miktarlarda beyin atrofi geliştiğini, ancak kontrollerle mukayese edildiğinde beyin kan akımında ciddi ve anlamlı azalmaların olduğu ortaya konmuştur (Arlie-Soborg ve ark., 1982). Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında da uzun süre toluene maruz kalma ile N100 ve P300 potansiyellerin amplitüdünde anlamlı ölçüde azalmalar olduğu gösterilmiştir (Morrow ve ark., 1992).

Toluen kötüye kullananlarda sıklıkla geri dönüşümsüz biçimde optik atrofi de gelişir (Keane, 1978).

### **Karbon tetraklorür**

Toluen ile uzun süreli veya yüksek dozlarda maruziyet sonrası görülebilecek deliryum, serebellar ataksi, epileptik nöbetler ve koma gibi belirtiler karbon tetraklorüre kısa süreli bir maruziyet sonrasında bile görülebilir. Bu maddeye bir süre maruz kalanlarda sıklıkla sarılık, renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği ve başka merkezi sinir sistemi semptomları ortaya çıkar. Otopsilerde Pukinje hücrelerinde kayıplar ile özellikle serebellumda perivenöz kanamalar gözlenmiştir (Cohen, 1957; Luse ve Wood, 1967; Johnson ve ark., 1983).

### **Benzin ve benzeri petrol ürünleri**

Alifatik ve toluen de dahil olmak üzere aromatik hidrokarbonlar içeren benzin, koklanarak kötüye kullanımı kronik koklayıcılarda zaman içinde ensefalopatiye neden olur. Kurşun tetraetil, benzinin oktan sayısını ayarlamak için kullanılan oldukça zehirli bir kimyasaldır. Kurşun tetraetil katkılı benzin koklayanlarda kurşun ensefalopatisi görülme sıklığı daha yüksektir (Coulehan ve ark., 1983; Tenenbein, 1997; Cairney ve ark., 2002).

Kandaki kurşun seviyesi 104 µg/dL olarak ölçülen 27 yaşındaki bir benzin koklayıcısında jeneralize myoklonus, ajitasyon, halüsinasyonlar ve eritrositlerde bozukluklar ile karakterize bir tablo rapor edilmiştir (Hansen ve Sharp, 1978).

### **n-Hekzan**

Çeşitli yapıştırıcıları ve oje, çeşitli boyalar vb. malzemeleri inceltmek üzere kullanılan tineri koklayarak kronik bir şekilde kötüye kullananlarda zaman içinde periferik nöropati ortaya çıkar. Bunun sonucu olarak ayaklarda şiddetli karıncalanma hissi (parestezi), giderek artan güçsüzlük ve atrofi oluşur. Bu durum başladıktan sonra birkaç hafta içinde ayaklarda ve bazen de kollarda tam bir felç durumuna (quadripleji) dönüşebilir. Bu tip kullanıcılarda periferik nöropatilerin yanı sıra kranial nöropatilerin görülme sıklığı da yüksektir (Gonzales ve Dowley, 1972; Goto ve ark., 1974; Procop ve ark., 1974; Lolin, 1989). Bu tip bağımlılarda sinir iletim hızının düştüğü, fokal (odaksal) iletinin ise tamamen bloke olduğu rapor edilmiştir (Pastore ve ark.,



2002). Sinir biyopsisi nöroflamentlerin gerilmesi sonucu aksonların segmental olarak genişlediğini ve sekonder olarak demiyelinizasyon oluştuğunu göstermektedir. Bu veriler periferik sinirler dışında doğrudan santral sinir sisteminde de önemli hasarlar oluştuğuna işaret etmektedir. Bununla beraber, periferik belirtilerin bunların önüne geçmesi ve daha kolay saptanması nedeniyle bu belirtilerin ilk aşamada dikkate değer bir biçimde ele alınmadığı veya ortaya koyulamadığı düşünülebilir (Brust, 2004). Bütün bu patolojilerin yegane sorumlusu n-hekzandır. Metil-n-butil ketonun da metaboliti olan n-hekzan metaboliti 2,5-hekzan-dion endüstride çalışanlarda bir meslek hastalığı olarak ortaya çıkan periferik nöropatinin sorumluları arasındadır (Mendell ve ark., 1974). Hem n-hekzan hem de 2,5-hekzan-dionun deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda periferik ve santral sinirlerde önemli ölçüde dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (Spencer ve Schaumburg, 1975; Schaumburg ve Spencer, 1976). N-hekzan muhtemelen petrol koklayıcılarında veya kronik olarak petrol inhale edenlerde görülen periferik nöropatiden de sorumludur (Tenenbein ve ark., 1984).

Yapıştırıcılara ilave edilen n-hekzan, metil etil keton gibi katkıların bunları içeren yapıştırıcıları koklayanlarda nöronal hasar yaptığı ve periferik nöropatiye neden olduğu yukarıda örneklenenler dışında birçok başka çalışmada da tartışmaya yer bırakmayacak şekilde gösterilmiştir.

İlginç olarak n-hekzan ve metabolitine uzun süreli maruz kalan yaşlı olmayan bir kadında Parkinson hastalığı belirtileri gözlenmiş ve rapor edilmiştir (Pezzoli ve ark., 1989). Gerek n-hekzan gerekse metaboliti 2,5-hekzan-dionun deney hayvanlarında striatal dopamin düzeylerini düşürerek Parkinson benzeri etkiler ortaya çıkardığı da gösterilmiştir (Pezzoli ve ark., 1990). Parkinson hastalığına başta 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ve rotenon başta olmak üzere birçok çevresel kimyasal toksin neden olmaktadır. Uçucu solventlerden n-hekzan ve metabolitinin Parkinson benzeri etkileri ilginçtir. Her ne kadar literatürde daha fazla destekleyici veri olmasa da bunların kronik kullanımının yaptığı santral dejenerasyon Parkinson ve benzeri hastalıklara yatkınlığı olanlarda ortaya çıkarıcı bir etken olabilir.

### **Trikloetilen**

Kuru temizleme malzemelerinin içinde yer alan trikloetilen trigeminal nevralkjiye neden olur (Mitchell ve Parsons-Smith, 1969; Lolin, 1989). On iki yaşında bir yapıştırıcı koklayıcısında yoğun hemiparezi görülmüş ve bunun üzerine yapılan serebral anjiyografi orta serebral arterde yoğun bir oklüzyona (tikanma) işaret etmiştir. Bunun nedeni trikloetilenin katekolaminlerle ilişkili damar yataklarında lokalize reseptörlerde oluşturduğu duyarlılaşmaya bağlı şiddetli vazospazmdır (Parker ve ark., 1984).

Radyoizotop kullanılarak beyin taraması yapılan, toluen koklama sonrası status epileptikus gelişen bir başka olguda beyinde çeşitli infarkt alanları saptanmıştır (Lamont ve Adams, 1982). Akut etkileri ile serebral damarlarda vazodilatasyon yaparken, kronik olarak kötüye kullanılmaları durumunda serebral kan akımında belirgin düşüşe neden olurlar (Mathew ve Wilson, 1991).

### **Nitritler**

Bu tip maddeleri koklayanlarda öforik haz çabuk başlar ancak saniyelerle dakikalar arasında sona erer. Bu nedenle kullanıcılar daha önce de belirtildiği gibi alkol baş-

ta olmak üzere marihuana ve çeşitli haplar ile etkisini uzatmak ve güçlendirmek isterler. Bunların neden olduğu yüksek haz ve öfori sırasında beyin damarlarında belirgin bir vazodilatasyon ve kafa içi basınçta artma ortaya çıkar. Bu durum çok defa şiddetli baş ağrısı ve izleyen bulantı ve kusmaya yol açar. Kullanıcılarda periferik damarlarda da vazodilatasyon, yüzde ve boyunda belirgin kızarıklık ve sıcak basması hissi ortaya çıkar (Sharp ve Stilman, 1980; Wood, 1988).

Nitritler deri ve mukoz membranları irrite ederek sert ağız içi (perioral), burun içi (nazal) lezyonlara ve trakeobronşite neden olurlar. Nitritler kanı etkileyerek met-hemoglobinemi de yaparlar. İn hale edilirken ortaya çıkan senkop her ne kadar alınan doza otomatik bir kısıtlama getirirse de semptomatik methemoglobinemi, dispne (nefes alma güçlüğü), bulantı, taşikardi, letarji (patolojik derin uyku), stupor (bilinçsizlik derecesinde sersemlik), epileptik nöbetler, ciddi kardiyak aritmiler ve dolaşım yetmezliği inhalasyon sonrası alınan doza ve kişinin yatkınlığına göre ortaya çıkabilmektedir. Nitritlerin ağız yolu ile alınması metilen mavisi ile tedaviye rağmen kollaps, koma ve ölüme yol açabilir (Brust, 2004).

Kırk üç yaşında bir erkek olguda nitrit inhalasyonu sonrası seksüel orgazmı izleyerek baziller arter anevrizması ve arterde yırtılma rapor edilmiştir (Nudelman ve Salcman, 1987). On beş yaşında bir oğlan çocuğunda da amil nitrit inhalasyonuna bağlı irreversibl (geri dönüşümsüz, kalıcı) optik sinir atrofi ve körlük ortaya çıkmıştır (Fledelius, 1999).

Nitritlerin immün sistemi baskılayıcı etkileri de vardır. Nitritlerin metabolitlerinden nitrosoaminler karsinojenik etkilere sahiptir. Bunları kullanan homoseksüellerde immün sistemi zayıflatıcı etkileri ile HIV enfeksiyonunun ortaya çıkmasında ve Kaposi sarkomu gelişmesine katkı sağlarlar (Haverkos, 1990; Soderbeg ve Barnett, 1991; Soderberg, 1998). Nitritler tümör nekrozis faktör alfa'nın (TNF $\alpha$ ) makrofajlar tarafından üretilmesini stimüle ederler. TNF $\alpha$ 'nın HIV replikasyonu ve Kaposi hücrelerinin büyümesine doğrudan katkısı vardır (Soderberg, 1998). Gerçekleştirilen birçok kontrollü bilimsel çalışma homoseksüellerde nitrit kötüye kullanımının HIV enfeksiyonu ve Kaposi sarkomu oluşmasına önemli ölçüde katkısı olduğunu ispatlamıştır (Archibald ve ark., 1990; Lifson ve ark., 1990; Seage ve ark., 1992).

### **Nitröz oksid**

Uçucu anestezikleri en fazla kötüye kullananlar profesyonel sağlık çalışanlarıdır ve bu grup özellikle nitröz oksidi (güldüren gaz) eğlence amaçlı kötüye kullanırlar. Amerika'da ve Avustralya'da yapılan araştırmaların sonuçları tıp veya diş hekimliği eğitimi gören öğrencilerin yaklaşık olarak %20'sinin nitröz oksid denediği veya kötüye kullandığını ortaya koymuştur (Brust, 2004).

Nitröz oksid kötüye kullananlarda bazen öldürücü olabilen anoksik beyin hasarı olduğu rapor edilmiştir (DiMaio ve Garriott, 1978; Schwartz ve Calihan, 1984). Uzun süreli nitröz oksid kötüye kullananlarda miyelonöropati, vitamin B12 eksikliği, megaloblastik anemi, anormal kemik iliği değişiklikleri ve periferik nöropati gibi ciddi bozukluklar görülür. Elektrofizyoloji çalışmalarında da anormal somato sensöriyel ve vizüel yanıtlar gözlenmiştir (Brust, 2004).

### Halotan ve kloroform

Halotan inhale eden, injekte eden veya oral yoldan halotan kullanan hastane çalışanlarında öldürücü düzeyde hepatit ve ani ölümler görülmüştür (Spencer ve ark., 1976; Kaplan ve ark., 1979; Yamashita ve ark., 1984). Almanya'da yapılan bir çalışmada kloroform koklayarak kötüye kullanan ergenlerde komaya varan ciddi zehirlenme tablosu ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Beer ve ark., 1984).

### Naftalin topları

Naftalin kötüye kullananlar bunu koklayarak, emerek veya çiğneyerek kötüye kullanırlar. Naftalin kötüye kullananlarda kullanılan miktara ve kişinin hassasiyetine göre değişen şiddet ve sıklıkta baş ağrısı, letarji, kusma, hemoliz, methemoglobini, hiperkalemi, ateş, akut karaciğer ve böbrek yetmezliği, epileptik nöbetler ve koma gibi ciddi belirtiler ortaya çıkabilir. Paradiklorobenzen içeren naftalin topları kronik ve kalıcı böbrek ve karaciğer hastalıklarına neden olabilir (Brust, 2004). İki ay süre ile gecelik 8 saat süre ile naftalin kokusuna maruz kalan 10 yaşında bir oğlan çocuğunda ilerleyici portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm meydana gelmiştir (Pyshey ve ark., 1984).

### Salbutamol

Astım ilaçlarında kullanılan salbutamol gerek kendi amfetamin benzeri stimülan etkileri nedeni ile gerekse farmasötik preparatına eklenmiş olan fluorokarbonların katkısı ile bağımlılık yapma potansiyeli taşır. Bu nedenle salbutamol içeren aerosoller kullananlar bu konuda uyarılmalı ve bu tür preparatların eczaneden verilmesi kontrol altına alınmalıdır.

### Bebelikteki Etkileri

Diğer birçok bağımlılık yapan maddede olduğu gibi istemli veya istemsiz şekilde inhale edilen uçucu maddeler de plasentadan kolayca geçerek fötusa ulaşırlar ve fötusun gelişimi üzerine olukça olumsuz etkiler oluşturmalar. Bu etkilerin bazıları doğum sonrasında gözlenen çeşitli organ veya biçimsel anomalilerdir. Mental ve kognitif işlevleri etkileyen başka bazı belirtiler de zaman içinde ortaya çıkar. Bu yönü ile uçucu solventler teratojen özelliktedir ve gebelikte bu maddeleri kötüye kullanmak bebek üzerinde ciddi zararlı etkilere sahiptir. Burada dikkate alınması gereken başka bir nokta, bu tür maddelere istemsiz olarak da maruz kalılabileceğidir. Toplumsal refahın ve sağlık bilincinin yeterince gelişmediği yerlerde bu gebe kadınlar bu maddeleri bilinçli olarak kötüye kullanmasalar da çeşitli nedenlerle en az kötüye kullananlar kadar akut veya kronik düzeyde bu tip maddelere maruz kalabilirler. Uçucu solventlerin birçoğu sanayi ürünüdür ve boyacılık, mobilyacılık, kuru temizleme, marangozluk, ayakkabı ve tekstil gibi günlük hayatımıza sıklıkla giren ürünlerin üretiminde kullanılır. Çevresel olarak insanlar bir şekilde bu ürünlerle istemeseler de gerekenden fazla temas halinde olabilirler. Örneğin bir mobilya, boya veya ayakkabı atölyesinin hemen yanında yaşayan veya bir kuru temizleme atölyesinde çalışan gebe bir kadın uçuculara zarar görecektir ölçüde maruz kalabilir. Öte yandan, kadınlar çeşitli temizlik malzemelerini ve oje, aseton gibi kozmetik amaçlı malzemeleri sıklıkla kullanır. Bu tip malzemeleri kullanan kadınların işle-



rinde yer alan uçucuların gerek bağımlılık yapma potansiyelleri gerekse gebelikteki teratojen etkileri bakımından bilgilili ve bilinçli olmaları gerekir. Kadınların bu konuda bilgilili olması yetiştirmekte oldukları çocukları bu maddelerin etkilerinden korumaları ve onları eğitmeleri bakımından da önemlidir. Endüstride bu tür ürünleri kullanan atölye ve fabrikaların insanların toplu yaşadığı bölgelerden uzakta ve çevreye zarar vermeyecek şekilde kurulması, toplu yaşam alanları içinde olanların ise gerekli tedbirleri alması ve düzenli olarak denetlenmesi gerekir. Bu tip atölyelerin ve bunların çevreye bıraktıkları boş boya kusu vb. gibi atık veya çöplerinin çocuk ve ergenler için kötüye kullanım kaynağı teşkil ettiği göz ardı edilmemelidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırma yılda yaklaşık 12 bin gebe kadının uçucuları kötüye kullandığını veya uçucuya maruz kaldığını ortaya koymuştur (Jones ve Balster, 1998). Doğum öncesi uçucu kötüye kullananlarda doğum sonrasında neonatal depresyon sık gözlenen bir durumdur (Ashton, 1990). Bunların bazılarının ciddi teratojenik etkiye sahip olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir (Holmberg, 1979). Gebeliği döneminde toluen kötüye kullanan annelerden doğan bebeklerde konjenital serebellar ataksi gözlenmiştir (Streicher ve ark., 1981; Goodwin ve ark., 1981). Uçucu solventleri kötüye kullanan gebelerden doğan bebekler için fetal alkol sendromuna benzer şekilde mikrosefali, kraniofasial anomaliteler ve gelişmede yavaşlama ile karakterize "fetal solvent sendromu" tanımlanmıştır (Toutant ve Lippmann, 1979; Jones ve Balster, 1998). Uçucu solvent kullanan gebelerden doğan bebeklerde yarık damak (Holmberg ve ark., 1982) ve kardiyovasküler malformasyonlar (Tikkanen ve Heinonen, 1988) görülmüştür. Ayrıca anne karnında toluene maruz kalan bebeklerde büyüme ve gelişmede yavaşlama, çocukluk döneminde kognitif işlevler, konuşma ve motor becerilerde yaşitlarına göre gerilik ortaya çıkmaktadır (Wilkins-Haug ve Gabow, 1991; Arnold ve ark., 1994). Benzin koklayarak kötüye kullanan annelerden doğan bebeklerde ciddi mental retardasyon, hipotoni ve mikrosefali rapor edilmiştir (Hunter ve ark., 1976). Gebelikte uçucu solvente maruziyet ile preeklampsi arasında ilişki bulunmuştur (Eskenazi ve ark., 1988). Anne karnında toluene maruz kalma ile ilişkili renal tübüler asidoz gelişen bir yenidoğan olgusu da rapor edilmiştir (Erramouspe ve ark., 1996). Gebelik esnasında uçucu kötüye kullanımı ile fetal malformasyonlar arasında anlamlı ilişkiye işaret eden meta-analiz ve prospektif kontrollü çalışma sonuçları yayımlanmıştır (McMartin ve ark., 1998; Khattak ve ark., 1999).

Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda da trikloreten, toluen ve nitroz oksid başta olmak üzere birçok uçucu solventin teratojen etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda düşük doğum ağırlığı, iskelet gelişmesinde gerilik, yarık damak, somatosensoriyal kortekste anormal nörogenezis ve migrasyon ile hipokampusun dentat granüler hücrelerinde ve dentat gyrus volümünde azalma saptanmıştır (Hudak ve ark., 1977; Mazze ve ark., 1987; Jones ve Balster, 1997; Wilkins-Haug, 1997; Gospe ve Zhou, 2000).

Gebeliği esnasında uçucu kötüye kullanan annelerden doğan bebeklerde aynen alkol, opiyat ve barbitürat benzeri hipnotik-sedatif kötüye kullanan gebelerden doğan bebeklerde olduğu gibi doğumu izleyen dönemde yoksunluk sendromu belirtileri de ortaya çıkar. Diğer bir ifade ile uçucu bağımlısı gebelerin bebekleri de uçucu solvent bağımlısı olarak dünyaya gelir ve doğumun hemen ardından fiziksel bağımlılığın en önemli göstergesi olan şiddetli yoksunluk krizi belirtilerini sergilemeye başlarlar (Brust, 2004).

## UÇUCU SOLVENT BAĞIMLILIĞI TEDAVİSİ

Uçucu madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı ölçütlerini karşılayan ergen veya yetişkinlerin tedavisinde standart bir şekilde uygulanabilecek tedavi seçenekleri sunan yeterli ve kontrollü çalışmalar yoktur. Gelişen bozuklukların ve tıbbi sekellerin uygun tıbbi bakımı ve tedavisi gerekmektedir.

Tedavinin arındırma (detoksifikasyon), akran/arkadaş destek sistemi, fiziksel, kognitif ve nörolojik hasarın değerlendirilmesi, tedavisi ve topluma tekrar geri dönüş gibi basamakları vardır. Tüm bu basamaklarda uçucu bağımlılık tipi eğitim almış ve bu maddeleri ve etkilerini iyi bilen profesyonel bir sağlık ekibine gereksinim vardır.

Uçucuları kötüye kullananlarda aynı zamanda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), majör depresif bozukluk, distimik bozukluk ve post travmatik stres bozukluğu gibi başka komorbid bozukluklar da sıklıkla gözlenir. Özellikle çocuk ve ergenlerde istismar ve aile içi şiddete maruziyet de söz konusudur.

Hastalar özel eğitim öğretmenleri ile planlanmış boş zaman etkinliklerine katılabilirler. Uçucu madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı için ilaç reçete edilmemektedir ancak çocuk ve ergen psikiyatristleri sıklıkla depresyon için antidepresanlar, eşlik eden alkol bağımlılığı için disülfüram veya DEHB için atomeksetin gibi amfetaminlerle ilişkisi olmayan ilaçları tedavide tercih etmektedirler. Madde bağımlısı gençlerde özellikle amfetamin türevi klasik stimülan tedavisinden kaçınılması gerekir (Dilbaz, 2012c).

Tedavi 3-12 aylık bir süreyi kapsar. Gencin antisosyal davranışlar sergilememesi veya bu tür davranışların belirgin şekilde azalması, maddeden uzak kalmak için bir program dahilinde destekleyici ve maddesiz bir çevrede yaşamak için izlemeyi kabul etmesi ve bu programa uyum göstermesi, çalışmaya veya okula geri dönmesi ve madde akranlarıyla arkadaşlık etme yönünde motivasyonu olması durumunda tedavinin başarılı olduğu kabul edilir. Elbette ki pek çok vakada bu durumlardan sadece bir kısmının üstesinden gelinir (Dilbaz, 2012c).

Diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi uçucu tipi bağımlılıkta da en büyük sorunlardan biri nüksür (belli bir sür sonra maddeye geri dönme). Nüksü önlemenin en iyi yolu gençleri sokaktan uzak tutmak ve etkili sosyal programlarla inatla sisteme adaptasyonlarının sağlanmasına destek olmaktır. Bu nedenle uygulanan sosyal programların niteliği de önem kazanmaktadır. İyi bir sosyal program genci sokaktan (evsizlik ve sahipsizlikten) tamamen izole edecek koşulları sağlamalı, alana özgül uzmanlığı olan nitelikli sağlık ve sosyal alan profesyonellerini bir araya getirmeli ve program devletin samimi kontrolü ve desteği ile yürütülmelidir. Böyle bir programın özellikle önleme bakımından da büyük bir yararı olacaktır. Sağlam bir temeli olmayan göstermelik programlar yarardan çok zarar getirmektedir. Nüks için kritik olan başka bir durum uçucu maddeyi kötüye kullanma süresi ve sıklığıdır. Sosyal programlar genellikle başlangıç aşamasında olan ve sinir sisteminde ciddi hasar oluşmamış bireyler için yüksek oranda fayda sağlarken, uzun süreli ve oldukça sık olarak madde ile temas gerek farmakolojik tedavinin gerekse sosyal programların etkinliği azaltmaktadır.

Uçucu maddelerin biyolojik testlerle saptanması ve takibi güçtür. Bu maddelerin vücutta görel olarak kısa bir kalma süresi vardır ve kullanımdan sonra sadece birkaç

saat için idrarda gösterilebilir. İdrarda bileşikler olsa bile numunelerin transferi ve saklanması sırasında uçabilir. Toluene metaboliti olan hippurik asit toluenden daha uzun bir süre boyunca numunelerde saptanabilir. Bununla beraber bu madde aynı zamanda yiyeceklerden de açığa çıkabilir ve yanlış pozitif sonuca neden olabilir. Öte yandan, uçucu madde plastik idrar kaplarına veya nefes toplama torbalarına geçebilir veya bağlanabilir ve bu durum konsantrasyonları düşürerek maddeleri saptanamaz hale getirebilir. Bu nedenlerle uçucu madde kullanımının dikkatli izlenmesi ve sık idrar örnekleri (haftada iki üç kez) alınması gerekir. Örnekler rast gele zamanlarda, sıkıca kapatılmış, hiç hava almayan veya çok az hava alan cam toplama kaplarında toplanmalıdır ve analize kadar dikkatle dondurulmalıdır. Analizler hem uçucu maddenin kendisi için hem de hippurik asidin kreatinine oranı için yapılmalıdır. Ancak bu ideal koşullarda bile uçucu maddelerin kısa yarı ömrü uçucu madde monitorizasyonunu diğer pek çok maddeye göre klinik olarak daha az değerli kılar (Dilbaz, 2012c).

Deneme aşamasından kötüye kullanım veya bağımlılığa doğru ilerleyen ergenler için etkin bir denetim ve tedavi gerekir. Bu gençlerin pek çoğunda eşlik eden davranım bozukluğu vardır ve istenmeyen sonuçların ortaya çıkması açısından ciddi risk altındadırlar. İçinde yaşadığı ortamın sıkıntılarından uzaklaşmak isteyen ergenlerin bu sorunları fark edip, madde yerine geçecek spor ve müzik gibi yararlı hobileri içeren etkinliklere katılımının sağlanması gerekmektedir. Sokak çocukları için uygun bakım yerlerinin sağlanması ve ebeveyn eksikliği sorununun giderilmesi şarttır. Bunun için sosyal programların uygulanması ve evsiz çocukların sokaktan kurtararak sağlıklı bir biçimde sisteme adapte edilmesi ve çocukları sokağa yönlendirecek koşulların engellenmesi için gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir.



# Madde Bağımlılığı İle İlişkili Bilimsel Çalışmalarda Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri

Madde bağımlılığını deney hayvanlarında modellemek öncelikle etik zeminde tartışılması gereken bir konudur. Deney hayvanları ile çalışmanın en önemli etik ilkeleri arasında hayvan sayısını kısıtlama, yani bir hipotezi test etmek için gereken-den fazla deney hayvanı kullanmama ve yerine konulabilecek daha az eziyet verici bir yöntem veya test biçimi varsa daha iyi sonuç alma adına daha çok eziyet veren yöntemi tercih etmeme yer alır. Madde bağımlılığı çalışmaları için kullandığımız deney hayvanı modelleri ne yazık ki davranış bilimlerinin deneysel çalışmalarında kullanılan en eziyet verici yöntemler arasında yer alır. Özellikle fiziksel bağımlılığı değerlendirdiğimiz yoksunluk modelleri, oluşan semptomlar çerçevesinde oldukça eziyet vericidir ve bazen ölümle sonuçlanabilmektedir. Deneğin yoksunluk sendromu sırasında çektiği acı bir yana bir canlıyı kendi iradesi dışında bir maddeye bağımlı hale getirme bunu gerçekleştiren bilim insanına başlı başına bir sorumluluk yüklemektedir. Bu nedenle deney hayvanları ile gerçekleştirilecek bağımlılık çalışmalarında en önemli etik koşullardan biri “geçerli bir soru ile oluşturulmuş etkili, araştırmaya değer ve özgün bir hipotezin olmasıdır”. Bu ilke kuşkusuz tüm araştırmalar için geçerli olmakla beraber madde bağımlılığı modelleri ile çalışmalarda etik kurulların bu konuda daha dikkatli olması gerekir.

Bağımlılık araştırmalarında deney hayvanları ve deneysel modeller kullanma nedenlerini şöyle sıralayabiliriz (Uzbay, 2004a; Uzbay, 2009c):

1. Bağımlılık psikopatolojisi ile ilişkili kritik sorulara yanıt arayan deneysel çalışmaların çoğunun insanlar üzerinde gerçekleştirilmesi etik olarak olanaksızdır. Bu tip çalışmaların bazılarında kullanılan invaziv yöntemler ancak deney hayvanlarına uygulanabilir.
2. Deneysel hayvan modelleri üzerinde çeşitli değişkenler temel etkileri bakımından ve diğer değişkenlerle etkileşimleri bakımından ayrı ayrı değerlendirilebilirler.
3. Deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda özgül davranış tiplerini izole ederek, tedavi tekniklerine verdikleri cevapları, fizyopatolojileri ve orijinleri üzerinde çalışmalar ve değerlendirmeler yapmak mümkündür.

4. Hayvanlar üzerindeki çalışmalarla tedavi tekniklerinin etki düzenekleri saptanabilir. Bu tür çalışmalar ile madde bağımlılığı gibi belli bir hastalıkta niçin bazı ilaçlar etkili olurken bazılarının etkisiz olduğu gibi sorulara yanıt bulunabilir.
5. Deneysel modeller üzerinde madde bağımlılığının moleküler ve davranışsal nedenlerine yönelik yeni teoriler geliştirilebilir ve geçerliliği sınırlanabilir.
6. Deneysel modeller üzerinde madde bağımlılığının farmakoterapisine yönelik yeni ilaçlar geliştirilebilir.

Deneysel hayvan modelleri öngörüşel, görüntüşel ve yapısal yeterlilik ölçütlerine uyduğu ölçüde güvenilir ve etkili sonuç verebilecek bir araştırma yapılmasına izin verir. Öngörüşel yeterlilik (predictive validity) deney hayvanlarından elde edilen sonuçlar ile klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar arasındaki ilişkiyi kapsar. Hayvan deneylerinde elde edilen ilaç etkileri klinik çalışmalarda da gözlenmelidir. Görüntüşel yeterlilikte (face validity) hayvan modelinin insandaki hastalık belirtilerini ne ölçüde taklit ettiği önemlidir ve model insandaki belirtileri taklit ettiği ölçüde bilimsel yeterliliğe sahiptir. Yapısal yeterlilik (constructive validity) hastalığa neden olan klinik koşul ile hastalığın oluşması arasındaki teorik ilişkiyi kapsar. Hayvan modeli insanda hastalığa neden olan risk faktörlerini kapsadığı ve bunların hastalığa olan katkılarını doğru biçimde yansıtabildiği ölçüde bilimsel yeterliliğe sahiptir (Uzbay, 2014).

Bağımlılık çalışmalarında kullanılan hayvan modelleri bilimsel yeterlilik ölçütlerinden öngörüşel ve özellikle de görüntüşel yeterliliğe fazlasıyla sahiptir. Son yıllarda bağımlılığa neden olan risk faktörlerinin işin içine katıldığı (bağımlılığa yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiş çeşitli genlerinde mutasyon oluşturulmuş veya koruyucu olabilecek genleri silinmiş deney hayvanları) yapısal yeterlilik ölçütlerini de belli ölçülerde sağlayan modeller oluşturulmuştur. Çeşitli bağımlılık tiplerinin deney hayvanlarında modellenmesi ve bunlar üzerinde bilimsel çalışmalar yapılması madde bağımlılığın altında yatan moleküler ve davranışsal mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve bağımlılık tedavisine yönelik yeni stratejiler ve ilaçlar geliştirilebilmesi bakımından oldukça önemlidir.

Kitabın ilk bölümlerinde ayrıntılı olarak ele alındığı gibi çeşitli maddelere bağımlılık gelişiminde ortak süreç “ilaç arayışı davranışı”nın (drug seeking behavior) oluşumudur. Bu davranış büyük ölçüde bağımlılık yapıcı maddelerin pozitif pekiştirici ve kendilerini başka maddelerden ayırt ettirici (diskriminatif) etkiye sahip olmaları gibi motivasyonel özelliklerine bağlı olarak gelişir. Öte yandan bağımlılık yapıcı maddelerin kronik kullanımı santral sinir sisteminde nöroadaptasyona neden olur ve bunun sonucu “fiziksel bağımlılık” gelişir. Maddelere fiziksel bağımlılık geliştiğinin en önemli kanıtı kronik kullanımın ani olarak kesilmesi sonrası ortaya çıkan yoksunluk sendromu (veya yoksunluk krizi) denilen davranışsal reaksiyonlardır. Madde bağımlılığı ile ilişkili deneysel çalışmalarda da, deney hayvanlarında, bağımlılığın ya madde arayışı davranışı ya da yoksunluk krizi belirtileri üzerinden çeşitli modeller oluşturulabilir.

## **DENEYSEL BAĞIMLILIK ÇALIŞMALARININ ÖZELLİKLERİ**

### **Etik Koşullar**

Bağımlılık çalışmaları deney hayvanlarına eziyet verici niteliktedir. Bu nedenle gelişmiş güzel olarak deney hayvanları üzerinde çalışma organize edilmemelidir. Bu tip araştırmalar için yerel etik komitelerden onay alınması zorunludur.

Kullanılacak yöntemin kullanılacak deney hayvanına uygunluğu, üzerinde çalışılacak hipotezi objektif bir şekilde test edebilirliği ve yerine konulabilecek daha az eziyet veren başka bir yöntemin bulunmaması deney hayvanları ile gerçekleştirilecek olan bağımlılık araştırmalarında etik kurul kararı alınırken özellikle üzerinde durulması gereken konulardır.

### Laboratuvar Koşulları

Deneklerin yaşadığı koşulların kalitesi sadece etik bir zorunluluk değil aynı zamanda yapılacak deneylerin güvenilirliğini de doğrudan etkileyen bir faktördür. Bu nedenle deneySEL bağımlılık araştırmaları uluslararası ölçütlere sahip nitelikli laboratuvarlarda yürütülmelidir. Laboratuvarların Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın 13.12.2011 tarih ve 28141 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "DeneySEL ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik hükümlerine uygun olarak ilgili Bakanlık onayı ile akredite olma zorunluluğu vardır.

Bağımlılık çalışmalarının yürütüleceği laboratuvarın özellikleri aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır (Uzba, 2009c):

1. Laboratuvar dış etkenlere karşı tamamen izole edilmiş olmalıdır.
2. Laboratuvarın ısısı ve bağıl nemi sabit tutulmalıdır. Isının  $21 \pm 3^{\circ}\text{C}$  ve bağıl nemin  $\%60 \pm 5$ 'te tutulması idealdir.
3. Laboratuvarın aydınlatılması otomatik bir sistemle 12 saati aydınlık 12 saati karanlık dönem olacak şekilde ayarlanmalıdır.
4. Denekler çevreyi rahatlıkla görebilecekleri ve sosyal etkileşimlerini kolaylıkla sürdürebilecekleri büyüklükte kafeslere konmalıdır.
5. Kafesler içindeki denek sayısı rahat hareket etmelerine ve beslenmelerine olanak sağlayacak ölçüde olmalıdır.
6. Laboratuvarında uzman bir veteriner hekim bulunmalıdır. Bu gerek deney hayvanlarının gerekse laboratuvar çalışanlarının sağlığı açısından son derece önemlidir.
7. Deneklerin ve laboratuvarın temizliği sürekli ve hep aynı dönemlerde yapılmalıdır.
8. Laboratuvar temizliğinden sorumlu olan kişilerin de deney hayvanları hakkında yeterli bilgi ve sorumluluğa sahip olmaları gerekir.
9. Deneklere verilen yem ve içme suyu standardize edilmelidir. Günlük yem miktarındaki değişiklikler ve farklı olduğunu deneklere duyumsattırarak derecede değişik tat ve içeriğe sahip içme suyu verilmesi ve su kalitesinin sık sık değişmesi deney hayvanlarının davranışlarında öngörülemeyen ve deney sonuçlarını da etkileyebilen değişikliklere neden olabilir.

### DeneySEL Çalışmalarla İlişkili Genel Kurallar

Bağımlılık çalışmalarında dikkat edilmesi gereken kurallar aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır (Uzba, 2009c):

1. Kullanılacak yöntem model olarak seçilen deney hayvanına etik koşullar ve değerlendirilebilirlik bakımından uygun olmalıdır.
2. Kullanılacak denek sayısı yeterli olmalıdır. Bağımlılık çalışmaları ile ilişkili özellikle davranışsal modeller söz konusu ise her gruptaki denek sayısının en az 8 tane olması uygun olur. Daha az sayıda denekle çalışma bireysel farklılıklar ne-



deni ile istenen sonuçların alınamamasına veya istatistikçe anlamlı sonuçlar bulunamamasına neden olacaktır.

3. Deneylerin yapılış saatleri arasında özellikle birbiri ile karşılaştırılacak gruplar bakımından önemli farklılıklar olmamalıdır. Deney hayvanlarının davranışları ve bazı spontan aktiviteleri günün değişik saatlerinde farklılıklar sergileyebileceğinden ilaç ve kontrol gruplarının farklı saatlerde test edilmesi yanıltıcı sonuçlara neden olacaktır.
4. Skorlamalarda deneyimli bir tarafsız gözlemci kullanılmalıdır. Deneyimli tarafsız gözlemci yoksa deney yapan kişinin testler sırasında uygulanacak ilaçların veya kontrol maddelerinin (salin vb.) ne olduğunu bilmemesi de bir ölçüde tarafsızlık sağlayabilir.
5. Özellikle kombine ilaç uygulamalarında kontrol grubundaki deneklere de ilaç grubundaki ile aynı sayıda salin veya vehikül enjeksiyonunun yapılması gereklidir. Bu tüm gruplara aynı stresin yaşatılması ve stres faktörünün farklı deney gruplarındaki deney hayvanlarının davranışı üzerindeki etkilerini ortadan kaldırmak bakımından oldukça önemlidir.
6. Kullanılacak deney hayvanının yöntemle adapte edilmesi (Örneğin, lokomotor aktivite ölçümlerinde deneklerin deneysel çalışmalara başlamadan önce aktivite cihazına alınarak ortama alışmalarını sağlamak gerekir. Uyum sağlayamayan denekler çalışma gruplarından çıkarılır).
7. Deneklerin deneyi yapacak kişiye adaptasyonları (Çalışmanın başında deneyi yapacak kişinin kendisine alıştırmak için belli bir süre deneklere dokunması – handling-) gereklidir. Bu işlem deney hayvanlarını her gün tartıp tekrar kafeslerine bırakmak şeklinde olabilir).

## MADDE BAĞIMLILIĞI ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Son 35 yılda madde bağımlılığının mekanizmasının anlaşılmasına ve rasyonel tedavisine yönelik deneysel hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar giderek yoğunlaşmış ve birçok deneysel model geliştirilmiştir. Bağımlılık yapıcı maddelerin etkilerini ve bunların tedavisini incelemek üzere deney hayvanlarında gerçekleştirilebilecek çalışmalar ve yöntemler Tablo 17’de görülmektedir (Uzbay, 2009c):

**Tablo 17. Deney hayvanlarında madde bağımlılığı çalışmalarında kullanılabilecek yöntemler**

Nörotransmitter tayini (dopamin, noradrenalin, serotonin, glutamat, GABA vb.)

Bazı beyin bölgelerinde morfolojik ve histolojik incelemeler (nukleus akumbens, ventral tegmental alan, striatum, hipokampus, serebral korteks vb.)

Kötüye kullanılan maddenin tayini

Pozitif pekiştiri özelliği olup olmadığının saptanması

Diskriminatif etkinin değerlendirilmesi

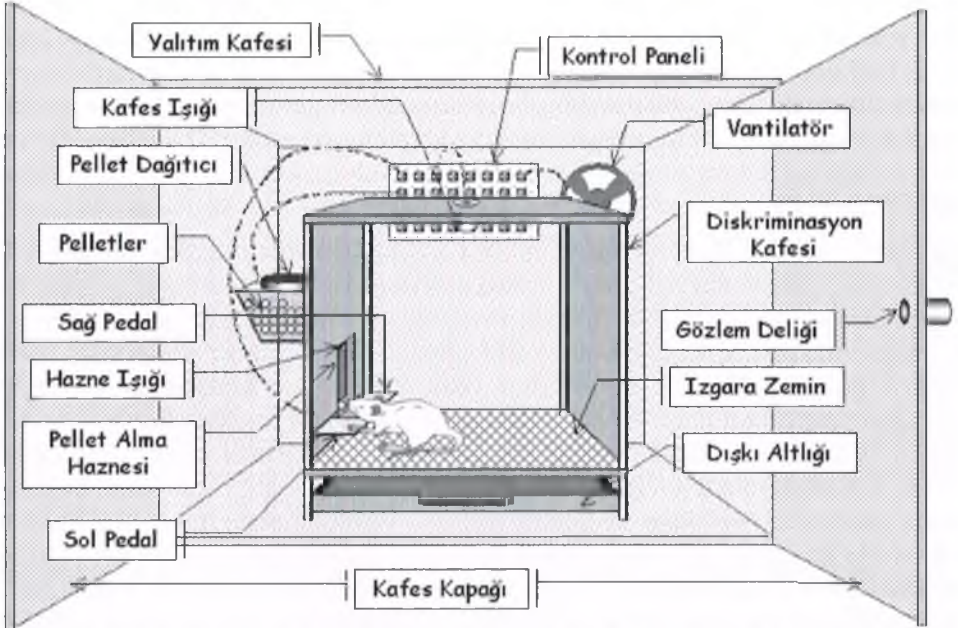
Yoksunluk sendromunun değerlendirilmesi

Maddenin psikostimulan veya depresan özelliklerin değerlendirilmesi

### Maddelerin Kendilerini Ayırt Ettirici (Diskriminatif) Etkilerinin Değerlendirilmesi

Deney hayvanlarında etanol (Lal ve ark., 1988; Emmett-Oglesby ve ark., 1990), benzodiazepinler (Emmett-Oglesby ve ark., 1988), kokain (Wood ve ark., 1989) ve nikotin (Harris ve ark., 1986) gibi bağımlılık yapıcı maddelerin belli bir süre kullanımı sonrası ortaya çıkan yoksunluk sendromunun pentilentetrazol ile oluşturulana benzer anksiyojen ayırt edici diskriminatif stimulus oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca tüm bu maddelerin ve ilave olarak opioidler ve kafeinin kemirgenlerde diskriminatif stimulus oluşturduğu bilinmektedir (Lal, 1977; Emmett-Oglesby ve ark., 1990). Bu modelin esas deneklerin iki adet pedal aracılığı ile yem alarak karnını doyurabildiği bir düzenekte (Şekil 42) sol veya sağ pedal aracılığı ile yem alımı ile bağımlılık yapma potansiyeli olan veya bağımlılık yapan maddenin diskriminatif etkisinin veya salin (kontrol) enjeksiyonunun etkisizliğinin örtüştürülmesidir. Gerçekte bu yöntem ile doğrudan ilaçların pekiştirici ve ödüllendirici etkileri ölçülemez. Öte yandan, insanlarda ya da hayvan modellerinde pekiştirici etkisi olmayan antidepresanlar (Aliçi ve ark., 2006) ya da antipsikotikler (Prus ve ark., 2006) gibi farklı türden ilaçların ortaya çıkardığı iç-duyumsal etkiler de bu yöntem ile rahatlıkla değerlendirilebilir.

İlaç diskriminasyon (ayırt etme) yönteminin birinci aşaması olan “diskriminasyon eğitimi” boyunca hayvanlara bir eğitim ilacı ya da salin verildiğinde farklı tepkiler vermesi öğretilir. İkinci aşamada “genelleme” (ya da bir başka adıyla, “yerine geçme” – substitution) ve antagonizma testleri yapılır. Genelleme testlerinde, eğitim ilacının farmakolojik etki düzeneklerine benzer etkilere yol açan ilaçlar eğitim ilacının yerine geçerken; antagonizma testlerinde ise bu ilacın farmakolojik etkilerini bloke eden ilaçlar genellikle diskriminatif uyarıcı etkilerini de bloke ederler (Uzbay, 2004).



Şekil 42. Maddelerin diskriminatif (kendini ayırt ettirici) etkilerini değerlendiren düzenek (Uzbay 2004a'dan alınmıştır).

Bu modeli oluşturmak için deneklerde önce beslenme kısıtlanır. Daha sonra kafeslere alınan denekler ilk iki gün üst üste 24 saat kafeslerde bırakılır ve böylece pedala basarak yem almayı öğrenmeleri sağlanır. İlk eğitim döneminde sistem denek hangi pedala basarsa baskın yem alacak şekilde ayarlanır. Bu süreçte hiç pedala basmayan ve yem almayı öğrenemeyen denekler deney dışında bırakılır. Pedala basarak yem almayı öğrenen deneklere ise seanslar halinde salın veya bağımlılık yapan herhangi bir madde (alkol, kokain, morfin vb.) enjekte edilerek sistem bu enjeksiyonlara göre farklı pedallar aracılığı ile beslenmenin sağlanabileceği şekilde ayarlanır. Örneğin salın enjekte edildiğinde denek sol pedala basarak, madde enjekte edildiğinde ise sağ pedala basarak yem almayı öğrenir. Deneklerin tümü salın ve madde pedallarını tam olarak ayırt edecek şekilde eğitildikten sonra asıl deneye geçilir. Test esnasında yine başlangıçta olduğu gibi sistem hangi pedala basılırsa basılsın denegin yem alabilmesine olanak verecek şekilde ayarlanır. Denekler test edilecek ilacın enjeksiyonunu izleyerek sanki salın almış gibi sol pedala basarak yemlerini alırlarsa test edilen ilacın bağımlılık yapan ilaca benzer diskriminatif stimulusa sahip olmadığı, yani bağımlılık yapma potansiyeli olmadığı anlaşılır. Kokain gibi güçlü diskriminatif stimulus oluşturan bir ilacı ayırt etmeyi bu sistemde öğrenen deneklere kokainden önce test ilacı enjekte edildiğinde denekler salın pedalından yem alırlarsa test ilacının kokainin diskriminatif stimulus oluşturuca etkisini bloke ettiğine karar verilir. Test edilen madde kokain verilmeksizin tek başına verildiğinde deney hayvanı kokain pedalına basarak yem almayı sürdürüyorsa bu test maddesinin kokain benzeri diskriminatif veya bağımlılık oluşturuca stimulusa sahip olduğu anlamına gelir.

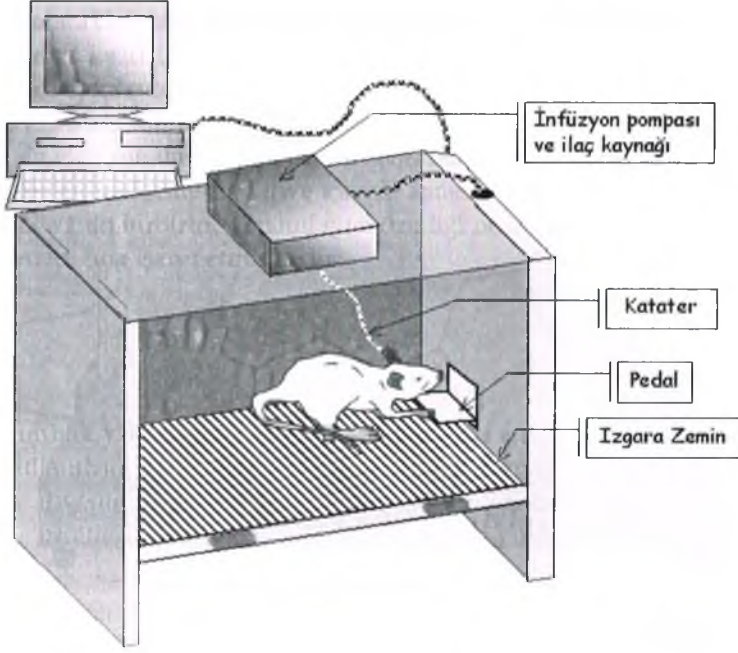
Anksiyete bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımının kesilmesi sırasında gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında yoksunluk krizinin önemli semptomlarından biri olarak ortaya çıkar. Deney hayvanlarında, bağımlılık yapıcı maddelerden bazıları yoksunluk sendromu esnasında pentilentetrazol benzeri anksiyete uyarısı oluşturur. Diskriminasyon düzeneği üzerinde ilaçların pentilentetrazol benzeri uyarıcı bloke edip etmedikleri, dolayısı ile yoksunluk sendromunun anksiyete komponenti üzerinde tedavi edici etkiye sahip olup olmadıkları da araştırılabilir (Uzbay, 2009c).

### **Pozitif Pekiştiril Ölcümü**

Bağımlılık yapıcı maddelerin pozitif pekiştirici özellikleri diskriminatif özellikleri ile birlikte “ilaç arayışı davranışının” oluşmasına dolayısı ile bağımlılığın gelişmesine önemli ölçüde katkı yapar. Pozitif pekiştirici etki diskriminatif etki gibi büyük ölçüde maddenin keyif verici ve motivasyonel özellikleri ile ilişkilidir (Stolerman, 1992). İlaçların pozitif pekiştirici özelliklerinin olup olmadığının saptanması bağımlılık yapma potansiyelleri olup olmadığı hakkında bilgi verici niteliktedir. Öte yandan bağımlılık yapıcı maddelerin pozitif pekiştireci yapıcı etkilerini bloke edebilen ilaçlar madde bağımlılığının tedavisinde kullanım potansiyeline sahip olabilirler. İlaçların pozitif pekiştirici özellikleri kendine uygulama (self-administration) deneyleri ile test edilebilir. Deney hayvanı bir pedala bastığında intravenöz infüzyon yolu ile veya başka bir yolla bağımlılık yapan maddeyi alabileceği, başka bir pedala bastığında da serum fizyolojik gibi inert bir madde alabileceği bir kafese yerleştirilir. İlaç intravenöz yoldan alınacaksa bir infüzyon pompasına bağlı bir katater ile jugüler vene girilir. Denegin pedala basması ile infüzyon pompası devreye girerek madde



alınır (Şekil 43). Deney hayvanının hangi pedala tercih ettiği veya pedala basış sıklığı onun pozitif pekiştirici etkisi ve bu etkisinin şiddeti hakkında fikir verir. Amfetamin ve kokain gibi psikostimulanlar, morfin ve heroin gibi opioidler, barbitüratlar, benzodiazepinler, alkol, nikotin ve uçucu solventlerin güçlü pozitif pekiştirici etkileri bulunmaktadır (Stolerman, 1992; Gessner, 1992).



Şekil 43. Kendine-verme test düzeneği (Uzbay 2004a'dan alınmıştır).

Özellikle etanol gibi oral yoldan kötüye kullanılan maddeler ile pozitif pekiştirici çalışmalarında pedala basarak oral yoldan alkol alımına izin veren düzenekler kullanılabilir. Burada aç bırakılmış deney hayvanları önce pedala basarak yiyecek almayı öğrenecek şekilde eğitildikten sonra, bir pedala bastıklarında etanol, başka bir pedala bastıklarında serum fizyolojik gibi inert bir madde veya pozitif pekiştirici etkisi etanolla karşılaştırılabilecek başka bir madde alabilirler (Uzbay ve ark., 1998a).

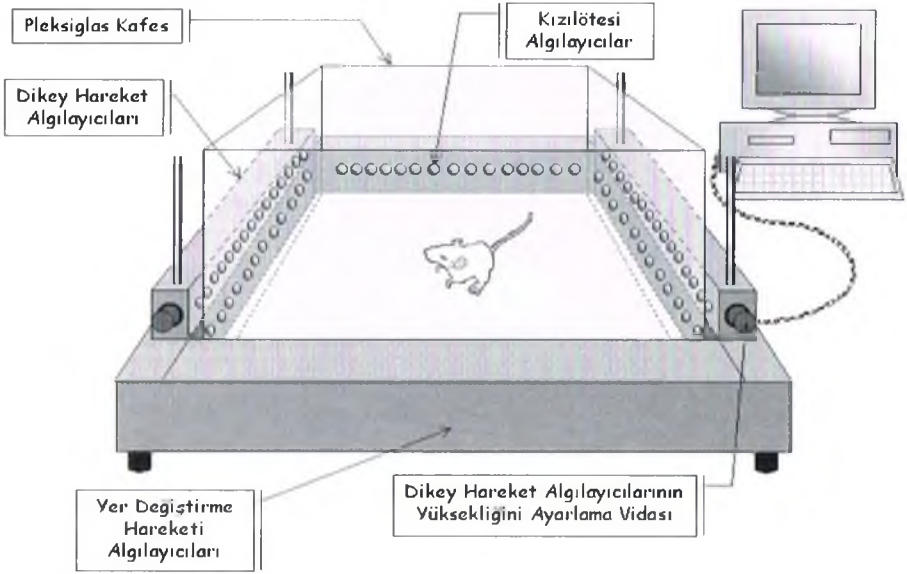
Deney hayvanlarının pedala basışları ve madde alımı arasındaki ilişkiyi ayarlayan hassas bilgisayar programları ile pedallar kontrol edilir. Denek pekiştirici özelliği olan bir maddeyi ilk seferde bir kez basarak alabilir. Daha sonra aynı dozu alabilmek için pedala giderek daha fazla basmak zorunda kalır. Örneğin, pozitif pekiştirici etkisi çok şiddetli olan kokainin bir dozunu alabilmek için maymunların 10 bin kereden fazla pedala bastıkları bilinmektedir (Gessner, 1992). Bu tip çalışmaların diğer bazı ayrıntıları I. Bölümde de verilmiştir.

### Bağımlılık Yapan Maddelerin Motor Aktivite Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Amfetamin, kokain, nikotin, kafein, opioidler, barbitüratlar, etanol, benzodiazepinler ve fensiklidin gibi maddelerin psikomotor stimulan etkilerinin bağımlılık gelişimine önemli katkısı olan motivasyonel ve öforizan özellikleri ile yakından ilişkili olduğu

ileri sürülmüştür (Wise ve Bozarth, 1987; Koob, 1992; Stolerman, 1992). Bu nedenle psikostimulanların fare ve sıçanlarda lokomotor aktiviteyi ve motor koordinasyonu artırıcı etkilerine gelişen duyarlılaşma ve tolerans psikostimulan tipi bağımlılığın incelenmesinde kullanılmaktadır (Robinson ve Berridge, 1993; Steward ve Badiani, 1993).

Bu test kullanılarak ilaçların sedatif, kas gevşetici ve psikostimulan etkileri hakkında da bilgi edinilebilir. Ayrıca deneklerin agresivitesi ve anksiyetesi de lokomotor aktivite ölçümleri ile dolaylı olarak değerlendirilebilir (Şekil 44).



Şekil 44. Locomotor aktivite ölçüm cihazı (Uzbyay, 2004a'dan alınmıştır).

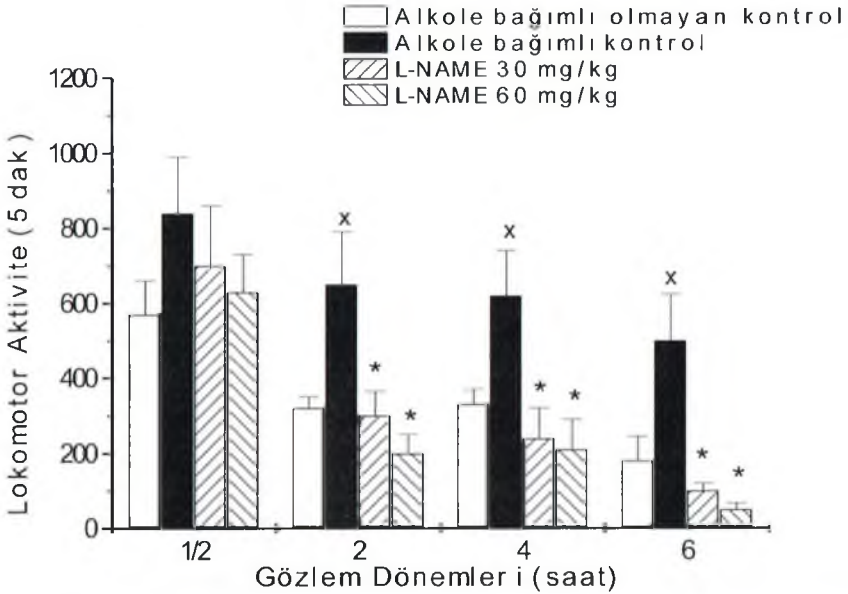
Locomotor aktivite ölçüm sisteminin esası her bir kenarı üzerinde kızılotesi (IR) ışık kaynakları içeren kare şeklinde bir dörtgendir. Bu dörtgenin içine sığacak büyüklükte kare şeklinde pleksiglas bir kafes yerleştirilir. Bu kafesin boyutları çeşitli ölçülerde olabilir. Deney hayvanı kafes içinde bir hareket yaptığında karşılıklı IR sensörler arasındaki iletişimi keser ve bu denegin yaptığı hareketin şekline göre cihaza bağılı bir kaydedici tarafından kaydedilir. Bu sistem yardımı ile kemirgenlerin horizontal, vertikal ve ambulator aktivite kaydedilebilir.

Horizontal aktivite, denegin yer değiştirme ve dikilme hareketleri yapmaksızın olduğu yerde yaptığı hareketlerdir. Vertikal aktivite, arka ayakları üzerinde yaptığı dikilme hareketidir ve bantlar üzerindeki vertikal sensörler yardımı ile algılanır. Ambulator aktivite ise denegin kafes içinde dikilme haricinde yaptığı her türlü yer değiştirme (gezinme) hareketidir. Horizontal ve vertikal aktiviteler deney hayvanının stereotipik hareketleri ve agresyon düzeyi hakkında fikir verebilir.

Her üç aktivite ayrı ayrı değerlendirilebileceği gibi (Uzbyay ve ark., 1994) üçünün toplamı total lokomotor aktivite olarak da ifade edilebilir (Uzbyay ve ark., 1997). Kokain ve amfetamin gibi psikostimulanlar ile (Çelik ve ark., 1999; Uzbyay ve ark., 2000b) bromokriptin gibi dopaminerjik agonistler (Uzbyay ve ark., 1994) kemirgenle-

rin lokomotor aktivitelerinde artışlara neden olurken, haloperidol gibi dopaminerjik antagonistler lokomotor aktivitede azalmalara neden olurlar (Wadenberg ve Ahlenius, 1991). Diazepam gibi benzodiazepinler ve etanol kemirgenlerde doza bağımlı bifazik etkiler oluşturmurlar. Bu ajanlar düşük dozlarında lokomotor aktivitede artışa neden olurken, yüksek dozlarda lokomotor aktiviteyi deprese ederler. Locomotor aktivite ölçümlerinde bu tür maddeler test edilen ajanın etkisi saptanmaya ve bunlarla karşılaştırılmaya çalışılırken pozitif kontrol olarak kullanılır. Bu tip çalışma protokollerinde pozitif kontrolün bifazik etkileri göz önünde bulundurulmalı ve karşılaştırmanın sağlıklı olabilmesi için pozitif kontrolün dozunun dikkatli ve doğru seçilmesi gerekir.

Kemirgenlerin lokomotor aktiviteleri gün içinde farklılık gösterebilmektedir. Ardışık lokomotor aktivite ölçümleri esnasında da deneklerin spontan lokomotor aktivitelerinde giderek bir azalma gözlenir ve bu azalma örneğin, her iki saatte bir 6 saat boyunca ölçülen bir süreçte, 6. saatte, ilk ölçüme göre oldukça anlamlı düzeylere ulaşabilir (Şekil 45). Bu nedenle birden fazla grupla yapılan çalışmalarda aktivite ölçümlerinin günün hep aynı saatlerinde yapılması ve paralel kontrol grubunun bulunması oldukça önemlidir. Aksi takdirde lokomotor aktivitede zaman içinde gözlenen değişiklik test edilen ilaç veya maddenin etkisi gibi algılanarak hatalı sonuç ve değerlendirmeler ortaya çıkabilir.



**Şekil 45.** Alkol yoksunluk sendromunun ilk 6 saatlik döneminde sıçanlarda gözlenen lokomotor hiperaktivite ve bunun üzerine nitrik oksid sentaz inhibitörü L-NAME'in inhibe edici etkisi (Uzbay ve ark., 1997'den alınmıştır; x:  $p < 0.05$  alkole bağımlı olmayan kontrole göre anlamlı ölçüde farklı; \*  $p < 0.05$  alkole bağımlı olan kontrole göre anlamlı ölçüde farklı). Bu grafikte içi boş beyaz ve içi dolu siyah barlarla ifade edilen kontrol gruplarının lokomotor aktivitelerinde tekrarlayan ölçümler sırasında giderek bir azalma gözlenmektedir. Azalma özellikle alkole bağımlı olmayan, içi boş beyaz barla ifade edilen kontrol grubunda başlangıça göre belirgin bir şekilde artmıştır. Bu durum deney hayvanının lokomotor aktivitesinin ölçüldüğü ortama adaptasyonu ile yakından ilişkilidir ve bu grafik kemirgenlerde tekrarlayan lokomotor aktivite ölçümlerinde paralel kontrol grubu ile çalışma zorunluluğunu çok net bir şekilde göstermektedir (Uzbay, 1997'den alınmıştır).

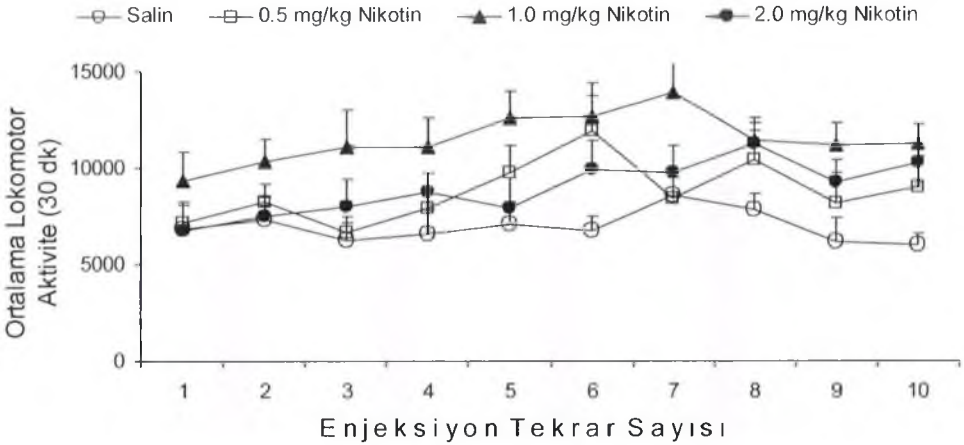


## **Psikostimulanların Motor Aktivite Üzerine Etkilerine Duyarlılaşıma Gelişmesinin Değerlendirilmesi**

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 “duyarlılaşma (sensitizasyon)” veya “ters (reverse) tolerans” olarak adlandırılır. Duyarlılaşıma toleransın aynadaki görüntüsü gibidir (Steward ve Badiani, 1993).

Duyarlılaşıma kavramı toleransa göre daha yenidir ve duyarlılaşma ile ilişkili bilişenler tolerans kavramına göre daha sınırlıdır. Duyarlılaşıma ile ilişkili bilgilerin çoğu kokain, amfetamin, nikotin, alkol, fensiklidin ve morfin gibi maddelerden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu maddeler belli dozlarda deney hayvanlarına verildiklerinde lokomotor aktivitede artışa neden olurlar. Deney hayvanına aynı dozun tekrarlanarak verilmesi durumunda lokomotor aktivitede her seferinde giderek artan bir stimulasyon görülür ve bu durum ilacın motor aktiviteyi artırıcı etkisine gelişen duyarlılaşma olarak ifade edilir (Itzak ve Martin, 1999; Domino, 2001; Kayir ve Uzbay, 2002; Shim ve ark., 2002). İlaçların lokomotor duyarlılaşma oluşturuıcı etkileri ile bağımlılık oluşturma potansiyelleri arasında bir ilişki olduğu kabul edilir.

Bağımlılık yapıcı maddelerin lokomotor stimulan dozları ile duyarlılaşma oluşturuıcı dozları birbirinden farklı olabilir. Duyarlılaşıma oluşumu genellikle maddelerin lokomotor aktivite üzerine subefektif dozlarında ve aralıklı enjeksiyonları ile oluşturulabilir. Konu ile ilişkili bir örnek Şekil 46’da görülmektedir:



**Şekil 46.** Nikotin (1.0 mg/kg) tekrarlanan enjeksiyonlar sonucunda 7. tekrarda en yüksek lokomotor aktivite artışını meydana getirdi ve bu artış ilk uygulamaya göre anlamlı etki oluşturmaktadır (Uluslu ve ark., 2003’ten alınmıştır).

Şekil 46’da da görüldüğü gibi nikotinin 2 mg/kg gibi daha yüksek dozu ile farelerde lokomotor duyarlılaşma oluşturulamamıştır. Nikotinin 1 mg/kg’lık dozuna ise 7. uygulamada duyarlılaşma gelişmiştir. Enjeksiyonlar birer gün aralıklı olarak uygulanmıştır.

Tolerans gelişiminde olduğu gibi, bazı maddeler arasında “çapraz duyarlılaşma” söz konusudur. Bu durum özellikle bazı bağımlılık yapıcı maddelerden birine gelişen duyarlılaşmanın diğerine de gelişmiş olması ile karakterizedir. Morfin, kokain ve alkol (Nestby ve ark., 1997; Itzhak ve Martin, 1999) arasında ve amfetamin, kafein ve nikotin arasında (Çelik ve ark., 2006) çapraz duyarlılaşma olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.

Çapraz duyarlılaşma çalışmaları için önce maddelerin lokomotor stimülan dozları belirlenir. Locomotor aktiviteyi arttırıcı subeffektif doz seçilerek deneklere her gün veya aralıklarla (iki veya üç günde bir) enjekte edilir. Aralıklarla yapılan enjeksiyonlarda duyarlılaşmanın daha çabuk ve etkin bir biçimde geliştiği bildirilmiştir. İki hafta gibi daha uzun aralıklarla da enjeksiyon yapılarak duyarlılaşma çalışmaları organize edilebilir. Aralıklarla veya aralıksız tekrarlayan enjeksiyonlara lokomotor aktivitedeki artış plato yapıcaya kadar devam edilir. Kontrol grubundaki deneklere ise ilaç grubu ile paralel salin enjeksiyonları yapılır. İlaç grubunda duyarlılaşma gelişimi net olarak gözlemlendikten sonra, izleyen tekrarda hem kontrol grubuna hem de ilaç grubuna aralarında çapraz duyarlılaşma olup olmadığı test edilecek olan diğer ilacın lokomotor aktiviteyi arttırıcı bir dozu enjekte edilir (challenge enjeksiyon= karşı doz enjeksiyonu). Örneğin, test edilen ilaç amfetamin ise ve nikotin ile arasında bir çapraz duyarlılaşma olup olmadığı incelenmek isteniyorsa, önce amfetaminin tekrarlayan enjeksiyonları ile amfetamine lokomotor duyarlılaşma sağlanır ve son amfetamin dozundan sonra nikotinin lokomotor aktiviteyi arttırıcı bir dozu amfetamin yerine hem amfetamin hem de nikotin gruplarına enjekte edilir. Karşı doz enjeksiyonu yapılan ilaç grubunda ölçülen lokomotor aktivite değerinin kontrol grubundaki karşı enjeksiyon sonrası ölçülen değerden anlamlı ölçüde yüksek olması ve karşı enjeksiyon ile ölçülen değer bir önceki ilaç (örneğe göre amfetamin) enjeksiyonundan anlamlı ölçüde farklı olmaması test edilen iki ilaç arasında (örneğe göre amfetamin ve nikotin arasında) çapraz lokomotor duyarlılaşma olduğunu gösterir.

Vanderschuren ve ark. (1999) sıçanlarda amfetamine ilk dozu izleyen üç haftalık bir ara sonrasında yapılan ilk enjeksiyon ile duyarlılaşma geliştiğini gözlemlemişlerdir. Kayir ve Uzbay (2002) ise etanol ile farelerde gerçekleştirdikleri çalışmada, etanolün ilk dozunu izleyerek iki hafta aradan sonra verilen aynı dozun lokomotor aktivitede bazı artışlara neden olduğunu, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu artışların duyarlılaşma gelişimi olarak yorumlanabilecek anlamlı bir artış oluşturmadağını göstermişlerdir. Bu noktada duyarlılaşma çalışmalarında enjeksiyonlar arasında kullanılacak araların duyarlılaşma gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu ve optimum aranın deney hayvanının ve kullanılan maddenin türüne bağlı olabileceğini düşünebiliriz.

Duyarlılaşmanın en önemli özelliklerinden biri toleransa göre daha kalıcı olmasıdır. Deney hayvanlarında bazı stimülan maddelere gelişen duyarlılaşmanın bir yıl gibi uzun bir süre sonunda bile devam ettiği gözlenmiştir (McKim, 2000).

### **Duyarlılaşma gelişiminde çevrenin etkisi**

Tolerans gelişiminde olduğu gibi duyarlılaşma da koşullanmış türde ve özellikle çevreye bağımlı bir koşullanma ile oluşabilir (Robinson ve Berridge, 2000). Çevreye bağımlı koşullanmış duyarlılaşmanın iki yönü vardır: Birincisi, eğer duyarlılaşma özel bir mekanda ilaç ve/veya maddenin sürekli alınması ile oluşmuşsa, ilaç (madde) bu özel mekan dışında alındığında duyarlılaşma etkileri kısmen veya tamamen

ortadan kalkabilir. İkinci olarak, özel bir mekanda maddenin sürekli olarak alımıyla gelişen duyarlılaşmada mekanın kendisi aynen duyarlılık gelişen madde gibi koşullanmış bir uyarı sağlayarak duyarlılaşmaya yardımcı olabilir. Örneğin, bir denek özel bir mekana koşullanarak bir maddeye duyarlılık gelişmiş ise, aynı mekanda deneye madde dışında etkisiz bir ajan (örneğin, salin) verilse bile maddeye benzer duyarlılaşma belirtileri gözlenebilir. Sıçanlarda bromokriptinin lokomotor aktiviteyi artırıcı etkilerine gelişen duyarlılaşmanın çevreye bağımlılık gösterdiği iyi bilinmektedir. Sıçanlara bromokriptin enjeksiyonlarının yaşadıkları ortamda yapılması ve lokomotor aktivite ölçümlerinin yaşadıkları ortamdan farklı özelliklere sahip bir mekanda gerçekleştirilmesi ilacın lokomotor etkilerine duyarlılaşmayı kolaylaştırmaktadır (Hoffman ve Wise, 1992; Kelsey ve Carlezon, 2002).

Çevreye bağlı duyarlılaşma toplu madde kullanımına da yol açan alt kültürlerin oluşumuna katkı sağlayıcı bir faktör olabilir.

### **Yoksunluk Sendromunun Değerlendirilmesine Yönelik Modeller**

#### **Kemirgenlerde alkol yoksunluk sendromunun değerlendirilmesi**

Alkole bağımlılık gelişimi ve alkol yoksunluk sendromu çalışmaları için alkol deney hayvanlarına inhalasyon (Goldstein ve Pal, 1971), intragastrik entübasyon (Majchrowicz, 1975) ve çoğunlukla da sıvı diyet yöntemleri ile (Lieber ve DeCarli, 1989; Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay ve Bizarro, 2010) verilebilir. Bütün bu yöntemler içinde aşağıda sıralanan avantajları nedeniyle sıvı diyet yöntemi kemirgenlerdeki alkol bağımlılığı ile ilgili çalışmalarda daha çok tercih edilir (Uzbay, 2009c):

1. Alkolün suya karıştırılarak verilmesindeki kötü tat gibi denegin alkol alımını kısıtlayan aversif etkiler tadı cazip hale getiren katkılarla giderilebilir. Ayrıca denek bu yöntemde alkol dışında başka bir yiyecek veya içecek almadığından tüketim provoke edilir ve böylece günlük 12-18 g/kg gibi yüksek dozlarda alkol tüketimi sağlanabilir.
2. Yüksek alkol tüketimine bağlı olarak alkolü suya katarak elde edilenden üç misli daha yüksek kan alkol konsantrasyonu sağlanabilir.
3. Deneklerin besin tüketimi hassas bir şekilde değerlendirilebilir ve kontrol edilebilir.
4. Özgül deneysel gereksinimler için besin komponentlerinin kolayca değiştirilmesi mümkündür.
5. Kronik alkol alan deney hayvanlarında hepatik vitamin A düzeylerinde düşüşler görülür. Bu düşüşler büyümeyi yavaşlatıcı yönde etki yapar. Sıvı diyet yönteminde diyetin içine yeteri kadar A vitamini katılarak büyüme üzerine olumsuz etkiler ortadan kaldırılır ve karaciğer harabiyeti en düşük seviyede tutularak deneye çok daha uzun süre alkol verilebilir. Böylece alkolün çok uzun süreli kronik kullanımına bağlı etkileri de incelenebilir.
6. Sıvı diyet yöntemi diğer yöntemler gibi travmatik değildir. Ayrıca deney hayvanının alkolü kendi istediği kadar almasına olanak verdiği için insandaki kronik alkol kullanımını en iyi taklit eden hayvan modelidir.

Sıvı diyet ile alkolik deney hayvanı modeli yapılırken kontrol grubundaki deneklere alkol alanlara paralel olarak alkol içeren sıvı diyet ile izokalorik alkolsüz sıvı diyet verilmelidir. Alkolsüz sıvı diyetdeki kalori oranı diyetten çıkan alkolün sağladığı kaloriye eşdeğer kalori sağlayacak oranda şeker katılarak eşitlenir. Yani alkol ile şeker izokalorik olarak yer değiştirir. İdeal bir alkolü sıvı diyetinde total kalonin yaklaşık olarak % 36'sı etanolden sağ-



lanmalıdır. Alkolün total kalorideki payının yani miktarının artması daha az alkol tüketimine ve düşük kan etanol konsantrasyonuna neden olabilir (Liber ve DeCarli, 1989). 1000 ml'lik bir sıvı diyet içinde v/v (hacim/hacim) hesabı ile %6-7'lik etanol konsantrasyonu vasıtasıyla bu ölçüt sağlanabilir (Liber ve DeCarli, 1989; Uzbay ve Bizarro, 2010).

Sıçanlarda alkole fiziksel bağımlılık gelişimi ve alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin ortaya çıkması için oral yoldan intragastrik entübasyon ile günlük 9-15 g/kg etanolün en az 4 gün alınması gerektiği ileri sürülmüştür (Majchrowicz, 1975). Sıvı diyet yöntemi ile %7.2 v/v alkolün 15-21 gün arasında alınması da sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunun tüm majör semptomlarının ve beyinde dopamin ve serotonin gibi alkol bağımlılığı ile ilişkili nörotransmitterlerin turnoverinde çeşitli değişikliklerin ortaya çıkması için yeterli olabilmektedir (Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay ve ark., 1997; Uzbay ve ark., 1998b; Uzbay ve ark., 2000a,bc).

Bu kitabın yazarı doktora tezi sürecinde sıçanlara özgül özgün ve yeni bir sıvı diyet geliştirmiş (Uzbay, 1992) ve bu diyeti kullanarak kronik alkol kullanımı ve alkole fiziksel bağımlılık gelişimi ile ilişkili birçok çalışma gerçekleştirmiştir. Modifiye sıvı diyet ile çalışmaların 5. gününden itibaren Wistar cinsi sıçanların 26 gün süre ile 9 g/kg'ın üzerinde etanol aldığı (Şekil 47) ve kanda yeterli etanol konsantrasyonu olduğu gözlenmiştir. Günde 9 g/kg'ın üzerindeki etanol tüketimi alkol yoksunluk sendromu belirtilerini ortaya çıkarabilecek şiddette bir fiziksel bağımlılığa neden olmaktadır. Çalışmanın başlangıcında sıvı diyetin içindeki alkol konsantrasyonu ilk üç gün %2.4 ve izleyen 4 gün % 4.8 gibi değerlerdedir. Çalışmanın 7. gününden itibaren sıvı diyet içindeki etanol konsantrasyonu %7.2'ye çıkarılmakta ve bu konsantrasyon ile çalışmaya devam edilmektedir (Tablo 18).

**Tablo 18. Sıçanlara uygun modifiye sıvı diyet formülasyonu (1000 ml'lik formülasyon)**

| Süre ve Oran             | Süt (ml) | Etanol (%96.5 v/v, ml) | Şeker (g) |
|--------------------------|----------|------------------------|-----------|
| İlk 3 gün, % 2.4         | 975      | 25                     | 8.15      |
| İzleyen 4 gün, % 4.8     | 950      | 50                     | 4.85      |
| 7. günü izleyerek, % 7.2 | 925      | 75                     | 1.65      |

Formülasyonun her aşamasında 500 ünite vitamin A ilavesi yapılır. Bu diyet 1000 ml'sinde 1000.7 kcal içerir.

Şeker ve etanol izokalorik olarak yer değiştirmek suretiyle konsantrasyonlar ayarlanır. Kontrol grubuna 1000 ml süt içinde 13.2 g şeker ve 500 ünite vitamin A konulmuş olan eşdeğer kalorili (izokalorik) etanolsüz sıvı diyet verilir.

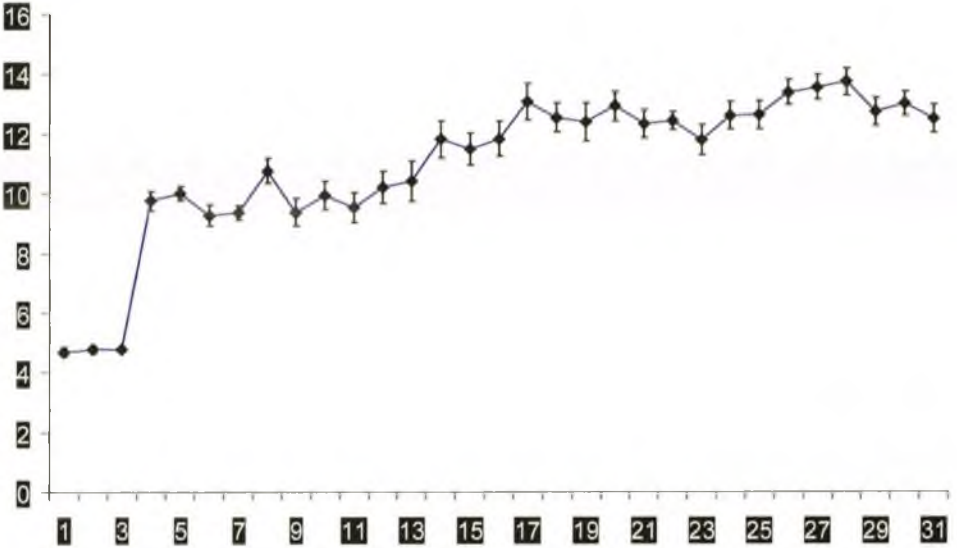
Sıvı diyet tekniği ile çalışmada en çok dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Modifiye sıvı diyet günlük olarak hazırlanıp hep aynı saatte verilmelidir.
2. Günlük ağırlık ve tüketim kontrolü yapılmalı, elde edilen verilerden g/kg/gün tüketimler her denek için ayrı ayrı hesaplanmalıdır.
3. Kaliteli süt kullanılmalıdır. Dayanıksız günlük şişe sütleri ile etkili bir tüketim sağlanamayabilir. Dayanıklı karton ambalajlarda sunulan sütler tercih edilmelidir.
4. Şişelerin ve uçların çok iyi yıkanması gereklidir. Yıkama işlemi her gün yapılmalıdır. İyi temizlenmemiş şişeler kötü koku nedeniyle tüketimi azaltabilir.
5. Şişelerin kafeslere konulduktan sonra sızıntı kontrolü yapılmalıdır. Damlatmayı önleyen bilyalı sistemle çalışma tüketimin daha sağlıklı ve kesin saptanmasına yardımcı olur.

6. Deneklerin kafes temizliğinin en az iki günde bir yapılması gereklidir.
7. Yoksunluk dönemi test edilirken laboratuvar ortamında aşırı uyarıcılardan (ses, ışık, sıradışı gürültü vb.) sakınılmalıdır.
8. Yoksunluk çalışmalarında deney hayvanlarının deney yapana verebileceği zarara karşı gerekli önlemler alınmış olmalıdır.
9. Değerlendirmelerin aynı araştırmacı tarafından yapılması ve mümkünse iki ayrı tarafsız gözlemci ile skorlamaların yürütülmesi gereklidir.

Yukarıdaki kurallara uyulmaması halinde elde edilen sonuçların bilimsel geçerliliği çok yüksek olmayacaktır.

Alkol alımına yatkınlıkları olan ve alkol tercih eden (Sardinian alcohol preferring rats gibi) özel sıçan türleri ile çalışmada alkol tüketimi daha yüksektir ve alkol v/v %10 gibi yüksek konsantrasyonda deneklerin içme suyuna karıştırılarak da verilebilir (Colombo ve ark., 1995; Colombo ve ark., 1997; Lobina ve ark., 1997). Ancak bu tür sıçanlar pahalı olmaları ve ülkemizde yetiştirilmemeleri nedeni ile ülkemiz koşullarındaki alkolizm çalışmalarında sıvı diyet ve intragastrik entübasyon gibi teknikler daha çok tercih edilmektedir.



**Şekil 47.** GATA Psikokofarmakoloji Araştırma Ünitesi'nde 1992-2009 yılları arasında modifiye sıvı diyet tekniği ile etanol verilen Wistar sıçanların etanol verilmesinin başlangıcından itibaren bir ay süre ile günlük g/kg etanol tüketimleri (n= 450 sıçan).

Yirmidört saatte tüketilen alkol miktarının hesaplanması ve deney başlangıcından sonuna kadar vücut ağırlığının değerlendirilmesi amacıyla günlük olarak tüketilen hacim kaydedilirken, vücut ağırlıkları da kaydedilmelidir. Her bir sıçanın 24 saatlik alkol tüketimi; aşağıdaki formül ile hesaplanarak g/kg/gün şeklinde kaydedilmelidir (Uzbay, 1992).

$$A = d [(V \times 75)/W]$$

$$A = \text{g/kg/gün Alkol tüketimi}$$

$d = \%96.5$  Alkolün özgül ağırlığı ( $25^{\circ}\text{C}'de 0.81 \text{ g/cm}^3$ )

$V =$  Günlük tüketilen sıvı diyet miktarı (ml)

$W =$  Deney hayvanının ağırlığı (g)

### Kan etanol düzeyi ölçümü

Alkole fiziksel bağımlılık gelişebilmesi bakımından diğer önemli bir parametre de alkol alan deneklerde, alkolü hangi yöntem ve yoldan alırlarsa alsınlar kanda yeterli etanol konsantrasyonunun sağlanmasıdır. İnhalasyon yöntemi veya intragastrik entübasyon ile alkol verilmesinde hızlı ve yeterli ölçüde kan etanol düzeyine erişilir. Sıvı diyet tekniğinde deneklerin gün içinde istedikleri dönemlerde alkol almalarına izin verildiğinden gelişigüzel dönemlerde ölçülen kan etanol düzeyleri yetersiz ve çelişkili sonuçlar alınmasına neden olabilir. Sıvı diyet tekniği ile alkol verilen deneklerde kan etanol düzeyi ölçümlerinin paralel ve ayrı bir grupta en az iki haftalık  $\%7.2'$ lik alkol tüketimini izleyerek tercihan 24 saatlik bir alkol içme süresinin sonunda yeni alkollü diyet verilme saatinden bir kaç saat önce yapılması uygun olur.

Deneklerden kan eter anestezisi altında intrakardiyak yoldan alınabilir. Sıçanlarda kuyruk veninden kan alınması etanol düzeyi tayini için yeterli kan alımına çok defa izin vermez. Kuyruk kesilmek suretiyle kanatılarak kan alma ise etik nedenlerle doğru değildir. Kan etanol düzeyi fluoresan polarizasyon immünoassay yöntemi ile veya spektrofotometrik yöntemle serumdan hızlı bir şekilde değerlendirilebilir. Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta alınan kan örneklerinin açık tüplerde uzun süre bekletilmemesidir. Böyle bir durumda kandaki etanol uçarak hatalı veya düşük düzeyler ölçülmesine neden olur. En iyisi ağız kapaklı küçük tüplere kanın alınarak bekletmeden hızlı bir şekilde testlerin yapılmasıdır.

Özellikle sıvı diyet tekniği ile gerçekleştirilen çalışmalarda  $120 \text{ mg/dl}'nin$  üzerinde kan etanol düzeyi ölçülmesi yeterli alkol alınmış olduğunu teyit eder. Tablo 19'da tanımlanan modifiye sıvı diyet ile yapılan çalışmalarda sıçanlarda  $120-300 \text{ mg/dl}$  arasında yeterli ve yüksek kan etanol düzeyleri saptanmıştır (Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay ve ark., 1997; Uzbay ve ark., 2001; Uzbay ve ark., 2004).

### Alkol yoksunluk sendromunun değerlendirilmesi

Alkole fiziksel bağımlılık gelişimine yeterli süre alkol alan deney hayvanlarında alkol kesilmesini izleyen dönemde yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Alkol yoksunluk sendromunun belirtileri özellikle sıçanlarda çok iyi tanımlanmıştır (Majchrowicz, 1975; Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay ve ark., 1997). Bu belirtilerin çoğu alkol yoksunluğundaki farelerde de gözlenebilir (Goldstein ve Pal, 1971; Goldstein, 1972; Goldstein, 1973). Alkol yoksunluk sendromunda gözlenen belli başlı semptomlar Tablo 19'da görülmektedir:



**Tablo 19. Kemirgenlerde gözlenen alkol yoksunluk sendromu belirtileri**

Lokomotor hiperaktivite  
Artmış stereotipik aktivite (özellikle koklama, taranma ve baş sallama)  
Postür bozukluğu  
Yürüme bozukluğu  
İritabilite ve ajitasyon  
Islak köpek silkinmesi (wet dog shake)  
Kuyruk sertliği ve tremor  
Genel tremor  
Diş çatırdaması (teeth chattering)  
Katatoni  
Epileptik nöbetler (seizure)

Stereotipi kemirgenlerin bir gözlem kafesinde ambulator (gezinme) hareketi dışında kalan ve yineleyerek yaptığı hareketlerdir. Bu hareketler Tablo 20’de görülmektedir.

**Tablo 20. Kemirgenlerde gözlenen belli başlı stereotipik davranışlar**

Kemirme (gnawing)  
Taranma (grooming)  
Dikilme (rearing)  
Başını havaya kaldırma (head weaving)  
Havayı koklama (sniffing)  
Esne (yawning)  
Yalanma (licking)  
Çiğneme davranışı (chewing)  
Eksen etrafında dönme (turning behavior)

Gelişen stereotipik hareketlerin şiddeti ile paralel olarak bu hareketlerden sadece biri, bir kaç veya tümü bir denekte ortaya çıkabilir. Stereotipinin şiddeti birim zamanda deney hayvanının yaptığı stereotipik hareketlerin sayılması ile veya ortaya çıkan stereotipik hareketlerin çeşidi ve sayısı skorlanarak ifade edilebilir (Uzbay ve ark., 1997).

Stereotipik hareketler artmış dopaminerjik aktivitenin değerlendirilmesinde bir ölçüt olarak kullanılabilir. Amfetamin ve kokain gibi dolaylı yoldan etki eden dopaminerjik agonistler ile bromokriptin gibi dopaminerjik reseptör agonistleri belli bir doz aralığına kadar kemirgenlerin lokomotor aktivitesini artırırken yüksek dozlarında lokomotor aktiviteyi azaltıp stereotipik hareketlerin ortaya çıkmasına neden olurlar (Wise ve Bozarth, 1987; Jackson ve ark., 1988a,b; Przewlocka ve ark., 1996). Stereotipik hareketler alkol yoksunluk sendromunun erken dönemlerinde olduğu gibi, artmış anksiyete ve araştırıcılık (exploring) ile birlikte de ortaya çıkabilir ve kemirgenlerde alkol yoksunluk sendromunun bir belirtisi olarak da değerlendirilmektedir (Majchrowicz, 1975; Uzbay ve ark., 1997; Uzbay ve ark., 2000a).

Tablo 19’da görülen semptomlar alkolün kesilmesini izleyen ilk saatlerden başlayarak giderek sıklığı ve şiddeti artan bir seyir izler. Bunların görülme süresi, sırası, sıklığı ve şiddeti denekler arasında bireysel farklılıklar gösterir. Alkol yoksunluk sendromunun şiddeti de bu semptomların sayısı ve şiddeti ile orantılı olarak hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç grupta değerlendirilebilir. Tüm semptomların gözlemlendiği bir denneğin şiddetli, en az üç semptomun gözlemlendiği bir denneğin hafif, üçten fazla semptomun daha şiddetli gözlemlendiği bir denneğin ise orta şiddette yoksunluk sendromu geçirdiği kabul edilir (Majchrowicz, 1975).

Lokomotor hiperaktivite, artmış stereotipi, tremor ve ıslak köpek silkinmesi gibi semptomlar alkol yoksunluğunun erken dönemlerinden başlayarak en azından 6-8 saat giderek hafifleyen şiddette devam ederken, epileptik nöbetler 6. saat gibi daha geç dönemde ortaya çıkar. Alkol yoksunluk sendromu esnasında nöbetler spontan olarak meydana gelebileceği gibi 100 dB şiddetinde zil uyarısı ile, anahtar şingirdatarak veya denek elle uyarılarak da oluşturulabilir.

Katatoni ilaçların özellikle ekstrapiramidal santral sinir sistemi üzerine etkilerini kemirgenlerde değerlendirmeye yönelik bir davranış modelidir. Nöroleptik ilaçlar gibi santral sinir sisteminde özellikle striatumda dopaminerjik aşırımı inhibe eden ilaçlar kemirgenlerde belirgin katatoni oluştururlar (Koffer ve ark., 1988; Sanberg ve ark., 1988).

Katatoni ölçümleri için “dikey tel testi” (vertical wire test) sık kullanılan basit ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (Uzbay, 2001). Burada 90°’lik bir açı ile dik olarak yerleştirilmiş bir tel üzerine bırakılan deney hayvanının hareketsiz kalış süresi kaydedilir. Katatoninin pozitif kabul edilebilmesi için bu sürenin 15 saniyeden fazla olması gerekir. Bu tel 45°’lik bir açı ile konabileceği gibi tamamen yatay olarak da konabilir. Tel yatay olarak yerleştirilmişse katatoninin pozitif kabul edilebilmesi için deney hayvanı en az 120 saniye pozisyonunu hiç değiştirmemelidir. Katatoni değerlendirilirken dikey testte en az 15 saniye, yatay testte 120 saniyenin üzerinde hareketsiz kalış sürelerinin ortalaması alınabileceği gibi, gruplarda katatoni belirlenen denek yüzdesi veya katatoninin süresi skorlanarak katatoni şiddeti üzerinden de değerlendirme yapılabilir. Deney hayvanının pozisyonunu değiştirmeden hareketsiz olarak kaldığı süre ne kadar artmışsa katatoninin şiddeti o ölçüde fazladır (Resim 41).

Dikey tel testinde katatoni şiddetinin katatoni süresi yardımıyla değerlendirilmesine yönelik bir örnek Tablo 21’de sunulmuştur.



**Resim 41.** Sığana uygulanan dikey tel testinde gözlenen katatoni (Uzbay 2004a’dan alınmıştır).

**Tablo 21. Dikey tel testinde katotoni şiddetinin skorlanması\***

| Katotoni süresi | Skor |
|-----------------|------|
| < 15 san        | 0    |
| 15-20 san       | 1    |
| 21-35 san       | 2    |
| 36-50 san       | 3    |
| 51-60 san       | 4    |
| > 60 san        | 5    |

\* Uzbay, 2001.

Islak köpek silkinmesi, tremor, kuyruk sertliği ve diş çatırdaması gibi semptomlar var veya yok şeklinde değerlendirilip gözlenen populasyondaki % oluş sıklıkları ile ifade edilip değerlendirilebilirler. Postür ve yürüme bozukluğu, irritabilite ve ajitasyon gibi belirtiler oluş şiddetlerine göre skorlanarak değerlendirilebilirler (Uzbay ve Kayaalp, 1995b; Uzbay ve ark., 1997).

Alkol yoksunluk sendromu esnasında odijojenik nöbetler alkolik deneklerin %50-80'inde ortaya çıkar. Bu nöbetlerin latent süresi, % sıklığı veya şiddeti değerlendirilebilir. Nöbet şiddetinin değerlendirilmesinde skorlama yapılabilir (Morriset ve ark., 1990; Uzbay ve ark., 1997).

Yukarıda sayılan tüm semptomlar tek tek değerlendirilebileceği gibi, semptomların ayrı ayrı değerlendirilmesi sonucu deneklerde gözlenen her bir semptoma verilen skorların toplamı "total alkol yoksunluk sendromu skoru" olarak ifade edilebilir ve böylece total alkol yoksunluk sendromu şiddeti de değerlendirilebilir (Uzbay ve ark., 1995b; Uzbay ve ark., 1997).

Normal bir sıçanın postürü Resim 42 (A)'da, anormal yürüme ve postür (B)'de kuyruk sertliği (C)'de, alkol yoksunluk sendromu esnasında 100 dB şiddetinde sesli uyarı ile ortaya çıkan tonik-klonik konvülsiyon (D)'de görülmektedir.



**Resim 42.** Normal bir sıçanın postürü (A), alkol yoksunluğunda anormal yürüme ve postür (B), kuyruk sertliği (C) ve odijojenik nöbet (D)'de görülmektedir (Uzbay, 1992'den alınmıştır).



Kemirgenler dışında rhesus maymunlarda (Ellis ve Pick, 1970a), şempanzede (Pieper ve ark., 1972) ve köpekte (Ellis ve Pick, 1970b) de alkol bağımlılığını incelemeye yönelik modeller tanımlanmış ve kullanılmıştır. Bu modellerin kullanımı pahalı olmaları ve kemirgenlerdekine göre uygulama güçlükleri nedeni ile oldukça sınırlıdır ve ayrıntılarından burada söz edilmeyecektir.

### **Morfin yoksunluk sendromunun değerlendirilmesi**

Farelerde morfine fiziksel bağımlılık geliştirmek ve yoksunluk sendromunu değerlendirmek için subkutan yoldan üç gün süre ile günde üç kez morfin sülfat enjekte edilir. Dördüncü gün fareye yine tek doz morfin sülfat enjekte edildikten iki saat sonra opioid antagonisti nalokson 5 mg/kg dozda intraperitoneal (ip) yoldan enjekte edilerek morfin yoksunluk sendromunun farelerde en sık görülen ve kolay değerlendirilen semptomu olan sıçrama (jumping) davranışları presipite edilir. Bir gözlem kafesine alınan farede nalokson enjeksiyonunu izleyen 30 dakika boyunca sıçramaların sayısı değerlendirilir (Zarrindast ve Farzin, 1996).

Majeed ve ark. (1994) farelere morfini 10 mg/kg dozda ip yoldan 7 gün süre ile vermişler, bu sürenin sonunda 2 mg/kg ip nalokson enjeksiyonu sonrası farelerde sıçrama davranışı, dikilme (rearing) ve ağırlık kaybı gibi morfin yoksunluk sendromu belirtilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada sıçrama ve dikilme hareketleri 15 dakika süre ile sayılırken, deney öncesine göre ağırlık kayıpları da gram olarak kaydedilerek değerlendirilmiştir.

Farede morfine fiziksel bağımlılık geliştirmek için cilt altına pellet implantasyonu yöntemi de kullanılır. Bunun için fareye eter anestezisi altında 25-75 mg'lık baz morfin pelletleri insizyonla skapula bölgesinde cilt altına yerleştirilir. Yetmiş iki saat sonra fareye 4 mg/kg ip nalokson veya 50 µg/kg ip naltrekson enjekte edilerek sıçrama, defekasyon ve vücut ağırlığındaki azalma gibi morfin yoksunluk sendromu belirtileri değerlendirilebilir (Cappendijk ve ark., 1993; Cappendijk ve ark., 1995; Thorat ve ark., 1994).

Sıçanlarda morfine fiziksel bağımlılık geliştirmek için, baz morfinden hazırlanan morfin pelletleri (total 150 mg olacak şekilde 2 adet 75 mg'lık) eter anestezisi altında küçük bir insizyon yapılarak skapular bölgeye yerleştirilir. Pelletlerin yerleştirilmesini izleyen 72 saat sonra sıçanlara 2 mg/kg nalokson enjekte edilerek morfin yoksunluk sendromu presipite edilir. Sıçanlarda sıçrama (jumping), ıslak köpek silkinmesi (wet dog shake), kıvrınma (writhing), defekasyon, pitozis, diş çatırdaması (teeth chattering), dikilme, taranma ve çiğneme gibi artmış stereotipik hareketler ve diyare çalışmalarda gözlenen ve tanımlanan belli başlı morfin yoksunluk sendromu semptomlarıdır. Bu semptomların şiddeti veya sıklığı skorlanarak oluşan yoksunluk sendromunun şiddeti ve bunun üzerine ilaçların etkisi değerlendirilir (Way ve ark., 1969; Cappendijk ve ark., 1995; Arıcıoğlu-Kartal ve Uzbay, 1997). Morfin pelletleri 25 mg dozda uygulanıp yoksunluk 2 yerine 4 mg/kg nalokson ile de presipite edilebilir (Kosersky ve ark., 1974a; Cappendijk ve ark., 1995).

Kemirgenlerde morfine fiziksel bağımlılık gelişimi ile ilişkili deneysel çalışmalarda gözlenebilecek ve değerlendirilebilecek yoksunluk sendromu belirtileri Tablo 22'de özetlenmiştir (Arıcıoğlu-Kartal ve Uzbay, 1997; Gray, 2002). Bu belirtilerin tümü veya bazıları gelişen fiziksel bağımlılığın derinliği ile orantılı şiddette gözle-

nebilir. Herhangi bir denek gelişen fiziksel bağımlılığın derecesine veya yatkınlığına göre bu belirtilerin tümünü, bazılarını veya sadece bir tanesini değişik şiddetlerde sergileyebilir. Yani, alkole fiziksel bağımlılık gelişiminde olduğu gibi, morfine fiziksel bağımlılık gelişiminin de şiddeti ve yoksunluk sendromu esnasında gözlelenebilen belirtilerin sayısı ve şiddeti bireysel değişkenlik gösterir. Morfin yoksunluk sendromu ile ilişkili çalışmalarda Tablo 22’de sıralanan semptomlardan belirgin olarak gözlenenler değerlendirmeye alınabilir.

**Tablo 22. Kemirgenlerde gözlenen morfin yoksunluk sendromu belirtileri**

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| Ani kaçma davranışı (escape)                                   |
| Kıvrınma (writhing)                                            |
| Dokununca şiddetli ciyaklama (squeal on touch)                 |
| Salyada belirgin artış (salivation)                            |
| Islak köpek silkinmesi (wet dog shake)                         |
| Rinore                                                         |
| İşemede artış (urination)                                      |
| Diyare                                                         |
| Ağırılık kaybı                                                 |
| Vücut ısısında kayıp                                           |
| Siçramalar (jumpings)                                          |
| Diş çatırdaması (teeth chattering)                             |
| Başta sürekli seyirmeler (head twitch)                         |
| Başın yinelenerek sağa, sola ve yukarı sallanması (head weave) |

### **Nikotin yoksunluk sendromunun değerlendirilmesi**

Nikotin bağımlılığına yönelik çalışmaların yapılabilmesi için uygun bir sıçan modeli Malin ve ark. (1992) tarafından tanımlanmıştır. Bu modelin esası eter anestezisi altında sıçanın skapulasına içi nikotin tartarat solüsyonu ile dolu bir osmotik mini pompanın implante edilmesi ve 7 gün süre ile günde en az 9 mg/kg hızda subkutan nikotin infüzyonunun sağlanmasıdır. Yedi günlük sürenin sonunda sıçana 1 mg/kg nikotinik antagonist mekamilamin subkutan yoldan enjekte edilerek nikotin yoksunluk sendromu belirtileri presipite edilir ve ortaya çıkan Tablo 23’de görülen yoksunluk semptomlarının şiddeti ve sıklığı ile bunların üzerine ilaçların etkileri alkol ve morfin yoksunluk sendromundakine benzer yöntemlerle değerlendirilir (Malin ve ark., 1992; Malin ve ark., 1994; Carboni ve ark., 1996; Hildebrand ve ark., 1997; Malin ve ark., 1998a).

Diğer bağımlılık türlerinde olduğu gibi nikotin yoksunluk semptomlarının görülme sıklığı ve şiddeti de bireysel değişkenlik gösterir. Yoksunluk şiddeti değerlendirilirken bu nokta dikkate alınmalıdır.

**Tablo 23. Kemirgenlerde gözlenen nikotin yoksunluk sendromu belirtileri**

Güçlükle soluk alma (gasps)  
 Abdominal kıvrınma  
 Diş  atırdaması (teeth chattering)  
  ı neme davranışı (chewing)  
 Islak köpek silkinmesi (wet dog shake)  
 Tremor  
 Pitozis,  
 Seminal ejakülasyon,  
 Esneme  
 Tırmalama

Yoksunluk sendromunu presipite etmek için nikotinik antagonist olarak intra-ventriküler heksametonyum (Malin ve ark., 1997) veya dihydro- -eritroidin (Malin ve ark., 1998b) de kullanılabilir.





# Ülkemizdeki Temel Sorunlar Ve Madde Bağımlılığı İle Mücadele

## BİR TOPLUMSAL HALK SAĞLIĞI SORUNU OLARAK MADDE BAĞIMLILIĞI

Madde bağımlılığı ve bağımlılık yapıcı maddeler 1960'lara kadar ciddi bir halk sağlığı problemi olarak görülmemiştir. Yirminci yüzyılın başlarına kadar batı ülkelerinde yaşayan insanların çoğu kullanımı ve serbestçe dağıtımı günümüzde yasalarla yasaklanmış olan maddeleri hekimlerin yazdığı reçetelerle temin etmiş ve kullanmışlardır. Kanun koyucular o zamana kadar bu ürünlere ilaç veya ilaçlara katılan uyarıcı veya rahatlatıcı katkı maddeleri olarak bakmış olmalıdır. Muhtemelen kendileri de hekim tavsiyesi veya reçetesi ile bu karışımları kullanmışlardır. Ünlü sanatçılardan papalara, kraliçelerden bilim insanlarına kadar geniş bir alanda kullanılan ve medya tarafından desteklenen bu ilaçları (!) kanun yapıcı ve koruyucularının da kullanmadığını düşününemeyiz.

Yetkililerin bu ürünlere tepki vermesi kademeli bir şekilde gerçekleşmiştir. İlk olarak Cenevre'de 1925 tarihinde toplanan Uluslararası Opiyum Konvansiyonu'nda imzalanan bildirge ile bağımlılık yaratma olasılığı bulunan maddelerin üretiminin kontrol altına alınması ve ticaretinin sınırlandırılması kararı verilmiştir. 1931 yılında da ülkelere ilaç üretimi için ihtiyaç duydukları bağımlılık yapma potansiyeli olan maddelerin miktarını açıklamaları zorunluluğu getirilmiştir. 1946 ve 1950 yıllarında Birleşmiş Milletler'e bağlı çalışan iki değerlendirme toplantısında bu tip maddelerin tıbbi amaçlı kullanımlarına da kısıtlama getirilmiştir. Buna rağmen 1950'lerin sonlarında birçok Avrupa ülkesinde amfetaminler eczanelerden hala kolaylıkla elde edilebiliyordu. Bunların satış ve kullanımları sınav dönemlerinde özellikle öğrenciler arasında artıyordu.

1960'lı yıllarda, afyon ve esrar başta olmak üzere barbitüratların ve alkolün bağımlılık yaptığı ve madde kötüye kullanımının bir davranış bozukluğu olduğu tip literatürüne girmiş olmakla beraber bunun nedenleri, tedavisi ve önlenmesine yönelik ciddi çalışmaların 1980'lerden itibaren giderek arttığını görmekteyiz. Psikofarmakolojinin II. Dünya Savaşı'ndan sonra gelişmeye başlamasına ve psikiyatrinin de bu dönemlerde önemli gelişmeler ortaya koymasına rağmen bilim insanlarının bu maddelerin bağımlılık yapıcı özellikleri ve insan davranışında oluşturdıkları ciddi değişikliklerle hiç ilgilenmemiş olması son derece ilginçtir.

Bağımlılığın bir toplumsal sorun olarak algılanması ve olumsuz boyutları Amerika Birleşik Devletleri'nin Vietnam Savaşı sonrası ülkesine dönen 200 binden fazla opioid bağımlısı ile uğraşmak zorunda kalması ile dikkat çekici olmaya başlamıştır. Bunun en büyük nedeni savaş sırasında askerlerin ağır yaralanma durumlarında kullanılmak üzere harp paketlerinde bulunan morfin ampullerinin öforizan ve ağır stresi gidermek amaçlı olarak kötüye kullanılması ve Vietnam'da birçok bağımlılık yapıcı maddeye askerlerin rahatça ulaşabilmeleridir. Savaş sonrası Amerika'ya dönen bağımlıların toplumla birlikte yaşamalarının ve yeniden normal bir yaşama adaptasyonlarının zorluğu, madde arayışları sırasında saptıkları illegal yollar ve bunların üzerinden yeni bağımlıların oluşması madde bağımlılığının ne kadar ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunun anlaşılmasına önemli bir katkı sağlamıştır.

1960'ların sonlarında özellikle Batı Avrupa'da yaygın olan Hippi akımı başlangıçtaki hoşgörülü yaklaşımlardan da beslenerek kısa sürede gençler arasında bağımlılık yapan maddelerin kötüye kullanılmalarını içeren bir alt kültür oluşturdu. "Savaşma seviş" gibi sloganlarla özdeşleşen ve kendilerine "çiçek çocukları" diyen bu barışçı grup savaş karşıtlığı ve müzik ile ön plana çıksa da madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının yayılmasına da önemli bir katkı sağlamıştır. Avrupa ülkeleri için bu akımın yarattığı sosyo-kültürel sorunlar ve gençler arasında yayılan madde bağımlılığı 1970'lerden başlayarak önemli bir uğraş alanı haline gelmiştir. Bu akım madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının çeşitli sloganlar, giyim tarzı ve müzik gibi elemanlarla da desteklenerek kısa sürede güçlü bir alt kültür haline dönüşebileceğinin önemli bir göstergesidir. Günümüzde de madde kötüye kullanımının bazı hard rock ve metal müzik yapan grup üyeleri ve hayranları etrafında yoğunlaştığını görebiliriz.

Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı halen dünyanın en önemli sağlık ve güvenlik sorunlarından biri olma özelliğini sürdürmektedir. Avrupa İlaç Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin 2005 yılı verilerine göre (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2005) özellikle 15-34 yaş arası grupta esrar, ekstazi ve kokain kullanımında artış vardır. En çok kokain kullanımı % 4-5'lik oranlarla Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve İspanya'da gözlenmektedir. Ekstazi kullanımında yaklaşık %6'lık oranla Çek Cumhuriyeti ilk sıradadır. Onu %4 ve 3.5'lük oranlarla İngiltere ve İspanya izlemektedir. Esrar kullanımında ise %20'nin üzerinde oranlarla Çek Cumhuriyeti, Amerika Birleşik Devletleri ve Fransa ilk üç sırayı almaktadır. Ekstazi ve kokain kullanımı bu maddeleri en fazla kötüye kullanan ülkelerde nüfus içinde en fazla %6'ya ulaşırken, esrar kullanımı söz konusu olduğunda oranın %20 gibi oldukça yüksek bir seviyeye ulaşması düşündürücüdür. Avrupa İlaç Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin verilerinde ilginç olan diğer bir nokta, madde kötüye kullanım ortalamasında, Çekoslovakya'daki dramatik yükselişe rağmen, tüm Avrupa Birliği ülkelerinin Amerika Birleşik Devletleri'nin bir hayli gerisinde olmasıdır. Bunun istisnası da esrar kötüye kullanımıdır.

Bugün madde kötüye kullanımı geniş toplum kesimleri tarafından hoş görülen bir davranış değildir. Bağımlılık yapan maddelerin üretimi ve dağıtımında yasadışı örgütlerin aldığı rol ve 21. yüzyılın en önemli güvenlik sorunu olan terörizme yarattığı kaynak göz önüne alındığında, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının sadece önemli bir halk sağlığı sorunu değil, aynı zamanda ciddi bir güvenlik sorunu olduğu da ortaya çıkmaktadır. Günümüzde bağımlılık yapan maddelerin üretimi ve



dağıtımından en büyük payı alanlar yasadışı terör örgütleri ve organizasyonlardır. Terörün ve yasadışı organizasyonların varlıklarını sürdürebilmeleri için bağımlılık yapıcı maddelerin daha çok üretilmesi ve tüketilmesi gerekmektedir.

## MADDE BAĞIMLILIĞI İLE İLİŞKİLİ ÜLKEMİZDEKİ TEMEL SORUNLAR

Ülkemizdeki madde bağımlılığının boyutlarını ortaya koyabilecek yeterli bilimsel araştırma sonuçlarına ise sahip değiliz. Yaygın inanış LSD, kokain ve eroin gibi maddelerin toplumun daha çok sosyoekonomik düzeyi yüksek zengin kesimlerinde ve seyrek olarak kullanıldığı şeklindedir. Son zamanlarda, basın ve yayın organlarında, sosyoekonomik düzeyi düşük kesimde daha çok tiner kötüye kullanımı ile birlikte uçucu solvent tipi bağımlılığın yaygın olduğu yolunda bazı haberler yer almaktadır. Lise ve üniversite öğrencileri arasında alkol ve tütün bağımlılığının yüksek olabileceğini düşündüren gözlemler vardır. Geçtiğimiz yıllarda ülkemizde sigara kullanımına ne yazık ki ciddi bir bağımlılık gözü ile bakılmamakta ve sigara kullananların çoğu kendilerini madde bağımlısı olarak kabul etmemektedir. Günümüzde bu düşünce hızla değişmekte ve sigara ile mücadele umut vermektedir.

Madde bağımlılığı önemli bir beyin hastalığı olmasının yanı sıra toplumun genç nüfusu üzerinde etkili olan ciddi bir halk sağlık sorunudur. Madde bağımlılığının sağlık bilimleri dışında sosyolojik, felsefi ve hukuki boyutları da vardır. Bu yönü ile sorun aynı zamanda çok boyutludur. Sağlık sorunu olması dışında bağımlılık yapıcı maddelerin dağıtımı ve pazarlanmasından elde edilen paranın yasa dışı örgütleri ve terörizmi finansa etmesi hem ulusal hem de uluslar arası bir güvenlik sorununu da gündeme getirmektedir. Konu aynı zamanda oldukça popülerdir ve basın-yayın organları için her zaman önemli bir haber değeri vardır. Basın-yayın organlarının konuyu işleyiş biçimi son derece önemlidir ve bazen yarardan çok zarar getirebilmektedir.

Madde bağımlılığı bir hastalıktır; ancak bu hastalığı kanser, diyabet, şizofreni, depresyon ve benzeri hastalıklar gibi değerlendirmek büyük bir yanılgıya neden olur. Başka hiçbir hastalığın etrafında yılda 500 milyar dolarlık bir kara para dönmemekte, başka hiçbir hastalık yasadışı eylem ve örgütlerle ve terörizm ile bu kadar içli dışlı olmamaktadır. Madde bağımlılığını değerlendirirken ve mücadele stratejileri belirlerken bir hastalıktan çok daha fazlasını düşünmek, konunun tüm boyutlarını değerlendirmek ve gerçekçi yaklaşımlar sergilemek gerekir.

Ülkemizin bağımlılık yapıcı ürünlerin en önemlilerinden biri olan opiyatların ham maddesinin üretildiği doğunun Afganistan gibi geri kalmış ülkeleri ile bunun pazarlandığı gelişmiş batı ülkeleri arasında geçiş yolu üzerinde bulunması, bağımlılık yapan maddelerin asıl hedefinin genç nüfus olması ve ülkemizin sahip olduğu genç nüfus çok iyimser olmamız için yeterli mantıklı nedenlerdir. Ülkemizde madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının ciddi yaklaşımlarla bir devlet politikası olarak ele alınması ve epidemiyolojik bilgi eksikliğinin süratle giderilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu görüşü ülkemizde 1980 yılında sadece 1 madde bağımlılığı tedavi merkezi varken bu rakamın 1990'da 4'e 2007'de ise 17'ye ulaşması desteklemektedir.

Ülkemiz söz konusu olduğunda maalesef hastalığın tanımından hastalık olup olmadığına tartışılmasına, tedavisinden mücadele yöntemlerine kadar bilim dünyası da dahil olmak üzere standart ve bilimsel gerçekler doğrultusunda bir işbirliğini yansıtan yaklaşımlar söz konusu değildir. Ülkemizdeki sorunlar aşağıda maddeler halinde sıralanmış ve irdelenmiştir:

### Konunun Bilimsel Yaklaşımlarla Sürekli ve Doğru Bir Biçimde Ele Alınmaması

Madde bağımlılığı ile mücadelede en önemli noktalardan biri toplumu doğru ve bilimsel geçerliliği kanıtlanmış bilgilerle aydınlatarak gerek gençlerin, gerekse ailelerin ve toplumun tüm kesimlerinin uyanık ve dikkatli olmasını ve bu dikkati sürdürmesini sağlamaktır. Ülkemizde topluma verilen genel izlenim bilimcilerin, diğer başka konularda olduğu gibi, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı konusunda da ortak bir görüşe sahip olmadıklarıdır. Kimi bilimcilere göre madde bağımlılığı kolaylıkla tedavi edilebilen bir hastalıktır, kimine göre bir beyin hastalığı değil ruh hastalığıdır. Kimine göre de ülkemizde madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı gibi bir sorun yoktur. Olan sorun ise minimaldir. Okullarda gençlerin ve çocukların bu hastalık hakkında bilgilendirilmesini gereksiz bulanlar ve bu düşüncelerini okullardaki eğitimin gençlerde ve çocuklarda bu maddelere karşı merakı arttıracığına dayandırmaktadırlar. Ülkemiz sağlık profesyonelleri ve bilim insanları arasında bu kadar farklı düşünceler olması ve bunu zaman zaman basın ve yayın organları aracılığı ile topluma yansıtmaları, okullarda ve gençlere yönelik eğitimlerde yaklaşımların kişiye göre değişebilmesi, sadece kafası karışık ve ana-baba düzeyinde de oldukça korkan, ama ne yapacağını çok iyi bilmeyen bir kitle yaratmaktadır. Halkımızın, özellikle ana-baba düzeyinde, konuya yaklaşımının özü “acaba benim çocuğum madde kullanıyor mu veya kullanır mı?” korkusudur. Bu korkunun olacılara bir faydası olmadığı gibi, bu kadar ön planda olması aslında bilgisizlikten kaynaklanmaktadır. Verilen konferansların ve eğitimlerin büyük çoğunluğu korku odaklıdır. Bu eğitimlerde bağımlıların geçirdikleri krizler, bu maddelerin ne kadar tehlikeli olduğu, insanı nasıl günden güne erittiği gibi konular işlenir ve eğitimi alanlara bunlardan uzak durulması gerektiği sıkı sıkıya tembihlenir. Sonuç olarak bu yapılan aslında bir eğitim değildir. Korkutarak kişileri bağımlılık alt kültüründen uzak tutmaya çalışmaktır. Ülkemizde öncelikle geçerli bilimsel verilere dayanan bilgiler ışığında toplumu uyanık tutmak, doğru bilgilendirmek, yeni bilgiler geldikçe eski yaklaşımları değiştirmek ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının ne olduğunu bilen bir toplum yaratmamız gerekiyor. Bu konuda şu ana kadar başarılı olduğumuz söylenemez.

### Medyada Bilimsel Bilgiye Dayalı Haber Verme Tekniği Olmaması

Medya bilim haberlerini bilimsel bir teknikten uzak yaklaşımlarla abartılı olarak sunmaktadır. Bunun en büyük nedeni ülkemizde gazetecilerin çeşitli alanlara özgül olarak uzmanlaşmamalarıdır. En iyi bilinen haber tekniği magazin tekniğidir ve okunurluğu da artırmak için bu teknik bilim haberlerinde de kullanılmaktadır. Ancak bilim abartı ve spekülasyonları kaldırmaz. Aşağıda madde bağımlılığı alanına özgül iki bilimsel haberi medyanın veriş biçimi örneklenmiştir.

# Viagra'ya başla uyuşturucuyu bırak

**İSVEÇ'TE** yapılan bir araştırmaya göre, iktidarsızlık ilacı Viagra, uyuşturucu bağımlılarının tedavisinde de olumlu sonuçlar alınmasını sağlıyor. İsveç Lund Üniversitesi'nden bilim adamları, "Viagra, uyuşturucu tedavisi görenlerin 'cinsel durumunu düzene sokarak' tedaviye yardımcı oluyor. Viagra kullanan deneklerde iyileşme belirtileri de görülüyor. Sadece uyuşturucu değil alkol bağımlılarının da Viagra kullanmalarını öneriyoruz" dedi.

**Resim 43.** Akşam gazetesinin viagra ve uyuşturucu bağımlılığı konusundaki abartılı haberi.

Bu haberin başlığında erkeklerin ereksiyon bozukluğunda kullanılan bir ilacın uyuşturucuyu bıraktırdığı mesajı veriliyor. İsveç Lund Üniversitesi'nde hangi bilim adamlarının bu iddiada bulunduğu ve bu iddialarının nerede yayınlandığı gibi noktalar belirsizdir. Böylece, gerçekte böyle bir çalışma olup olmadığı hakkında da bilgi sahibi olamıyoruz. Ya da böyle bir çalışma varsa çalışmanın bütününde bilim insanlarının asıl söylediğinin ne olduğunu da göremiyoruz. Zaten analitik düşünmeyi sevmeyen bir toplum olduğumuz için haberin başlığı yazıyı kaleme alanın söylediğini peşinen kabul etme eğiliminde oluyoruz. Bu haber madde bağımlılığı ve kötüye kullanımını önceki haber örneklerinde olduğu gibi teşvik etmesinin yanı sıra başka bir sağlık sorununu da ortaya çıkarma potansiyeline sahiptir. Viagranın etkili maddesi olan sildenafilin güçlü damar gevşetici etkisi vardır. Alkol de akut kullanım dozlarında damar genişletici etkiye sahiptir. Buna en güzel örneklerden biri aşırı soğuk ortamda alınan alkolün damar genişlemesi sonucu ısı kaybını arttırmasına bağlı olarak donmayı kolaylaştırmasıdır. İki adet damar genişletici maddenin bir arada kullanılması kan basıncı üzerinde ani düşüşler şeklinde olumsuz bazı etkiler oluşturabilir. Kan basıncındaki ani değişimler kalp ritim bozukluğu gibi başka önemli sağlık sorunlarını da tetikleyebilir. Viagra benzeri ilaçları özellikle orta yaş ve daha ileri yaşlardaki erektil fonksiyon problemi olan erkeklerin kullandığı göz önüne alındığında ve bu yaşlarda antihipertansif kullanımının sıklığı da hesaba katıldığında haberden etkilenerek viagra ve alkolü birlikte daha rahat kullananların ciddi sağlık sorunları yaşayacağı uzak bir ihtimal değildir.

Bu haberin başka bir sakıncası da sağlıklı bireylerde viagra ve alkolün birlikte kullanımını teşvik etmesidir. Toplumumuzda bilinçli ilaç kullanımı başka bir sorundur. Sildenafil ile alkol arasında normal veya düşük dozlarda ciddi bir etkileşme rapor edilmemiş olmakla beraber, özellikle aşırı alkol alımı ile birlikte sildenafilin,



etki mekanizmaları göz önüne alındığında, ciddi yan etkiler ortaya çıkarması olası-  
lığı kuvvetlidir.

Sonuç olarak, bu haber birçok yönden halk sağlığını olumsuz yönde etkilemek-  
tedir ve bilimsel gerçeklerden uzaktır.

### Alkol beyni küçültüyor AA

**ABD’Lİ araştırmacılar, az miktarda  
alınan alkolün bile beyinde  
küçülmeye yol açtığını tespit etti.**

Araştırmada, 2 bin yetişkinin içki  
alışkanlıkları ve beyin hacimleri ile  
içki içen ve içmeyenlerin beyinlerinin  
MR görüntüleri incelendi.



Beyinleri kafataslarını kaplama oranı  
hiç alkol almayanlarda yüzde 78.6,  
alkolü bırakanlarda yüzde 78.2,  
mutedil içenlerde yüzde 77.8 ve çok  
içenlerde yüzde 77.2 olarak  
belirlendi. Kadınların beyninin  
alkolden daha çok etkilendiği  
saptadı.

**Resim 44.** Milliyet ve Hürriyet Gazeteleri’nin alkolün beyin üzerine etkileri ile ilişkili haberi.

Bu haberin kaynağı da belirsizdir. Haberde Amerikalı araştırmacılar söz edil-  
mektedir; ancak bunların kimlikleri belirsizdir. Çalışma nerede yayınlanmış? Çok  
küçük yüzdelerle ifade edilen bu farklılıkların bilimsel bir önemi var mı? Bu kadar  
küçük farklılıklar başka faktörlerden de etkilenecek ortaya çıkabilir mi? gibi sorula-  
rın da yanıtı alınamamaktadır.

Burada da alkol ile ilişkili olarak bilimsel gerçeklerden uzak ve halka yanlış me-  
saj veren bir yaklaşım söz konusudur.

Bu sorunların çözümü için, medyanın etik değerlere saygılı ve bilimsel gerçekle-  
re uygun, satış ve kazanç kaygısından çok halkı bilinçlendirmeye yönelik bir yayın  
politikası gütmesi, bilim haberlerini yapabilecek nitelikte uzman gazeteciler yetiştiril-  
mesi ve bu tür haberlerin uzman denetiminde yapılması gerekmektedir.

### Medyada İzlenmeyi Artırmaya Yönelik, Bilimsel Gerçeklerden Uzak, Yanlış ve Yeni Bağımlılar Oluşmasını Teşvik Edici Yayınlar Yapılması

Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ülkemizde basın ve yayın organları ya da medya  
dediğimiz kesimin önemli haber kaynaklarından biridir. Bu konu medyada her zaman  
ön sıralarda haber değerine sahiptir. Okumayı, belli bir konu hakkında derinlemesine  
araştırma veya inceleme yaparak bilgi sahibi olmayı ve analitik düşünmeyi pek bece-  
remeyen bir toplum yapımız var. Okullarımızdaki ezberci eğitim ve dersane kültürü  
gençlerimizin çok yönlü ve yaratıcı düşünmesini engelliyor. Analitik düşünmüyorsanız  
ve bir şeyleri derinlemesine araştırma ve inceleme konusunda becerileriniz gelişmemiş-

se veya buna sabrınız yoksa genellikle kolaycı yollardan bilgi edinmeye yönelirsiniz. Yeterince analitik düşünemiyorsanız özgüven eksikliğiniz de vardır ve size bir şeylerin empoze edilmesi oldukça kolaydır. Ülkemizde depremden, domuz gribine, küresel ısınmadan madde bağımlılığına kadar birçok önemli konuda toplumsal bilgilendirme ve yönlendirme medya üzerinden gerçekleşmektedir. En eğitimsizinden en eğitimlisine tüm bireylerimiz medyada okudukları veya duyduklarından oldukça etkilenmektedir. Medya da istediği konuyu istediği şekilde ele alıp işleyebilmektedir. Medyada bilimsel konulardaki haberler genellikle abartılı ve ilgiyi artıracak şekilde verilir. Bazı haberlerde de bilimsel doğrular yerine tam tersi bilgiler verildiği sık gözlenen bir durumdur. Medyanın en önemli kaygısı satış ve reklamdır. Ancak bu tür hatalı haberler üretmesinde ve toplumun yanlış bilgilendirmesinde kendi reklamını yapma kaygısı içinde olan sorumsuz bilim insanlarının katkısını da unutmamak lazımdır. Ülkemizde belli problemler veya konular üzerinde yoğunlaşarak çalışan veya belli bir konuya yıllarını adanmış bilim insanı sayısı oldukça azdır. Sağlıkla ilgili bir alandaki herhangi bir üniversitenin lisans diplomasına sahip ve uzmanlığını sinir bilimleri ile ilişkili bir alandan almış veya almamış herkes her konuda rahatlıkla konuşabilmekte ve medyada yer alıp halkı aydınlatma gayreti içine girebilmektedir. Madde bağımlılığı konusunun medyada işlenmesi özel bir özeni gerektirmektedir. Kanserın veya başka bir önemli hastalığın tedavisinin bulunduğunu müjdeleyen, ama gerçeğı yansıtmayan veya kanıtlanması için zamana ihtiyaç gösteren bilgilerle ilgili haberler belki o hastalık türü ile problemi olan kişilere ve bunların yakınlarına içi boş bir umut verirken madde bağımlılığı ile ilişkili benzer haberler yeni bağımlıların oluşmasına zemin hazırlayabilir. Bu tarz haberlere bazı örnekler aşağıda verilmiştir (Gözdereliler, 1984, Cinemre, 2000; Aktüel, 2006; www.hurriyet.com, 2009).



**Resim 45.** Milliyet Gazetesi'nde Turgay Gözdereliler'in haberi.



Resim 46. Milliyet Gazetesi'nde Levent Cinemre'nin haberi.



Resim 47. Aktüel dergisinin ibogain haberi



**MADDE BAĞIMLILIĞI TARİHE Mİ KARIŞIYOR?****16 Mart 2009****Hurriyet.com.tr**

**3. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi'nde gerçekleştirilen basın toplantısında agmatin ve ruhsal hastalıklar üzerindeki etkisi konusunda yapılan çalışmalar dikkat çekti. Yapılan araştırmalar agmatinin madde bağımlılığı, şizofreni, depresyon, anksiyete bozuklukları gibi hastalıklarda önemli rol oynadığına dair bulgular ortaya koyuyor.**

**Resim 48.** Hurriyet.com.tr'nin haberi

Buradaki ilk üç haberin ortak noktası madde bağımlılığının önemli ancak kolayca tedavi edilebilecek bir hastalık olduğunu vurgulamasıdır. Resim 45'deki haberde kuşkusuz yapılan bazı bilimsel çalışmalar vardır ve bunlar önemli dergilerde yayınlanmıştır; ancak haberlerin veriliş tekniğinde, bu çalışmaların deney hayvanları ile sınırlı olduğu, ortada buluşa yönelik bir patent olmadığı ve geliştirilmiş bir ilacın uygun bilimsel yöntemlerle bağımlıların üzerinde etkili olduğunu ortaya koyan bir veri bulunmadığı tamamen göz ardı edilerek bu alanda yeni bir ilaç bulunduğu bildirilmektedir. Resim 46'daki haberde ise madde bağımlılığı bir muayenehanede ayaktan kolaylıkla tedavi edilen bir hastalık olarak ifade edilmektedir. Maalesef bu tarz haberlerin bağımlılara ve ailelerine umut verdiğini ileri sürenler de vardır. Bu haberlerle ifade edilen diyabet, astım veya hipertansiyon gibi bir hastalık olsa haberler bilimsel olarak doğru olmasa da insanlara boş bir umut verdiği düşünülebilir. Ancak söz konusu olan madde bağımlılığı ise şöyle ciddi bir tehlike vardır: Bağımlılık yapan maddeleri pazarlayanların ana hedefi gençlerdir. Özellikle ergenlik döneminde gençler risk almaya ve hata yapmaya çok yatkındır. Bu haberler deneme karasızlığı içinde olan gençlerin "nasıl olsa tedavisinin kolay olduğunu düşünerek" kolayca bu maddeleri denemelerine yardımcı olabilir. Bu haberlerin gençleri kandırmaya çalışanlar tarafından da kullanılmadığını düşünmek büyük bir saflık olur.

Medya madde bağımlılığı ile ilişkili haberleri yaparken özel bir özen ve dikkat göstermek zorundadır. Bilim adamlarının da bu konularda medyaya demec verirken veya konuşurken yanlış anlaşılmalardan doğacak teşviki göz önünde bulundurması gerekir. Ülkemizde bir televizyon kanalında saatlerce esrarın ve kokainin fiziksel bağımlılık yapıp yapmadığı tartışılmıştır. Bu tartışma sonunda sokaktaki vatandaş esrar ve kokainin morfine göre daha iyi bir madde olduğu fikrine sahip olmuştur. Ancak bu fikir bilimsel olarak doğruyu yansıtmaz. Maddelerin diğerlerine göre daha az tehlikeli veya tehlikesiz olduğunun ölçüsü fiziksel bağımlılık yapıp yapmamaları değildir. Bu tür konuşmaların yapılacağı yer televizyon kanalları değil, bilimsel kongrelerdir. Halka anlayabileceği seviyede bilimsel doğruları

eğitim amaçlı anlatmak gerekir. Deprem veya domuz gribi tartışmalarında olduğu gibi her kafadan farklı sesin çıktığı tartışmalar madde bağımlılığı konusuna uygun değildir. Televizyon kanalları bu tarz yaklaşımlarla, bir taraftan izlenme oranlarını artırırken diğer taraftan da maddelerin deneme sıklığını artırıyorlar. Ne yazık ki bu tür sorumsuz haber ve tartışmalara devlet eliyle bir yaptırım veya engelleme de uygulanmamaktadır.

Resim 47'deki haber ise daha vahimdir. Burada hem madde bağımlılığının tedavi edildiği hem de bunun ibogain ile gerçekleştiği bildirilmektedir. İbogain de bağımlılık yapıcı bir maddedir (bakınız Bölüm 2) ve birçok bağımlılığın yoksunluk krizini “yerine geçme” yolu ile hafifletebilir veya tamamen yok edebilir. Bu haber ile yapılan gençlere hem tedavisi var mesajı ile deneme rahatlığı getirmek hem de bağımlılık yapan başka bir maddenin istemeyerek de olsa reklâmını yapmaktır.

Resim 48'deki haberde de bir öğretim üyesin agmatin ile ilişkili söylediği bazı veriler “madde bağımlılığının agmatin tedavisi ile tarihe gömüleceği” mesajı ile verilmiştir. Buradaki veriler çok doğru bile olsa henüz insanlarda ciddi bir sonuç elde etmeden madde bağımlılığının tarih olmakta olduğunu ilan etmek yeni bağımlılar oluşumunu teşvik etmekten başka bir işe yaramaz.

Sonuç olarak, ülkemizde medyanın madde bağımlılığı konusundaki haberleri işleyiş ve verişi biçimi deneme kararsızlığı içinde olan gençleri teşvik edici niteliktedir. Medyanın madde bağımlılığı konusunda yaptığı haberler bazen bağımlılık yapan maddelerin kendilerinden bile daha tehlikeli olabilmektedir. İşin daha vahim tarafı kimsenin bunun farkında olmamasıdır.

### **Firmaların Yaptığı Bazı İlaç Tanıtımlarının Bağımlılığı Teşvik Etmesi**

Aşağıdaki ilaç tanıtım broşürü bir bilimsel kongrede üretici ve pazarlayıcı firmanın sağlık profesyonellerine yönelik tanıtım materyalidir. Ülkemizde ilaçta reklam konusu halen tartışılan bir konudur. Türk Eczacıları Birliği ve Türk Tabipleri Birliği gibi ilaçla ilişkili sağlık profesyonellerini temsil eden sivil toplum örgütleri ve akli başında bilim insanları ilaçta reklam konusuna oldukça haklı bilimsel ve insani gerekçelerle karşı çıkarken ilaç endüstrisi serbest pazar ekonomisi ve küreselleşme kuralları içinde, pazarladığı ürünün satışını artırmak üzere tanıtımını yapma hakkına sahip olduğunu düşünmektedir. Buradaki ince çizgi ilacı nasıl bir ürün olarak kabul ettiğinizdir. İlaç bir mal veya meta mıdır? Yoksa insan sağlığı için gerekli, olan olmazsa olmaz bir ürün müdür? Tabii ki akılcı ve geçerli olan ikinci yaklaşımdır. İlaç bir mal ve meta olarak kabul eden ve serbest piyasa ekonomisine dahil eden yaklaşım modern çağın en önemli hatalarından biridir. Böyle bir yaklaşım ilaç ve ilaç niteliğindeki ürünlerin pazarlama kurallarını neredeyse bir tekstil ürününü pazarlama kuralları ile eşdeğer seviyeye getirmektedir. Gerçi reklamın sınırlı ölçülerde serbest bırakıldığı gelişmiş ülkelerde konu etik ve yasal boyutta değerlendirilmekte ve aşırılıklara izin vermeyen bir denetim ve toplumsal otokontrol sistemi gerektiğinde devreye girmekte ve işlemektedir. Ancak ülkemizde etik ve yasal kuralların ve toplumsal bilincin düzeyi aşağıdaki broşürde ifadesini bulmaktadır.

Bu broşür birçok açıdan sakıncalı temalar kullanmakta ve mesajlar vermektedir. Tanıtım broşürünün sol üst köşesinde erotik bir biçimde ayaklarını yöneticinin masası üzerine uzatmış bir yönetici asistanını ve buna karşılıklı kara kara düşünen bir

yöneticiyi görüyoruz. Ereksiyon problemi nedeni ile kara kara düşünen yöneticimiz tanıtımı yapılan ilacı aldıktan sonra ikili hemen alttaki karede görüleceği üzere ya-  
takta mutlu sona ulaşıyorlar. Sağ üstte ise ilacın ne kadar etkili olduğu pilotu uçağın

**NEDEN LEVITRA® ?**

İş, özel yaşam, maddi sıkıntı ve stres, ereksiyon (sertleşme) sorunlarının yaygın bir nedenidir.<sup>1</sup>

**Levitra®,**  
Ereksiyon bozukluğu olan hastalarda  
en etkili tedavi seçeneklerinden biridir.<sup>2</sup>

Bazı hastalarda kullanımından yaklaşık  
10 dakikadan sonra cinsel ilişki için yeterli  
ereksiyon sağlar.<sup>3</sup>

Alkol ile birlikte alındığında ilaç etkinliğini  
değiştirmediği, alkolün etkisini artırmadığı  
gösterilmiştir.<sup>3,4</sup>

Resim 49. Bir ilaç firmasının erektil disfonksiyon için kullanılan ilaç tanıtım broşürü.

kanadı üzerine yatırmış olan bir hostes figürü kullanılarak çarpıcı bir biçimde ifa-  
de ediliyor. Buraya kadar olan görüntüler bir bakışa göre gayet espirili bir biçimde  
ürün tanıtımına yönelik ve bunu mizahi bir yaklaşım olarak görmek lazım diyenler  
var. Ancak akla şu sorular da geliyor: Yönetici asistanları ile yöneticiler genellikle bu  
tarz ilişkiler yaşarlar ve bunun yeri ofis midir? Resimdeki yönetici asistanının temel  
amacı yöneticiyi baştan çıkarmak mıdır? Onun için mi böyle giyinmiş ve ayakları-  
nı masanın üzerine uzatmıştır? Sağ taraftaki fotoğrafa ve resmedilen olaya gelince:  
Uçak, pilot, hostes ve burada yer alan saatin ilacın etki başlangıcı ile ne ilişkisi var?  
İlacın etkinliğini ve etki süresini vurgulamak için pilot ve hostesin seçilmesinin ne-  
deni nedir? Yönetici asistanı ve hostesin cinsel bir obje olarak seçilmesi ve kullanıl-  
masının nedeni nedir? Bu meslek grupları cinsel çağrışımlı ve espirili tanıtımlar için  
daha mı uygundur? Soruları çoğaltabiliriz.

Bir ilaç tanıtımında belli meslek gruplarını ve kadını espiri bahanesi ile bu şekilde  
kullanma etik kurallara uymadığı gibi yasal bakımdan da sakıncalıdır. Böyle bir ta-  
nıtıma malzeme olmayı en başta yönetici asistanları, hostesler ve kadınların kabul  
etmemesi ve hoş karşılamaması gerekir. Ancak toplantıda gözlemlediğim benim dı-  
şında hiç kimsenin tepki göstermeden bu broşürleri ve yanında verilen kalem, notb-  
lok gibi kırtasiyeleri alıp çantasına koyduğu idi. Yani kadınlar dahil kimse böyle bir



tanıtıma tepki göstermedi. Bir süre standı sabırla izleyip tepki gösterdiğimde firma ilgilileri tüm broşürleri masanın üzerinden kaldırdılar ve bunu sadece bir espiri olarak algılamam gerektiğini söylediler.

Bu tanıtımın madde bağımlılığı açısından oldukça önemli ve daha tehlikeli kısmı ise sağ alt köşedeki resim ve mizansendir. Burada ellerinde içki şişesi olan ve muhtemelen bir partide eğlenen gençler görüyoruz. Resmin üzerinde ilacın alkol ile birlikte alınmasının sakıncalı olmadığı yani birlikte alınabileceği mesajı verilirken, mesaj aynı zamanda iki bilimsel literatür ile destekleniyor. Burada beni en çok rahatsız eden konu erkeklerde genellikle orta yaş ve üzerinde sorun teşkil eden ve organik nedenlere bağlı olmayan ereksiyon bozukluğuna yardımcı olmak üzere tedaviye sunulmuş olan bir ilacın gençleri hedef alan bir tanıtımının yapılması. Gençlik ve özellikle de ergenlik dönemi hormonal ve biyolojik olarak insanın en aktif ve üretken olduğu dönemdir. Gençlerin ilişkiye girmek için bu tür ilaçlara ihtiyacı yoktur. Ya da diğer bir yaklaşım ile erkek popülasyonunda bu ilaçlara en az ihtiyaç duyulan dönem gençlik dönemidir. Cinsel bakımdan zaten oldukça aktif olan gençlerin bu tip ilaçları kullanmaya özendirilmesi cinsel yaşamlarında aşırılığa yol açabilir. Cinsel aşırılıklar ve buna bağlı cinsel sapmalar da başka bir bağımlılık sorunudur ve bu kitabın son bölümünde diğer bağımlılık türleri başlığı altında kısaca ele alınmıştır. Öte yandan, birçok madde alt kültürü cinsellikle ve aşırı veya kontrolsüz cinsel aktivite ile birliktedir. Kitabın ilgili bölümlerinde ayrıntılı olarak anlatılan hippie kültürü ve LSD gibi halüsinojenlerin kullanımı buna çarpıcı bir örnektir. Kontrolsüz cinsel ilişkinin günümüzdeki en ciddi sağlık problemi HIV taşıyıcısı olmaya veya AIDS'e yol açabilmesidir. Madde kullanıcıları arasında yüksek olan HIV riski kontrolsüz cinsel ilişkinin birlikte bulunması ile daha da artmaktadır. Bu resmin aslında söylediği gençlerin eğlenmek üzere bir araya geldiklerinde cinsel aktivitelerini de aşırılaştırmak için ilaçtan yararlanabilecekleri ve alkol ile birlikte ilacı kullanabilecekleridir. Böyle bir tanıtım düpedüz madde kullanımı ile birlikte ereksiyonu destekleyen ilaçların birlikte kullanımını ve cinsel aktiviteyi de işin içine katan yeni bir alt kültürü teşvik etmektedir.

Alkolle etkileşme olmadığına dair tanıtıma destek olarak broşürde refere edilen 4 ve 5 nolu kaynakların da bilimsel bir bakış ile değerlendirilmesinde yarar vardır. Bahse konu kaynaklardan ilki Michigan Üniversitesi'nden Crowe ve Streetman (2004) tarafından yayımlanmıştır. Makale ilaç ile ilişkili yayımlanan önceki makalelerin analizine dayanan bir derleme niteliğindedir. İlacın kolay tolere edilebilir ve düşük yan etki profili olduğunun ifade edilmesinin ötesinde alkol ile etkileşme veya alkol ile birlikte kullanımına dair doğrudan ve net bir bilgi içermemektedir. İkinci kaynak olarak kısaca "ilaç ürün bilgisi" ifadesi kullanılmaktadır. Bu ürün bilgisinin nereden temin edileceği veya neredeki ürün bilgisine atıf yapıldığı ise belirsizdir. Sonuç olarak sağlık profesyonellerine yönelik olarak hazırlanmış olan ve onlara doğru bilimsel bilgi vermesi gereken broşürün iddiasını desteklemek üzere koyduğu kaynaklar bu bilgiyi vermemektedir. Şu bilgi bize aslında belli bir denetim altında hazırlanması ve belli ölçütlerle ilgili kitleye sunulması gereken ilaç tanıtım broşürünün ne kadar denetimsiz ve gelişigüzel hazırlandığını göstermektedir.

Peki firmanın alkol ile etkileşmeme iddiasını destekleyebilecek burada nereden ve nasıl ulaşacağımız belli olmayan "ürün bilgisi" doğrudan konu ile ilişkili bir literatüre dayanıyor olabilir mi? Bunu anlamak için ilgili konuda yaptığım bilimsel

araştırma sonucu literatürde ilacın alkol ile etkileşimini doğrudan inceleyen tek bir makaleye ulaştım. Bu makale ilaç üretici firmanın Almanya'daki Klinik Farmakoloji Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmada yaşları 18-45 arasında değişen 12 sağlıklı gönüllüde ilacın 20 mg/lık tek dozu ve 0.5 g/kg etanolün birlikte alımını izleyen 24 saat boyunca ilaç ve etanolün kan konsantrasyonları değerlendirilmiş ve kişilerin genel sağlık durumları izlenmiştir. Sonuçta ilaç, ilacın metaboliti ve alkol arasında bir etkileşme saptanmadığı gibi deneklerde herhangi bir ciddi yan etki de gözlenmemiştir (Wensing ve ark., 2006). Peki bu makaleye dayanarak iddialı bir şekilde ilacın alkolle etkileşmediğini, dolayısı ile ikisinin birlikte rahatlıkla alınabileceğini ileri sürebilir miyiz? Kesinlikle hayır! Bir kere bu tür iddiaları kesin bir dille ileri sürebilmek ve kabullenebilmek için 12 kişilik denek sayısı son derece yetersizdir. İkinci olarak burada hem ilacın hem de alkolün tek dozu izlenmiştir. İlaç sadece tek bir doz alınsa bile alkol kullanımının 0.5 g'ın üzerine çıkma olasılığı çok yüksektir ve daha yüksek alkol konsantrasyonlarında nasıl bir etkileşme olacağı hakkında bu kaynak bize hiçbir şey söylemiyor. Üçüncü olarak buradaki deneklerin tümü sağlıklıdır. Herhangi bir sağlık problemi olan, örneğin ciddi bir kalp damar hastalığı olan kişide herhangi bir sorun oluşturup oluşturmayacağını bilmiyoruz. Son olarak bu çalışma ilacı üreten firma ile çıkar ilişkisi olan bir laboratuvardan çıkmıştır. Gerçi yayınlandığı dergi ve çalışmada kullanılan yöntemler ve çalışmayı yapan bilim insanlarının iyi niyetinden şüphe etmiyoruz; ancak yine de bu sonuçların firma ile çıkar ilişkisi olmayan başka araştırmacılar tarafından da teyit edilmesi gerekir. Literatürde benim görebildiğim kadarı ile makalenin yayınlandığı zamandan bugüne bunu teyit edebilecek herhangi bir ilave makale bulunmuyor.

Bu tip ilaçların alkolle etkileşmediğine kesin bir yargı ile inanmak ve bu bilgiyi genellemek halk sağlığı açısından başka sorunlar da yaratabilir. Bu ilaçlara ihtiyaç duyan kesim daha çok orta yaş ve üzeri erkeklerdir. Bu popülasyonda genellikle tansiyon problemi nedeni ile antihipertansif ilaç kullanımı da yaygındır. Antihipertansif ilaçlar genellikle damar genişletici özellikleri ile tansiyonu düşürürler. Bilindiği gibi alkol ve bu grup ilaçlar da damar genişletici özelliğe sahiptir. Üç tane damar genişletici faktörün bir araya gelmesi ve alkolün nasıl olsa etkileşmiyor düşüncesi ile ucu açık bir şekilde kullanılması burada ciddi ve sonu ölüme varan kalp-damar problemlerine yol açabilir. Buna ait birçok ani ölüm vakası zaman zaman medyanın da konusu olmaktadır.

Sonuç olarak, ilaçta tanıtım amacı ile böyle bir mizansenin kullanılması rahatsız edici olduğu kadar bize serbest bırakılsa ilaçta reklamın nerelere gidebileceği konusunda da fikir vermektedir. İlacın bir mal veya meta olarak değerlendirilmesi insan hakları evrensel bildirgesine de ülkemizin de içinde bulunduğu birçok demokratik parlamenter sistemle yönetilen ülkelerin anayasasında yer alan sağlık hizmetlerinin tüm bireylerin eşit olarak yararlanma ilkesine de aykırıdır.

Son zamanlarda bonzaiye bağlı artan ölümlerde ilaç niteliğinde olup gıda takviyesi yutturmamacısı ile eczane dışında temin edilebilen, reklamı yapılabilen ve internette rahatlıkla pazarlanan ürünlere karşı ülkemizdeki genel denetimsizlik ve duyarsızlığın da katkısı vardır. Bonzai başka isimler ve etiketler altında internetten rahatlıkla sipariş edilip temin edilebilmektedir.

Toplumumuzda doğal ürünler her derde deva kampanyası yürütülmekte, konu ile ilgili ilgisiz herkes medya üzerinden bilimsel zeminden yoksun, çoğu hurafe ve şehir efsanesine dayalı bilgiyi halka bilimsel bilgi olarak pompalamakta, albenili ambalajlar içinde belki de kiremit tozu bile şifalı ürün olarak pazarlanabilmektedir. Bu tip yaklaşımlar madde alt kültüründe madde temin yollarında da alışveriş alışkanlıkları ve algı değişikliği üzerinden yeni yaklaşımlar ve yollar sunmaktadır. Her konuda örnek verilmeye çalışılan, özellikle serbest piyasa ekonomisi söz konusu olduğunda “Amerika böyle yapıyor ama” diye itirazların yükseldiği Amerika Birleşik Devletleri’nde geçtiğimiz yıl ülkemizde de çok popüler olan Prof. Mehmet Öz medya üzerinden halka bilimsel zemine dayanmayan bilgiler verdiği ve halkı bilimsel olmayan yöntemlere teşvik ederek zarar verebileceği nedeni ile Amerikan Senatosu’nda ifade vermek zorunda kaldı. Ülkemizde ise bilimsel olmayan yollar-dan halk sağlığına yönelik her şey rahatlıkla alınıp satılıyor, reklamı yapılabiliyor, hatta halka geçerli bilimsel yöntemleri terk etmeleri tavsiyesinde bile bulunuluyor. Bunları yapanların bazılarının üniversitelerde çalışan akademisyenler olması da ayrı bir sorundur. Sözün özü bu kadar denetimsiz ve bilinçsiz bir ortamda polis-in tüm çabalarına ve aldığı önlemlere, yaptığı baskınlara rağmen hala doğrudan uyuşturucuya bağlı ölümlerin görülmesine ve oranın son bir yılda 4 misli artmasına şaşırmamak gerekiyor.

### **Kritik Kurumlar Arasında Koordinasyon Zayıflığı**

Ülkemizde madde bağımlılığı ile mücadele çerçevesinde ortak bir ulusal strateji geliştirebilmek için ayrıntılarından bu yazının ilerleyen bölümünde, madde bağımlılığı ile mücadelede, söz edilecek olan kurum ve kuruluşlar arasında sağlıklı ve olması gereken bir iletişim bulunmamaktadır. Kurum ve kuruluşların konuya yaklaşımı kuşkusuz iyi niyetlidir; ancak bireyseldir. Sonuçta kurumlar ve kuruluşlar arası fikir ve yaklaşım farklılıkları ortaya çıkmakta ve bu farklıklar ortak bir uzlaşma ile giderilemediğinden güçlü bir ulusal strateji oluşturulamamaktadır.

### **Eğitimin Hangi Düzeyde ve Nasıl Verileceği Konusunda Karışıklıkların Olması**

Bir önceki maddede ortaya koyulan koordinasyon eksikliğinin bir sonucu olarak, eğitimin kimlere hangi düzeyde ve nasıl verileceği konusu belirsizdir. İyi niyetle verilen konferanslar ve gerçekleştirilen eğitimler konunun uzmanları tarafından uygun tekniklerle verilmediğinden izleyici kitle tarafından anlaşılamama veya yanlış anlaşılmalara olabilmektedir. Bu durumda tam anlamıyla “kaş yapayım derken göz çıkarılması” deyimine uyan bir sonuç ortaya çıkmaktadır. Kötü ve hatalı eğitim eğitimsizlikten de kötü sonuçlar doğurabilmektedir. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı konusundaki eğitim ancak doğru yerde, doğru zamanda, doğru kişiler tarafından doğru tekniklerle verildiği takdirde hedefine ulaşır.

Bağımlılık yapan maddelerin kimyasal yapılarının, görünümünün, yetiştirildiği bölgelerin, üretim, kullanış 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



edip edilmemesinin madde bağımlılığı ile mücadelede doğru bir bilinç yaratma konusundaki katkıları sınırlıdır.

### **Bağımlılık Yapan Maddelerin Yaratıcılığı Artırdığı ve Önemli Buluş ve Eserleri Oluşturmada Maddenin Katkı Sağlayabileceği Algısı**

Bağımlılık yapan maddelerin yaratıcılığı ve üretkenliği artırdığı başka bir tartışma konusudur. Yüzyıllardır bazı sanatçı, bilim insanı ve yazar bağımlılık yapan maddeleri kullanmışlar ve bunların bağımlısı olmuşlardır. Bağımlılık yapan maddeler ile ilişkili özel bölümlerde bunlara bazı örnekler sunmuştuk. Timothy Leary'nin LSD yanlısı tutumunun Harvard'dan kovulmasına neden olduğundan, geçmişte birçok yazar, bilimci ve ünlü kişinin esrar ve opiyatlar gibi bağımlılık yapan maddeleri kullandığından söz etmiştik. Psikiyatrinin kült isimlerinden Freud'un da kokain kullandığını ve bunu övdüğünü biliyoruz. Ancak geçmiş dönemlerdeki şu önemli ayrıntıyı fark etmeliyiz. Esrar ve opiyatlar başta olmak üzere birçok madde ile insanların tanışıklıkları genellikle tedavi amaçlı olmuştur. Eroin dahi morfin bağımlılığına iyi geldiği savıyla piyasaya sunulmuş, hatta reklamı bile yapılmıştır. Barbitüratlar ilk sentezlendiğinde 70'ten fazla hastalık belirtisinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır.

LSD gibi halüsinasyonlara yol açan bazı maddelerin yaratıcılığı artırdığı, algı alanını genişlettiği ve zihinsel yetenekleri artırdığı kavramı, batıda 1950'li yıllarda sanat ve medya destekli bazı eser ve ürünlerin toplumda oluşturduğu peşin kabule dayalı hatalı algının yarattığı bir şehir efsanesi olarak gelişmiştir. Buna saygın üniversitelerden bazı bilim insanlarının da destek vermesi pekişmesine ve günümüzde bile hala tartışılan bir dogma haline gelmesine neden olmuştur. Ünlü İngiliz yazar Aldous Huxley *Algının Kapıları* (The Doors of Perception) isimli romanını 1954 yılında yayımlamıştır. Huxley romanında LSD, meskalin ve psilosibin gibi psikedelik halüsinojenlerin bizzat kendi deneyimlediği etkilerini anlatmıştır. Kitap bu tür maddelerin algıda yarattığı büyük genişlemeyi ve özgürlüğü ortaya koymaktadır. Entellektüel camia ve medya ayağı ise Huxley'in bir psikofarmakolog veya nörobilimci olmaması üzerinde fazlaca durmayarak, kitaptaki görüşlerine veya yazdıklarına bilimsel zeminde de doğru kabul edilebilecek şekilde değer katmıştır. Buna göre bir edebiyatçının gözlemleri bu tür maddelerin zihni ve algıyı geliştirdiği dolayısı ile beynin yaratıcısını artırmak için bunların işe yaradığını ortaya koymaktaydı. Zararlı bile olsalar gerçek buydu. Bu maddeler yaratıcılığı artırıyordu. Bunu izleyen 20 yıl boyunca Amerika ve Avrupa'da medyanın da desteğiyle sözde bilimsel ve antropolojik iddialara sahip yazılar ve Harvard gibi dünyaca ünlü üniversitelerde çalışan Timothy Leary gibi savunucular bu fikri bugün bile tartışılan bir şehir efsanesi haline getirmiştir. Timothy Leary LSD'yi psikolojik bir keşif olarak sunuyordu. Psikedelik grafik sanatlar gibi ilginç bir sanat akımı da ortaya çıkıyordu. Mavi şapka takan turuncu renkli bir tavşan, boyut ve şekil değiştirmiş esnek mekanlar gibi absürt şekil ve algılar yaratıcılığın nerelere varabileceğini ortaya koyarken, madde olmaksızın bu kadar özgür bir hayal gücüne sahip olunamayacağı veya algının gelişemeyeceği düşüncesi pekişiyordu. Dönemin hippie alt kültürünün sloganı olan "turn on, tune in and drop out" (açılın, karışın ve sıyrılın şeklinde çevrilebilir) herkesi bu harika bilinç seviyesini denemeye çağırıyordu. Burada hedef bu dünyadan sıyrılarak boyut değiştirmek, beynin madde etkisi altında kazandığı sınırsız yaratıcılık ile bambaşka

bir dünyaya geçmekti. Gerçekten de bu maddeleri test edenler olağanüstü renk patlamaları yaşıyor, müziği dinlemiyor, müzikle temas ediyor, müziği görüyor, içinde yaşadığı mekan canlı hale geliyor ve zaman kavramı yok oluyordu. Maddenin beyne yaptıkları sonucu yaşanan bu deneyimlerin aslında yaratıcılıkla bir ilgisi olmadığı gibi aslında beyne ve onun yaratıcı işlevlerine zarar verdiği ise bilinmiyordu ya da bilinmek istenmiyordu. Bu şehir efsanesi doğru olsaydı, hippie kültüründen hiç değilse birkaç tane büyük keşif çıkması gerekirdi, ama böyle olmadı. Öte yandan bilinç genişmesi ile büyük bir yaratıcılık deneyimi yaşamak isterken ölen ve hastanelerin acil servislerine yatırılanların sayısı kayıtlarda binlerle ifade edilmiştir. Bu dönemde sinek ilaçlarının yan etkilerinin yaratıcılığa yol açıp açmayacağını veya bu tarz deneyimler yaşatıp yaşatmayacağını test etmek için deneyenler bile olmuştur. Bugün ülkemizde yaşanan bonzai krizinde bazı ürünlere sinek ilacı bile eklendiğinin tespit edilmesi tesadüf müdür?

Madde bağımlılığına karşı toplumsal tepki ve yasaklar 20. yüzyılın ilk çeyreğinden sonra ortaya çıkmış ve bunun ciddi bir toplumsal sorun olduğu 20. yüzyılın son çeyreğinde anlaşılmıştır. Madde bağımlılığının bir beyin hastalığı olarak ele alınması ise oldukça yenidir. Ondokuz ve 20. yüzyılın sanatçı ve bilimcilerinin bazılarının yaratıcılığı artırdığı gerekçesi ile madde kullanmaları doğaldır; çünkü bunlar zaten tedavi amaçlı olarak kullanılan ve çok defa hekim tarafından tavsiye edilen ürünlerdir. Bağımlılık yapan maddeler beyin kimyasını, beyindeki iletişimi, düşünce ve algıyı değiştirirler. Sanatçı ve bilim insanlarının işi ise yaratıcılık ile yakından ilişkilidir ve yaratıcılık için farklı düşünce ve yaklaşım becerisi gerekir. Yani beyni alıştığı, klasik çalışma biçiminin dışına taşımak gerekir. Bu durumda kullandıkları maddenin düşünce ve algılarını değiştirdiğini farkedenden bazı kolaycı bilim insanı ve sanatçıların “ilaç” oldukları da hesaba katıldığında bunları kullanmaları doğaldır. Sanatçı ve bilimciler bunları kullanmakla kalmamış, yaratıcılık ve performanslarının da bunlar sayesinde olağanüstü arttığını çevrelerine anlatarak ve yayarak özellikle sanat ve madde bağlantılı bir alt kültürün ve şehir efsanesinin doğmasına da neden olmuşlardır. Geçtiğimiz yüzyılın son 40 yılından başlayarak bu alt kültür müzik alanında da kendini hissettirmiştir. Özellikle hard rock ve metal tarzı müzik yapma, dinleme ve madde kullanımı birlikte görülmüştür. Bizde de alkol ve esrar kullanımı ile arabesk müzik tarzının birlikte yürüdüğünü görüyoruz. Burada her hard rock, metal ve arabesk müzik severin madde bağımlısı olduğunu tabii ki ileri sürmüyorum. Sadece bazı müzik türleri veya müzik ile madde kullanımı arasında bir alt kültür oluştuğunu ifade etmeye çalışıyorum.

Peki madde kullanımı gerçekten de yaratıcılığı artırır mı? Eser yaratmak için maddeye gereksinim var mı? Bazı müzikleri dinlerken madde kullanımı en azından alkol gibi legal bir maddenin kullanımı daha mı keyif verici? Ya da bu kavramı nasıl yorumlamalıyız? Bu soruların yanıtını verebilmek için öncelikle yaratıcılığın ne olduğunu ve beyin ile ilişkisini kısaca açıklamaya çalışacağım.

Amerika Birleşik Devletleri’nde Cornell, Yale ve Stafor gibi önemli üniversitelerde çalışmış olan psikoloji profesörü Robert Jeffrey Sternberg yaratıcı düşünceyi ve bunun beyinde nasıl gerçekleştiğini irdeleyen birçok araştırma yapmış ve bulgularını çalışma arkadaşları ile birlikte 2002 yılında yayınladığı “The Creativity Connection” (Yaratıcılık Bilmecesi olarak çevrilebilir) isimli kitabında toplamış ve yorumla-

mıştır (Sternberg, 2002). Kitap 11 bölüm halinde bilimden teknolojiye ve edebiyattan sanata yaratıcılığı ve bunun popüler kültürdeki yerini mistik, pragmatik, psikodinamik, psikometrik, kognitif ve evrimsel olmak üzere çok yönlü yaklaşımlarla değerlendirmiştir. Son bölümde birleştirici bir yoruma da varılmaya çalışılmıştır. İsteyen daha fazla bilgiyi kitaptan edinebilir.

Stenberg ve arkadaşları Beyinde yaratıcı düşüncenin saptanabilir izleri olduğunu ileri sürmektedir. Bunu destekleyen en önemli gözlem insanın birincil önceliği olan bilinçli ve ikincil önceliğe sahip bilinçsiz düşünme süreçleri arasında geçiş yapma becerisine sahip olmasıdır. Burada belirleyici faktör duygu ve dürtüler veya algılar üzerinde korteksin analiz ve irade becerisinin ne kadar azaltılıp çoğaltılabileceğidir. Gerçekte yaratıcılık için kortikal kontrol iyi bir şey değildir. Yaratıcılık daha fazla dürtü ve motivasyon ve daha az kortikal kontrol gerektirir. Burada verilebilecek en çarpıcı örnek çocuklardır. Frontal lobları ve kontrol işlevleri erişkinlere göre daha az gelişmiş olan çocuklar ilginç ve yaratıcı gözlemlerde bulununabilir ve bunu rahatlıkla ifade edebilirler. Örneğin bir çocuk bir bulutu deveye trene veya koca bir dondurmaya benzetebilirken yetişkinler böyle gözlemlerde pek bulunmazlar ya da garipsenmemek için prefrontal kontrolü devreye sokarak bunları pek ifade etmezler. Sternberg bu aynı ilişkilendirmeyi bir yazarın roman veya hikaye, bir şairin şiir ve bir ressamın resim yaptığı sırada yaptığını iddia eder. Bir eser yaratılırken kortikal baskı ne kadar azaltılırsa o kadar farklı ve ilginç bir eser ortaya çıkabilir. Sternberg aynı zamanda yaratıcılığın bir sağ beyin etkinliği olduğunu da ileri sürer. Sağ beyin birbiri ile ilişkisi olmayan olaylar arasında rahatça ve pratik bir biçimde ilginç bağlantılar kurabilme yetisinin bulunduğu yerdir. Yaratıcı bireyler belli bir noktaya odaklanmamış düşüncelerde yani sorun çözme yerine fikirler arasında bağlantı kurmaya daha eğilimlidirler. Yani yaratıcı bireyler nesneleri ayrı ayrı ve birbirinden bağımsız olarak görmek yerine, bunları genel bir anlam ifade edecek şekilde birleştirme işini, ya da başka bir ifade ile ince detaylar yerine büyük resmi görebilme yeteneğine sahiptirler. Bu da sonuçta bir sağ beyin etkinliğidir.

Yaratıcı insanların içinde yaşadıkları ortama ve çevreye daha hassas olduğu da söylenebilir. Bunların çoğu işlerini daha iyi yapabilmek için yalnız kalmayı tercih ederler. Bu da onların en azından üretici dönemlerinde genellikle içe kapanık insanlar olduğu tezini destekler. Ancak Robert Winston "The Human Mind" isimli kitabında birçok şair, bestekar ve benzeri sanatçıların genellikle sağ beyinlerini kullanan içine kapanık kişiler olduğunu söyleyerek bir genelleme yapmanın pek de doğru olmadığını söyler. Yazarlık için dilsel acıcılık gereklidir ve bu da doğrudan bir sol beyin etkinliğidir (Winston, 2003). Yani tek başına sağ beyin etkinliği iyi bir eser ortaya koymak için yeterli değildir. Briston Üniversitesi'nden Guy Claxton konuya daha toparlayıcı yaklaşarak yaratıcılığı ruh halini değiştirme becerisi olarak ifade ediyor (Claxton ve ark., 2006). Claxton'a göre yaratıcı insanlar diğer insanlar gibi beynin her iki tarafını da kullanırlar. Yaratıcılık için beynin illa da sağ tarafının diğerine göre fazla gelişmiş olması gerekli değildir. Püf noktası bir şeyler üretileceği zaman zihnimizde ve algımızda sol beyin odaklı aktiviteyi artırma becerisini sağlamaktır. Bunu yaparken aynı zamanda korteksin kontrolünü azaltmayı da (işimiz bittiğinde tekrar eski haline dönmek üzere) başarmamız gerekiyor. Böylece bir sanatçı bir eser meydana getirirken yaratıcılığını maksimum kullanmak için analitik sol beynini ka-



patıp ilginç fikirler ve betimlemeler için sağ beynini kullanır. Burada muhtemelen iki beyin yarım küresi arasında bağlantıyı sağlayan korpus kallozumun da doğru çalışması ve olaya katkı vermesi önemlidir.

Maddelerin en önemli özelliklerinden birinin iradi kortikal kontrol sisteminin devre dışı bırakılması ve tüm algı ve düşünce sürecine dürtüsel aktivitenin egemen olmasıydı. Bunun nasıl olduğunu, yani nörobiyolojisini ilgili bölümde ayrıntılı bir biçimde anlattık. Laudanum, Mariani şarabı ve hatta esrar, eroin ve kokainin tedavi amaçlı piyasada bulunduğu bir süreçte birçok sanatçı ve işi gereği yaratıcılığa ihtiyaç duyan kişi kuşkusuz bu maddelerin ve alkolün kortikal denetimi azaltıcı ve dürtülere büyük bir özgürlük sunan özelliklerini keşfetmişlerdi. Hatta bazıları madde etkisi altında gördükleri halüsinasyonları ve ağır gerçeklikten kopuş deneyimlerini sınırsız yaratıcılık olarak algıladıkları ve bunları eserlerine yansıttıkları da doğrudur. Ünlü şair Samuel Taylor Coleridge epik şiiri Kubla Khan'ı afyon etkisi altında yazmış ve 1816'da yayınlamıştır. Pek yetenekli biri olmayan ancak 1959 yılında yayınlanan *The Naked Lunch* isimli romanı büyük sükse yapan William Burroughs'un da bu eserini yoğun bir madde kullanımı sırasında yazdığı ve hatta böyle bir şey yazdığını hatırlamadığı da iddia edilmişti (Winston, 2003). Madde kullanımı ve madde yanlısı tutumu nedeni ile Timothy Leary gibi bazı fanatik savunucular bir kenara bırakılırsa 20. yüzyılın son çeyreğinden itibaren madde kullanımına ve bunun yayılmasına ciddi toplumsal tepkiler gelişmiş ve alkol ve sigara bir kenara bırakılırsa birçok madde "illisi" (yasa dışı) ilan edilmiştir. Bunların kullanımı ve dağıtımını yasalarla da engellenmiştir.

Pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemi geliştikten sonra yapılan bazı çalışmalar madde bağımlılığından tükenmiş olan kişilerin frontal ön lobunda farklı bir etkinlik saptadı. Bu önceleri maddelerin beynin etkinliğini artırdığı ve bilinç genişletici etkileri olduğu şeklinde yorumlanmak istendi. Medya da spekülatif yayımları ile her zaman olduğu gibi bu olağanüstü fikrin üstüne atladı. Ancak maddelerin zararlı etkileri olduğu artık daha iyi biliniyordu ve aklı başında psikofarmakologlar ve nörobilimciler bu sefer buna müsaade etmediler. Londra'da Imperial Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Merkezi'nden Profesör David Nutt ve arkadaşları 2012 ve 2013 yılında alanının son derece seçkin tıp dergilerinde yayınladıkları makalelerinde yer alan bilimsel bulguları halüsinojenlerin yaratıcılığı ve algıyı artırdığı efsanesine büyük bir darbe vurmuş gibi görünmektedir. Bu çalışmalardan ilkinde 30 denek üzerinde güvenilir bir yöntem olan çift-kör çalışma protokolü ile psilosibinin beynin talamus, anterior (ön) ve posterior (arka) singulat korteks ve medial prefrontal korteks (mPFC) gibi çeşitli bölgeleri üzerine etkileri fMRI yöntemi ile saptanmış ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları psilosibinin beyin aktivitesini artırmadığı gibi tersine ön singulat korteks ve mPFC gibi bazı kritik bölgelerde anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koydu. Bu çalışmada psilosibin etkisi altında incelenen beynin hiçbir bölgesinde aktivite artışı gözlenmediği gibi beynin ön ile arka tarafı arasındaki bazı düzensizlikler ortaya çıkıyordu. Bu tip maddeleri kullanan kişilerdeki zaman ve mekan kavramının ortadan kalkması da bundan kaynaklanıyordu (Carhart-Harris ve ark., 2012). Sonuçta bu maddeye bağlı subjektif etkiler beyinde bir aktivite artışı değil de aktivite azalması sonucu ortaya çıkıyordu. Bu maddeler bilinç ve zihni genişletmiyor, aksine daraltıyordu.

Bu bilim insanlarının gerçekleştirdiği ikinci çalışmanın sonuçları ise daha ilginçti. Bu çalışmada da 13 erkek 2 kadın olmak üzere 15 sağlıklı gönüllü üzerinde sadece bir kez verilen psilosibinin etkileri yine fMRI yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Deneklerin yaş ortalaması 32 idi ve daha önce buna benzer bağımlılık yapıcı bir madde kullanmamışlardı. Çalışmanın sonuçları psilosibinin erken psikoz belirtilerine neden olabilecek ve psikozu taklit edecek şekilde beyinde özellikle frontal korteks ve talamokortikal bağlantılarda fonksiyonel düzeyde önemli değişiklikler yaptığına işaret etti (Carhart-Harris ve ark., 2013). Psilosibin insanlarda şizofreni benzeri etkiler oluşturuyor veya erken şizofreniyi modelliyordu.

Kitabın ilk bölümünde bağımlılık yapan maddelerin ikincil hastalıklara neden olma potansiyelleri değerlendirilirken de şizofreni ile madde bağımlılığı arasındaki ilişkiye değinmiştik. Şizofreni ve benzeri psikozlarla madde bağımlılığı arasında bir ilişki de söz konusudur (Dixon ve ark., 1991; Davidson, 2005). Öte yandan deney hayvanlarında şizofreni ve benzeri psikozlar modellenirken de psikedelik maddeler başta olmak üzere bağımlılık yapan maddelerden yararlanılmaktadır (Palenicek ve ar., 2013; Wischhof ve ark., 2012; Heekeren ve ark., 2007). Yaratıcılık ile psikozlar başta olmak üzere bipolar bozukluk gibi bazı duyu durumu bozukluklarının yakından ilişkili olduğu da yıllardır tartışma konusudur. Konu en çok da bir şizofreni hastası olan ekonomi profesörü John Nash'in nobel ödülü kazanması ile popüler olmuştur. Kanatimce şizofreni gibi psikozların beyinde yaptıkları değişikliklerle yaratıcılığı artırdığı yaklaşımı ile maddelerin beyinde yaptığı değişikliklerle yaratıcılığı artırdığı savı arasında pek fazla bir fark yoktur ve her ikisi de bilimsel gerçeği yansıtmamaktadır. Buna birçok yerden itiraz gelebilir ve bana ruhsal hastalığı olan ve felsefeden resime, müzikten bilime kadar birçok alanda ünlü eserler ve buluşlar ortaya koymuş psikolojik rahatsızlıktan muzdarip ünlüler hatırlatılabilir. Bunların içinde Isaac Newton, Fredrich Nietzsche, Abraham Lincoln, Robert Schumann ve Ludvig von Beethoven gibi yaratıcı dehaları ve başarıları göz ardı edilemeyecek ünlüler de olabilir. Her şeye rağmen benim düşüncem bu ve benzeri kişilerin başarılarının hastalıklarına rağmen olduğudur. Aksi geçerli olsaydı bu tarz hastalıkları olmayan hiç kimse bu seviyede başarı gösteremezdi. Madde kullanmadığı gibi herhangi bir şiddetli ruhsal probleme sahip olmayan yaratıcı siyasetçi, sanatçı ve bilim adamlarının listesi çok daha uzundur.

Amerikalı ünlü nöro bilimci, nörolog ve psikiyatrist Profesör Nancy Andreasen 2005 yılında yayınladığı "The Creating Brain: The Neuroscience of Genius" isimli kitabında bu konuyu detaylı olarak incelemiştir (Andreasen, 2005). Kitap dilimize de çevrilmiştir. Konunun daha iyi anlaşılması için tamamının okunmasını tavsiye edebilirim. Ben burada sadece bir iki önemli alıntı ile yetineceğim.

Kitabın üçüncü bölümü beyinin yaratıcılığı nasıl gerçekleştirdiğini anlatmaktadır. Burada sıradışı yaratıcılığın sıradan yaratıcılığa göre nitelik olarak çok daha farklı nöronal süreçlerde meydana geldiği ve buna insan düşüncesinin bilinç dışı dediğimiz bileşeninin katkı sağladığı ileri sürülüyor. Yani yaratıcı düşünce düşüncenin ardışık ve doğrusal bir düzlemde hareket etmediği belli bir mantık çerçevesinde, bilinç dışı süreçlerin de devreye girdiği bir düzlemde ortaya çıkıyor. Andreasen bu süreci şöyle ifade ediyor: "Sanki çok sayıda bağlantı korteksi ileri-geri iletişim kuruyor, ancak bunu çoğu zaman yaptığı gibi duyuşsal ve motor girdileri birleştirme amaçlı değil

*yalnızca birbirlerine tepki olarak gerçekleştiriyorlar. Bu durumda serbest çağrışımlar ortaya çıkıyorlar ve bunlar normal koşullarda denetimi altında oldukları gerçeklik ilkelerinden bağımsız ve kontrolsüz bir biçimde dolaşmaya başlıyorlar. Bunlar ilk başlarda anlamsız ve üzerinde düşünülen konu ile ilintisiz olabiliyorlar. Bu dönem beynin bir nevi serbestleşme süreci olarak da görülebilir. Yaratıcı süreç işte bu dönem ile başlıyor. Beyin daha önce aralarında hiçbir bağlantı yok gibi gözükken ve bağlantı kurulmamış nesne, sembol, sözcük ve geçmiş deneyimler arasında bağlantı kurmaya başlıyor. Bunların kendi aralarında ilişkilendirilmesi ciddi bir örgütlenme süreci ile gerçekleşiyor ve sonuçta ortaya tamamen yeni ve özgün bir şey çıkıyor. Bu bir matematik fonksiyonu, bir senfoni veya bir şiir olabiliyor.*

Eğer bu varsayım doğru ise, sıradışı yaratıcılık sıradan yaratıcılıktan beyindeki bunu gerçekleştiren mekanizmalar bakımından oldukça farklıdır. Bunun altında yatan nöronal süreçler kendine özgü ve özeldir. Bunlar bir şekilde sıradan beyinlerin yapamadığı şekilde bilinçdışını da tetikleyebilirler. Çoğu garip ve akıl dışı gibi görünen çağrışım zincirlerinin yeniden organize edilerek yeni bağlantılar oluşturması ile başlayan serbestlenme dönemi saatlerce sürebilir ve süreç boyunca sözcükler, görüntüler, anılar ve fikirler birbirine çarpıp durur. Sonunda bunlar arasında oluşturulan bir düzen ile yaratıcı ürün de ortaya çıkar.

Sıradışı yaratıcılığa sahip olanlar daha kolay serbest çağrışım yapabilen ve kendini serbestleyebilen bir beyin ile ödüllendirilmişlerdir. Bu kişilerin nöral bağlantılarında daha zengin bir iletişim olanağı vardır; hatta alışılmışın dışında farklı iletişimler de kurabilirler. Kısaca bu kişiler sıradan insanların başaramayacağı şekilde görebilen, düşünebilen ve değerlendirebilen bir beyine sahiptir. Bu yetenek bir lütuf olduğu kadar, aynı zamanda bir lanettir. Çünkü kişiyi sadece yaratıcı bir dahi değil, aynı zamanda son derece kırılgan bir insan da yapar”.

Andreasen’in yukarıdaki yorumları her şeyi çok güzel açıklıyor ve net bir şekilde ortaya koyuyor. Yaratıcılık kişiye özgül bir yetenek, belki de lütuftur. Bazı insanların iyi keman çalabilmesi, bazı spor branşlarında yıldız, bazı sanat alanlarında ise üstat olması böyle bir yeteneğe bağlıdır. Maddelerin ve bazı ruhsal hastalıkların beynin işleyişini ve algısını değiştiriyor olması ve bu durumdaki kişilerin bazı eserler ortaya koyabilmesi “yaratıcılık için hasta olmaya veya madde kullanmaya gerek vardır” hatalı yaklaşımına neden olmamalıdır. Bunun böyle olmadığını bize söyleyen birçok bilimsel kanıt vardır. Yaratıcı beynin daha kırılgan olması belki yaratıcı kişilerde ruhsal hastalıklar bakımından bir risk oluşturabilir; ancak bu yaratıcılık için hasta olmak gerektiği anlamına gelmez, gelmemelidir.

Bugün maddeleri bilimsel zeminde yaratıcılığı artırmaktan çok beyinde hastalığa neden olan ve beyine zarar veren etkenler olarak görmemiz gerekiyor. Yaratıcı olmak bir yönüyle bir yetenektir. Diğer yandan da çalışma ve egzersizle bu yetenek geliştirilebilir. Örneğin, iyi bir roman yazmak isteyen kişinin buna uygun bir eğitim yanında çok fazla iyi roman okuyarak bunların nasıl yazıldığını kafasına kazıması yeteneğini artırıcı iyi bir egzersiz olabilir. Ayrıca beyninin sağ tarafını daha fazla geliştirme ve sağ beyin odaklı düşünme becerileri de edinebilir. Bazılarında bu yetenek doğuştan vardır ve bu tip kişiler yaratıcılıklarını geliştirmek için fazla egzersize gereksinim duymazlar. Belli bir konuda yetenekli kişilerin iyi bir eser ortaya koyabilmeleri için kesinlikle maddeye ihtiyaçları yoktur. Öte yandan herkesin her yeteneği sergilemesi de beklenmez. Bir kişi iyi bir yazar veya ressam olmak isteyebilir ancak



buna yeteneği yoksa zorlanacağını bilmelidir. Bu kişilerin yazmayı veya resim yapmayı bir hobi olarak ele alması ve yazdıkça ya da resim yaptıkça keyif alıp kendisini geliştirmesi sağlıklı bir yoldur. Ancak üst düzey eserler ortaya koyabilmesinin çok zor olduğunu da bilmesi gerekir. Kişi yine de bu yolu deneyebilir, ancak başarı şansının düşük olduğunu da kabullenmesi gerekir.

Bağımlılık yapan maddelerin ilk denendiklerinde uyarıcı ve konsantrasyonu artırıcı bazı etkileri olduğu doğrudur. Bazıları gerçeklikten kopuşa, akla hayale sığmayacak halüsinasyonlara da neden olabilir. Belki bu etkiler altında bazı yetenekli sanatçılar önemli eserler de ortaya koymuş olabilirler. Ancak süreç içinde, bağımlılık geliştikten sonra hem yaratıcılıkları ortadan kalmış hem de bağımlı olan birçok sanatçı ve yazar belki de çok daha iyi eserler verebilecekleri bir dönemde madde etkisi altında intihar ederek veya sağlıklarındaki ciddi bozulmalar nedeni ile hayata erken veda etmek zorunda kalmışlardır. Uzun süreli madde kullanımı en yetenekli olanların bile daha fazla üretmelerine izin vermeyecek şekilde sağlıklarını bozmuştur. Buna dair edebiyat, sinema ve müzik dünyasından çok fazla örnek verilebilir. Burada isimlerini yazmayı gereksiz görüyorum.

Yeteneği olmayan bir kişinin ise bir şeyler üretebilmek umudu ile maddeden yardım umması tam anlamıyla aptalca ve gereksiz bir tutumdur. Maddelerin yeteneksiz kişilerde yaratıcılığı ve nitelikli eser yaratma yeteneğini bunu geliştirmek için egzersiz yapanlardan daha fazla artırmadığı ortadadır. Öyle olmasaydı madde bağımlıların azıcık yeteneği olanlarının tamamı ortaya büyük ve önemli eserler koyarlardı. Gerçek bunun tam tersidir. Bağımlı olmaksızın önemli eserler ortaya koyan ve uzun yıllar boyunca üretken olan birçok sanatçı, yazar ve bilim insanı da mevcuttur. Bunların sayısı bağımlı olanlardan ezici ölçüde daha fazladır.

İster yetenekli isterse yeteneğini geliştirmeye çalışan vasat bir hevesli kişi olsun, bir kişinin madde etkisi altında ürettiklerine bakış açısını değiştirmenin de zamanı gelmiştir. Madde etkisi altında bir şeyler üretmeye ve buna dair şehir efsanelerine hoşgörülü bir inanma ile yaklaşmayı bırakmalıyız. Madde kullanımı ve üreticilik ilişkisine etik çerçevede bir sınır koymalı ve sanat, yaratıcılık ve madde alt kültürünü birbirinden ayırmayı başarmalıyız. Aksi takdirde gerçekten bu alanlara yeteneği olan birçok bireyin sırf kendini koruma amaçlı olarak alandan uzaklaşmasına veya sahte idoller ortaya çıkmasına neden oluruz. Olimpiyatlar başta olmak üzere her türlü sportif yarışma alanında performansı artırıcı, bağımlılık yapmayan ilaç ve maddelerin çok küçük miktarlarına bile doping etiketi yapıştırılıp, kazanılan müsabakalar geçersiz sayılıp, madalya, kupa ve ünvanlar geri alınırken sanat ve bilim alanında böyle bir ölçütün ve etik anlayışın olmaması düşündürücüdür. Bu durum madde alt kültürünün sanatı arka bahçesi gibi görmesine ve kullanmasına da neden olmaktadır. Tabii ki bağımlılık yaptıkları bilinmeyen ve ilaç olarak piyasada satıldıkları dönemde bazı maddeleri kullanan sanatçı ve bilim insanlarının yaptığı faydalı işleri görmezden gelelim ve onları yargılayalım demiyorum. Sadece bundan sonrası için doğru bir bakış açısı ve yaklaşım ile spordaki hassasiyeti performansı artırma söz konusu olduğunda sanata da taşımamız gerektiğini söylüyorum. Madde etkisi altında üretilen bir eser sanatçının gerçek yeteneğinin ve emeğinin bir yansıması değildir. Sporda doping nedeni ile kazanımları geri alıyorsak burada da en azından takdir etmemeliyiz. Burada bilimsel verilerle de net bir şekilde ortaya

koyulduğu gibi madde kullanımının olmayan bir yaratıcılığı oluşturmadığını, olanı ise belki kısa süreli desteklediğini ama kısa sürede yeteneklerin de yok olmasına neden olduğunu ve bu gerçeğin herkese doğru bir biçimde anlatılması gerekir. Bir kişi madde alarak daha üretici olduğunu düşünüyorsa en azından yukarıdaki bilimsel gerçekleri ve aldığı riski bilerek bu tercihi yapmalıdır. Okullarda ve halka yönelik verdiğimiz konferanslardan edindiğim izlenim ülkemizde maddelerin yaratıcılığı ve performansı artırdığına dair güçlü bir inancın olduğudur. Bu algının değiştirilmesi için bilimsel gerçeklerin özellikle gençlere doğru bir biçimde aktarılması gerekir.

### Ezberci Eğitim ve Analitik Düşünme Eksikliği

Toplumdaki yanlış algıların ve şehir efsanelerine inanmanın çok önemli iki büyük nedeni vardır. Bunlardan birincisi bilgi sahibi olmadan ve bilgiyi elde etmeye emek vermeden belli konularda fikir sahibi olduğuna inanmaktır. İkincisi ise analitik bir eğitim yerine ezbere dayalı eğitimi tercih etmektir. Çocuklarımız daha ilk okuldan başlayarak üniversiteye hazırlanmaya başlıyorlar. Onlara bol miktarda test çözme-yi öğreterek ve belli bir süre içinde belli bir miktar net çıkarmayı ve böylece en iyi üniversiteleri kazandırmayı amaçlıyoruz. Felsefeyi, eğitim sistemimizden resmen olmasa da çıkardık. Ödevler internet üzerinden kes kopyala yapıştır şeklinde yapılıyor. Sonuç olarak, düşünen öğrencilerimiz, soru sormayı bilen gençlerimiz yok.

Ezberci eğitim aslında yaratıcılığın en büyük düşmanıdır. Örneğin, sporda profesyonelliği devşirme veya alt yapısını yurt dışında almış sporcularımız daha iyi beceriyor. Sormadan, sorgulamadan yaratıcı düşünce, yaratıcılık ve buna bağlı üretim ortaya çıkmaz. Ancak bizim “icat çıkarma”, “eski köye yeni adet getirme”, “sistemi değiştiremezsin”, “meyve veren ağaç taşlanır” gibi deyişlerimiz ve çocuk yetiştirirken kullandığımız terbiye usullerimiz var. Üniversite, sanayi işbirliği içinde buluşlar yapmak istiyoruz ancak bunun için tersine göçe bel bağlamış durumdayız. Yani içerdekilerle pek bir şey yapamıyoruz. Ezberci eğitim yaratıcılığı dumura uğratmakla kalmıyor, madde kullanım riskini veya en azından madde kullanımından kendini koruyabilecek analitik becerileri geliştirmeyi de engelliyor. Ezberci eğitim ve soru sormayan, sorgulamayan gençler madde bağımlılığı konusunda halletmemiz gereken başka bir problem olarak duruyor.

### Madde Bağımlılığının Sosyal, Psikolojik ve Biyolojik Boyutlarını Ortaya Koymaya Yönelik Bilimsel Araştırmaların Kısıtlılığı

Bir problemle başa çıkabilmenin en önemli aşaması önce onu doğru tanımlamak ve anlamaktır. Ülkemizdeki madde kötüye kullanımının boyutları ile ilişkili olarak yeterli bilimsel veriye sahip olmadığımız bir gerçektir. Yapılan bazı kısıtlı çalışmaların sonuçları sorunun giderek artan bir seyir izlediğine ve madde kötüye kullanım yaşının giderek düştüğüne işaret etmektedir. Bununla beraber, bu verilerin daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır. Öte yandan, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı konusunda bölgesel risk haritalarına sahip değiliz. Üniversitelerin konu ile ilişkili araştırma projelerinin azlığı sorunun olası büyüklüğü ile çelişmektedir.

Aslında madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının ülkemiz için önemli bir risk olduğunu anlamamıza yardımcı olabilecek ülkemizin nüfus yapısı ve konumu ile ilişkili başka somut veriler de bulunmaktadır. Bağımlılık yapıcı maddelerin kötüye kullanımı toplumun genç nüfusu arasında yaygındır ve bu maddeler psikososyal zararlarını en çok gençler üzerinde oluştururlar. Türkiye Cumhuriyeti genç ve dinamik bir nüfusa sahiptir. Dahası ülkemiz bağımlılık yapıcı maddelerin üretildiği doğunun geri kalmış ülkeleri ile bunların pazarlandığı batı ülkeleri arasında kritik bir geçiş noktasındadır. Güvenlik güçlerinin yaptığı operasyonlarda yasadışı maddelerin yakalanma miktarlarında son yıllarda ciddi bir artış olması da olayın ülkemiz için ciddi bir risk oluşturduğu gerçeğini pekiştirmektedir. Madde bağımlılığı ile ilişkili bilimsel çalışmaların yapılması mücadeleye de önemli ölçüde katkı sağlayacaktır.

Bilimsel araştırmaların diğer bir ayağı da madde bağımlılığının beyin odaklı mekanizmasını netleştirmeye ve aşı veya başka etkili tedavi yolları ile tedavisine yönelik yeni ilaçlar ve yöntemler geliştirilmesine yönelik araştırma projelerinin oluşturulması ve yürütülmesidir. Ülkemizde bu konuda da yeterli ve etkili çalışmalar yoktur.

## TÜRKİYE İÇİN SORUNUN BOYUTU

27 Aralık 2014 Cumartesi günü Türkiye'nin düzenli olarak yayınlanan günlük gazetelerinin tümünün internet manşetinde Türkiye'de madde kullanımı ve bağımlılığı ile ilişkili Emniyet Genel Müdürlüğü'nün 2014 yılı raporu vardı. Bu rapora göre Emniyet Genel Müdürlüğü ve Adli Tıp Kurumu'nun elde ettiği istatistiki veriler, madde kullanımı ve bağımlılığının ülkemizde ürkütücü boyutlara ulaştığını ortaya koydu. Başta Bonzai olmak üzere madde bağımlılığı, kullanımı ve buna bağlı ölümlerin artmasından sonra "Uyuşturucu Eylem Planı" devreye sokuldu. Altı bakanlığı kapsayan ve uygulamaya başlanan eylem planına rağmen madde kullanımı ve buna bağlı ölümlerin hızla artmakta olduğunu destekleyen güçlü ipuçlarına sahibiz. Bahse konu rapor, 2014 yılı boyunca gündemden düşmeyen ve birçok kez medyanın popüler konusu olan bonzai kullanımının bir önceki yıla göre yaklaşık olarak %40 arttığına dikkat çekmektedir. Raporda genel olarak madde kullanımında ise %17'lik bir artışa işaret ediliyor. Bu rakamlar son derece ürkütücüdür ve konunun son derece ciddi bir yaklaşımla ele alınması gerektiğini söylemektedir.

Raporda sentetik kannabinoidlerin bonzai adı altında ABD ve Çin'den Türkiye'ye yasa dışı yollardan sokulduğu etken maddenin ada çayı ve damiana çayı gibi bitki yapraklarına emdirilerek piyasaya sürüldüğü belirtiliyor. Özellikle gençlerde bağımlılığı artırmaya yönelik piyasaya sürülen bonzainin hammadesinin çoğunun, merdiven altlarında ve insan sağlığına zarar verecek şekilde üretildiğine de dikkat çekiliyor.

Adli Tıp Kurumları'ndan alınan ölüm nedenlerinin de yer aldığı raporda, Türkiye'de 2014 yılında 19'u kadın ve 629'u erkek olmak üzere toplam 648 kişinin bağımlılık yapan maddeler nedeniyle hayatını kaybettiği belirtiliyor. Bunların 416'sının ölüm nedeni, yüksekten düşme, suda boğulma, elektrik yaralanması, mide kanaması, kalp-damar hastalığı, akciğer enfeksiyonu, beyin kanaması, yanık, kanser, cinayet ve elle boğma olarak kaydedilmiştir. Türkiye'nin 2013 yılını kapsayan benzer raporda toplam ölüm sayısı 162 kişiydi. Bu ölümlerin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde ölenlerden bir kişinin 13 yaşında, 26'sın 15-19, 54'ünün ise 25-29 yaş



aralığında olduğu görülmektedir. Ölenlerin yaş ortalaması önceki yıllarda 35 iken, 2014 yılında genç ölümlerinin artması nedeniyle bu yaş ortalaması 31'e düşmüştür. Ölüm olayları ülkemizin 26 ilinde meydana gelmiştir. En yüksek ölüm oranı yaklaşık %50 ile İstanbul'dadır. Maddeye bağlı doğrudan ölümlerin %11'i Antalya, %7'si Adana ve %6'sı Ankara'da gerçekleşmiştir.

Raporda bağımlılık yapan madde kullanıcılarının ilk başlama nedenlerinin başında %49 ile arkadaş etkisi gelirken, merak nedeniyle başlayanların yaklaşık olarak yüzde %23 olduğu kaydedilmiştir.

Yukarıdaki rapor Türkiye Cumhuriyeti'nin güvenlik ve suç ile savaşmada en yetkili kurumu olan Emniyet Genel Müdürlüğü'nün resmi kayıtları ve çalışmalarına dayanmaktadır. Dolayısı ile bilimsel düzlemde de ciddiye alınması gereken ve üzerinde düşünülmesi gereken bir rapordur. Raporun bize söylediği ülkemizin madde kullanımı bakımından ciddi bir risk altında olduğu, bunun özellikle ani genç ölümleri ile sonuçlanabilecek bir salgın haline gelme yolunda olduğu ve bu rakamların ciddiye alınarak bilim insanları, siyasetçiler, sanatçılar, medya, konu ile ilişkili sivil toplum örgütleri, devletin ilgili bakanlıkları, güvenlik ve önleme birimleri ve aile temsilcilerinin katılımı ile multidisipliner bir yaklaşımla ciddi bir mücadele eylem planı yapılması gerektiğidir. Bu plan multidisipliner olduğu kadar doğru bir strateji içermeli ve bilimsel zemine oturmalıdır. Ayrıca uzun vadeli ve şartlara göre kendi içinde esneyebilen bir özelliğe de sahip olmalı, ancak bilimsel zeminden asla uzaklaşmamalıdır. Son bir yılda doğrudan madde bağımlılığına bağlı ölümlerin 162'den 648'e çıkması %400'den fazla bir artışa işaret etmektedir. Bu oldukça vahim bir tablodur ve "uyuşturucu ile eylem planından" fazlasına ihtiyaç olduğunu veya bu planın doğru ve nitelikli bir şekilde gerçekleştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu kitabın başında madde bağımlılığını tanımlarken neden uyuşturucu bağımlılığı demememiz gerektiğini belirtmiştim. Ancak mücadele için yola çıkarken ortaya koyduğumuz eylem planının adının terminolojik bakımdan hatalı olması ve uyarıcılar ile mücadelede eksik strateji içermesi veya yanlış anlamalara neden olabilmesi söz konusudur. Bu bile hala konuyu doğru biçimde ele alma ve buna uygun strateji oluşturmada bazı eksikliklerimiz olduğuna işaret etmektedir.

## **MADDE BAĞIMLILIĞI İLE MÜCADELE NASIL OLMALIDIR?**

Madde kullanımına karşı ülkemizde de aynen diğer ülkelerde olduğu gibi toplumsal bir tepki söz konusudur. Ancak bu tepki daha çok dini ve ahlaki zemine dayanır. Ülkemizde madde kullanımı ve bağımlılığına daha çok ahlaki ve iradi pencereden bakılır. Buna göre madde kötüye kullanımı yetersiz bir ahlak ve zayıf irade sorunudur. Genellikle kullananları etiketleriz. Bunlara karşı sert tepki veririz ve bu konudaki engelleme yasaların katı ve sert olmasını isteriz. Ülkemizde madde bağımlılığının bir hastalık, bağımlıların hasta olduğu daha yeni yeni kabul görüyor. Madde bağımlılığı ile gerçekten mücadele etmek ve bundan korunmak istiyorsak konuya öncelikle duygusal değil bilimsel zeminde gerçekçi ve doğru bir pencereden bakmamız gerekiyor.

Ülkemiz de dahil olmak üzere seçilmiş iş başına gelen yürütücülerin yasaları yaptığı parlamenter sisteme sahip ülkelerde 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 çıkarılamayacağı örneğidir. Tarihte birçok sert yasaklama girişimleri başarıya ulaşamadığı gibi tüketicimin ve kaçakçılığının 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 engellememektedir. 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. Hollanda örneğinde olduğu gibi bu tür maddelere fazla hoşgörölü 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. Ülkelerin yasak veya serbest bırakma dışında eğitimin doğru biçimde, doğru yerde ve zamanda devreye sokulması ve daha farklı önlemler alınması gibi konulara yoğunlaşması gerekmektedir.

Bu yıl içinde medyaya da birçok kez söylediğim ve tekrarladığım gibi madde bağımlılığı aynı zamanda biyolojik ve psikolojik bir savaş unsurudur. Biyolojik savaş unsurudur; çünkü madde bağımlılığı nörobiyolojik temeli olan bir hastalıktır. Yaygınlaşmasının kolera, ebola, veba ne dersiniz deyin öldürücü herhangi bir hastalık salgınından farkı yoktur. Diğer başka salgınlar toplumun her kesimini tehdit ederken, hatta birçok hastalık salgınında öncelikle ve daha çok direnci düşük yaşlılar hayatını kaybederken, madde bağımlılığı doğrudan ergenler için bir risktir ve dolayısı ile toplumun genç ve dinamik kuşağını tehdit etmektedir. Yukarıda bahsettiğimiz emniyet raporu bunun hem bir salgın haline gelmekte olduğuna, hem de gençler arasında maddeye bağlı ani ölümlerdeki artışa dikkat çekiyor. Bu kitabın ilgili bölümünde ele aldığım enerji içeceklerine bağlı ölümler bu içecekler madde grubunda değerlendirilmediği için rakamlara dahil değildir. Ülkemizde son yıllarda spor yapan gençler arasında da ani ölümlerde artış dikkat çekici boyutlara ulaşmıştır. Bu olgulara hala hatalı beslenme ve genetik yatkınlık açısından yaklaşıyoruz. Maddeye ulaşmanın gerek bonzai gerekse başka maddeler özelinde neden giderek kolaylaştığını ve ucuzladığını da sorgulamak ve anlamak durumundayız. Türkiye iç pazarında tüketilen maddelerin ezici bir çoğunluğunun dışarıdan geldiği gerçektir. Bu noktada "bu bize dış güçlerin bir oyunudur", Türkiye'nin gelişmesini istemeyen dış güçler Türk gençliğini zehirliyorlar", "dış güçler Türkiye'nin genç ve dinamik nüfusunu hedef alıyor" gibi söylemler gerçeği yansıtsa bile bunların sadece söylenmesi hiçbir anlam ifade etmemektedir. Önemli olan bu oyuna sizin hangi strateji

ve elemanlarla nasıl karşı koyduğunuz ve ne ölçüde bunda başarılı olduğunuzdur. Emniyetin raporu bir yerlerde eksiklik veya savaşı algılamada bazı hatalar olabileceğini düşündürüyor.

Madde bağımlılığı aynı zamanda bir psikolojik savaş unsurudur. Buradan sağlanan gelir terör örgütleri ve mafya gibi toplum huzurunu tehdit eden illegal yapıları beslerken, toplum için idol olabilecek, örnek alınabilecek kişilerin madde bağımlısı olarak karşımıza çıkması, çocuk denecek yaşta gençlerin sokaklarda madde alt kültürü içinde kaybolması ve tüyler ürpertici bir şekilde hayatını kaybetmesi toplumsal özgüvenini ciddi şekilde zedeler. Madde alt kültüründe kaybettiğiniz her birey aynı zamanda nitelikli iş gücü kaybı ve topluma değer katabilecek bireylerin sayısının azalması anlamına gelir. Bugün bonzai modası ile gençler arasında kendini gösteren salgın daha önce ekstazi başlığı altında da görülmüştü. Ancak şu anda daha öldürücü ve ciddi bir durumla karşı karşıyayız. Doğru bir strateji üzerinden etkili bir mücadele yapmak istiyorsak madde bağımlılığını biyolojik ve psikolojik savaş boyutları ile de ele almak zorundayız.

Madde bağımlılığı ile savaşta temel strateji yeni bağımlıların oluşmasının özellikle eğitim yolu ile engellenmesidir. Ezberci değil, analitik düşünceye dayalı bilim, etik ve hukuk bilinci aşılayan bir milli eğitim programı olmalıdır. Gençler kendilerine yönelik girişimlere “hayır” diyebilecek bir bilince ve güce sahip olmalıdır. Ayrıca daha üretken, kendisi ile barışık, bağımlılık yapan maddelerden değil de ürettiklerinden keyif alan bireyler oluşmalıdır. Bütün bunları sağlamanın yegâne yolu eğitimidir.

Ülkemizde hala eğitimin merakı artıracağı endişesi hakimdir. Bunun en büyük nedeni ise bilgisizliğe dayalı özgüven eksikliğidir. Yetkili birimlerin ilaç tanımına uyan ve tamamı farmakolojik etken madde içeren bağımlılık yapan maddeler ile mücadele etmek isteyen ilaçla ilişkili en yetkili sağlık profesyoneli olan eczacıyı dışlamaya çalışması, eğitimin hala alt yapısı ve bilimsel bilgisi eksik grup ve organizasyonlarca yürütülmesi sorunu derinleştirmeye devam etmektedir. Medyanın bangır bangır bonzai başlığı atarak yayın yaptığı, gençlerin akıllı telefonlarından ve bilgisayarlarından birkaç saniyede her türlü bilgiye ulaştığı ve hatta sipariş verebildiği ortamda “bonzainin reklamını yapmayalım sentetik kannabinoid diyelim, eğitim yapıp merak uyandırmayalım” gibi yaklaşımlar gülünç olmaktadır. İnternette sentetik kannabinoidin ne olduğunu arayan birinin karşısına ilk başta bonzai çıkmaktadır. Siz eğitim yapmasanız da gençler internetteki ve arkadaş çevresindeki her türlü bilgi kirliliğinden nasibini almaktadır.

İllegal bağımlılık yapıcı maddelerin dağıtımı ve kullanımı yukarıda belirtildiği gibi terör örgütlerine, organize suç örgütleri ve çetelere ve Türkiye üzerinde kötü emelleri olan ülkelere önemli ölçüde çıkar sağlamaktadır. Son zamanlarda yakalanan madde miktarlarında artışlar söz konusudur. Bonzai gibi yeni sokak alt kültürlerinin ortaya çıkması ve gençlerde madde kullanımına bağlı ölümlerde gözlenen artışlar da dikkat çekicidir. Bu noktada madde bağımlılığı ile mücadele çerçevesinde ailenin yanı sıra, hükümetin, sivil toplum örgütlerinin, üniversitelerin ve güvenlik güçlerinin katılımı ile ulusal bir strateji oluşturulması ve gelişmelere göre bunun yenilenmesi gereklidir. Her şeyden önce ilk yapılması gereken şey hükümetin önderliğinde tüm ilgili kurum ve kuruluşların katılımı ile etkili bir eylem planı ve devlet



politikası oluşturmaktır. Bu politika bireylerin eğitiminden üniversitelerin konu ile ilişkili yapacakları araştırmalara kadar geniş bir alanı kapsamalıdır.

Madde bağımlılığı ile mücadelenin üç önemli elemanı vardır. Bunlar araştırma, eğitim ve koordinasyondur. Araştırmanın iki ayağı vardır: Birinci ayakta sorunun psikososyal boyutlarını saptamaya yönelik çalışmalar, ikinci ayakta ise madde bağımlılığının mekanizmasının anlaşılmasına ve tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar yer alır. Her iki ayakta da üniversitelere önemli bir rol ve görev düşmektedir.

Eğitim aile, okul, kamu ve özel sektörde faaliyet gösteren her türlü kurum ve kuruluşların katılımı ile sürekli olmalıdır. Eğitim doğru bilgilere sahip, sorunu iyi bilen uyanık bir toplumsal bilinç geliştirilmesine güçlü bir destek sağlamalıdır.

Güvenlik birimleri, üniversiteler ve araştırma enstitüleri, ilk ve orta dereceli okulların idari kadroları, başta Sağlık Bakanlığı olmak üzere Milli Eğitim Bakanlığı, İç İşleri Bakanlığı ve Milli Savunma Bakanlığı ile konu ile ilişkili tüm sivil toplum örgütleri arasında stratejik ve doğru işbirliğine dayanan etkili bir koordinasyon sağlanmalıdır.

Sonuç olarak, madde bağımlılığı ile etkili bir mücadele için önce sorunun net olarak tanımlanması, risk haritasının doğru bir şekilde belirlenmesi ve daha sonra buna yönelik etkili bir eğitim ve araştırma programının bir devlet politikası çerçevesinde uygulanması gerekmektedir. Madde bağımlılığı ile mücadele bireylerin madde kullanımını engelleyerek toplum sağlığının korunmasına yardımcı olmasının ötesinde, bağımlılık yapan maddelerin pazarlanması sonucu ortaya çıkan kara paranın azalması ve buna bağlı olarak yasa dışı örgütlerin ve terörün daha kolay kontrol edilebilmesi anlamına da gelir.



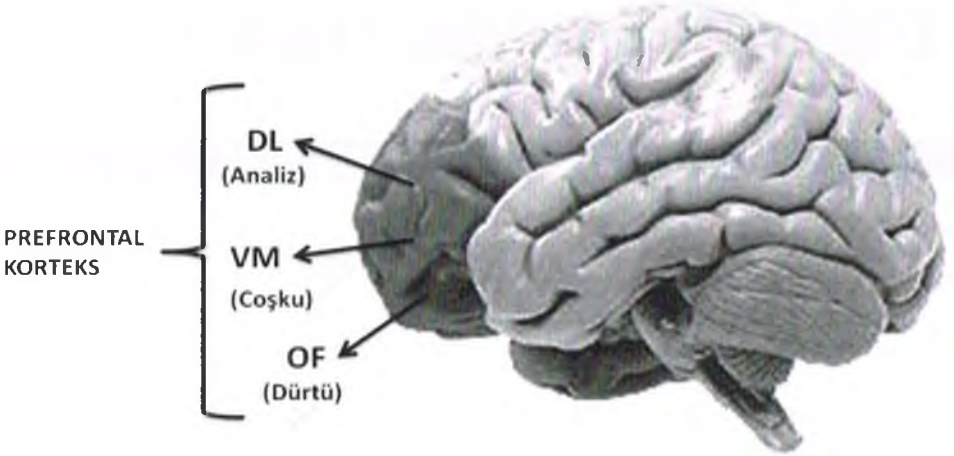
## Diğer Bağımlılık Tipleri

Kitabın ilk bölümlerinde de değinildiği gibi ödül sistemi ve dopamin sadece bağımlılık yapıcı maddeler tarafından uyarılmaz. Açlık ve susuzluk gibi temel ihtiyaçlarımızın yanısıra türün devamı için gereken cinsel motivasyon da bu sistem ile yakından ilişkilidir. Çikolata, dondurma, kurabiye vb. bazı yiyecekler, rulet, poker, at yarışı, iddia vb. kumar oyunları, alış veriş, spor, sanat, müzik vb. keyif veren hobiler ve her türlü başarı ödül sistemi ve dopamin üzerinden ifade edilir.

Madde dışında patolojik olarak insan ve toplum sağlığı bakımından sorun teşkil eden üç bağımlılıktan daha söz edebiliriz. Bunlar yeme, seks ve kumar bağımlılığıdır. Bazılarına göre internet de bağımlılık yapan bir araçtır ve internette zaman geçirmenin artması bir bağımlılık göstergesidir. Bu görüşe bazı bakımlardan katılmak mümkün değildir. Birincisi internet hayatımıza hızlı bilgi edinme ve hızlı iletişim olanaklarını sağlayarak girmiştir. Günümüzde iletişim ve bilgi edinme için internet kullanımı zorunlu hale gelmiştir. Dolayısı ile özellikle akademisyenler, gazeteciler, öğrenciler ve hatta ticaret yapan kişiler hatırı sayılır bir zamanlarını işlerini sağlıklı ve verimli bir şekilde yapabilmek için interneti kullanarak harcamak zorundadır. Internet gibi son derece verimli, iletişim ve bilgi edinme kolaylığı sağlayan bir sistemi doğrudan patolojik bağımlılık olgusu ve terminolojisi ile ilişkilendirmek ve bunu yaparken de internette geçirilen süreyi ölçüt almak çok doğru bir yaklaşım değildir. Burada sorun yaratan durum internetin kendisi değil, ne amaçla kullanıldığıdır. İnterneti uzun sürelerle cinsel içerikli siteleri izlemek için veya internet aracılı çocuk ve hayvan pornosu gibi cinsel sapmalar ve anomaliler nedeni ile kullanan birini internet bağımlısı değil de seks bağımlısı veya cinsel sapma gösteren bir kişi olarak tanımlamak daha doğrudur. Aynı yaklaşımla interneti uzun süreli ve sürekli alışveriş yapmak amaçlı kullananları alışveriş bağımlılığı, kumar oyunları oynamak için kullananları da kumar bağımlılığı altında değerlendirmeliyiz. Özellikle gençler bazıları kişisel gelişimlerine de zarar verebilecek tipte çeşitli oyunları oynamak için bilgisayar kullanırlar. Burada da bilgisayar bağımlılığı değil patolojik oyun bağımlılığı söz konusudur. Bilgisayar ve internet günümüzde yaygın biçimde madde temini için de kullanılmaktadır. Bu durumda ise hem bilgisayarın hem de internetin kötüye kullanılması söz konusudur. Görüldüğü gibi terminolojik olarak bir internet bağımlılığından ziyade başka bağımlılık türlerinde amaca ulaşmak için internetin kötüye kullanımından söz

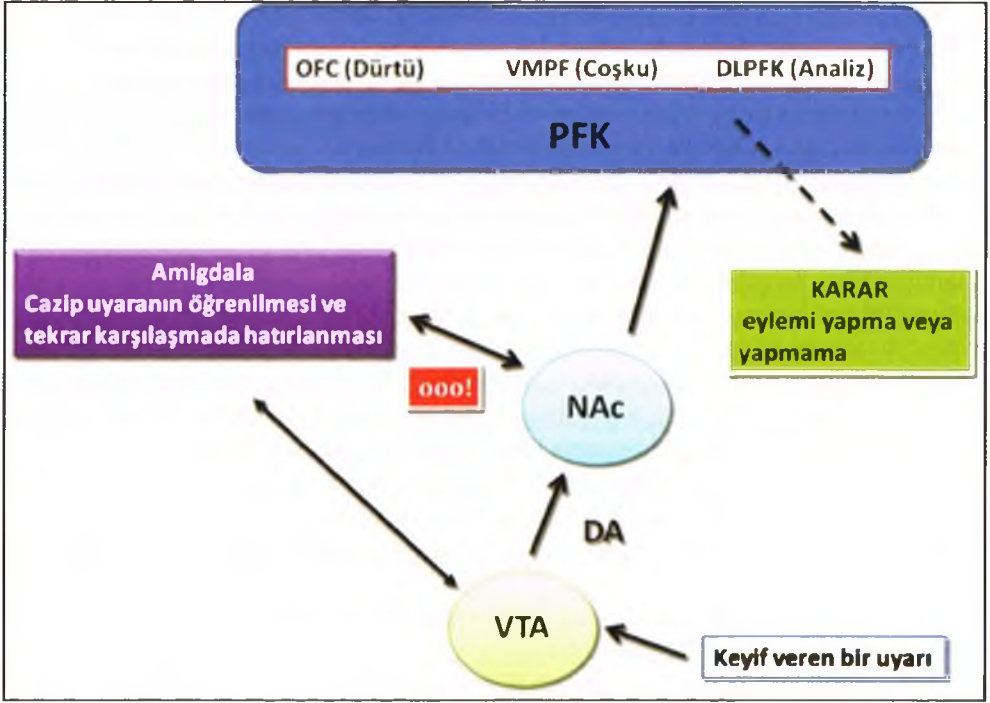


edebiliriz. Kötüye kullanım ve bağımlılık farklı kavramlar olmakla beraber internetin ve bilgisayarın kötüye kullanımı çok defa patolojik bir bağımlılık tipi ile ilişkilidir. Buna rağmen, Amerikan Psikiyatri Birliği İnternet Bağımlılığı'nı DSM V'te diğer bağımlılıklar alt başlığına dahil etmiştir (Brand ve ark., 2014).



**Şekil 48.** Prefrontal korteks (şekilde koyu alan olarak resmedilmiştir). Dorsolateral (DL), Ventromedial (VM) ve Orbitofrontal (OF) parçaları şekilde görülmektedir. Bu alanlar frontal korteksin ödül sistemi üzerinden gerçekleştirdiği iradi işlevlerde değişik düzeylerde görev alırlar.

Madde bağımlılığı ile alışveriş, yeme ve seks bağımlılığının beyinde oluşum mekanizmaları bakımından çok fazla bir fark yoktur. Daha çok frontal korteksin bağımlılık tipine özgül olarak farklı bölgelerinin iradi düzeyde veya yukarıdan aşağıya çalışan denetim sisteminin frontal korteksteeki yerleşimi ve olaya yaklaşımı düzeyinde ve bağımlılık tipine özel bazı beyin bölgelerinin özgül olarak sisteme katılması şeklinde bazı nüans farklılıkları söz konusudur. Bunlar aşağıda yeri geldikçe açıklanacaktır. Frontal korteksin dorsolateral kısmı analiz etme, ventromedial kısmı coşku ve orbitofrontal kısmı dürtüler ile ilişkilidir (Şekil 48). Orbitofrontal korteksten gelen projeksiyonlar dürtüsel uyarıların düzenlenmesinde, ventromediyal prefrontal korteks duyguların düzenlenmesinde ve dorsolateral kısım durumun analizi ve gerekirse düzenlenmesinde rol alır. Keyif verici bir nesne (ilaç, madde, seks, çikolata, kumar) ilk kez denendiğinde Nukleus akkumbenste (NAc) ani dopamin salıverilmesine ve haz duyulmasına yol açar. Bunun sonucunda amigdala bunun ödüllendirici/keyif verici bir deneyim olduğunu öğrenir. Cazip nesne ile tekrar karşılaşıldığında ventral tegmental alana (VTA) kışkırtıcı bir uyarı ulaşır ve NAc'ten yine dopamin salıverilir. Bu nesnenin tekrar kullanımı veya eylemin tekrarlanması yolunu açar. Prefrontal korteksin orbitofrontal kısmı aşırma düzeyinde bir özleme aracılık eder ve eylemin yapılmasını destekler. Dorsolateral prefrontal korteks ise çeşitli uyarıları yorumlar ve bilişsel esneklik göstererek eylemin sürdürülmesi veya ertelenmesi kararını verir. Eğer yansıtıcı ödül sistemi (prefrontal devreler) aktive olursa bu durum davranışın (madde kullanımı, çikolata yeme, seks yapma, kumar oynama vb.) ortaya çıkmasını baskılayabilir (Stahl, 2008). Süreç Şekil 49'da özetlenmiştir.



**Şekil 49.** Cazip bir uyarının değerlendirilmesi ve eylemin yapılıp yapılmamasına karar süreci. VTA: Ventral tegmental alan; DA: Dopamin; NAc: Nükleus akumbens; Ooo!: Amigdala ve NAc'in gelen uyarıyı algılayışı – burada "ooo" harika bir karşı cins (ilişkiye girsem çok zevk alacağım), nefis bir kravat (alsam çok şık görüneceğim), nefis bir tatlı (yemek çok keyifli olacak) vb. gibi haz verici ve kendimizi iyi hissettirici nesne ve bu nesneleri hatırlatan durumlara verilen tepkiyi betimlemektedir. Madde kullanıcısı için de aynı süreç geçerlidir. Süreçte en etkin nörotransmitter dopamindir. Daha önce ilgili bölümde ayrıntılı şekilde anlatıldığı gibi GABA, glutamat ve endorfinler de sonuçta dopamini destekleyecek biçimde sürece katılırlar.

İrادی sistemin gerektiği gibi çalışmamasının birçok nedeni olabilir. Madde bağımlılığı için ileri sürülen ve bundan önceki bölümlerde ayrıntılı bir biçimde ele alınan nöroplastisite hipotezi burada da geçerliliğini korur. Genetik yatkınlık, nöron gelişiminin veya sinaptik organizasyonun çevresel faktörlere bağlı olarak bozulması gibi nedenlerin bu tip bağımlılıklarda da rol oynaması kuvvetle muhtemeldir.

## YEME BAĞIMLILIĞI

2006 yılında Dr. John Hopper Michigan'da Brighton Hastanesi alkol ve madde bağımlılığı servisinde yatan hastaların normal popülasyondan daha yüksek oranda bariatrik cerrahi geçirmiş olduklarını fark etti. İlginç olan bu hastaların daha önce alkol veya madde ile hiçbir ilişkileri olmaması ve ilk kez bariatrik cerrahi sonrası böyle bir isteğe kapılarak madde denemeye başlamış olduklarıydı. Dr. John Hopper ve Dr. Karen Saules'e göre yeme bağımlısı olanlar cerrahi yoldan midelerini küçülterek daha az yemeye başladıklarında yemek yerine başka bağımlılık yapıcı maddelere yönelmekteydiler. Bu yaklaşım büyük ölçüde doğru olabilir. Çünkü aynen bağımlılık yapıcı maddeler gibi bazı yiyecekler de beyin ödül sistemini uyarırlar.

Aşırı yağlı ve şekerli bazı yiyecekleri sürekli tüketenlerin ani olarak bunları kes- tiklerinde aynı bağımlılık yapan maddelerde olduğu gibi ajitasyon, anksiyete ve ben- zeri semptomlarla seyreden yoksunluk krizine neden olduğu bilinmektedir. Mon- treal Diabet Araştırmaları Merkezi'nden Sharma ve çalışma grubu (2012) sıçanlara 6 hafta boyunca yüksek yağlı ve şekerli bir diyet verdiler. Diyet aniden kesilip normal diyetle döndüğünde deney hayvanlarında yoksunluk belirtilerini gözlediler ve bu belirtiler tekrar yağlı-şekerli diyetle döndüğünde ortadan kalktı. Öte yandan hay- vanlara yağlı-şekerli veya normal diyet seçenekleri sunulduğunda yağlı-şekerli diye- ti tercih ettiler. Bu çalışmada deney hayvanları aşırı kilo almadılar. Obezite ve yeme bağımlılığı farklı olgulardır. Bazı yeme bağımlıları aşırı kiloludur ancak birçok yeme bağımlısı normal kilodadır ve birçok obez yeme bağımlısı değildir.

Yale Üniversitesi'nden Prof. Ashley Gearhardt 2009 yılında yeme bağımlılığı ölçüt- lerini yayınladı (Gearhardt, 2009). Buna göre aşağıdaki maddelerden birine veya birkaçına evet diyorsanız sizde yeme bağımlılığı söz konusu olabilir.

- Bazı yiyecekleri yemeye başladığımda duramıyorum ve bunları yemek için nor- mal bir yemekten daha uzun süre zaman harcıyorum.
- Kendimi fiziksel olarak hasta veya zayıf hissettiğimde yemek yemeyi amaçlıyorum ve aşırı yiyorum.
- Aşırı yiyeceğim korkusu ile açık büfe yemekli sosyal toplantılara katılmamak için kendimle mücadele ediyorum.
- Bazı yiyecekleri yemediğim zaman sinirli, huzursuz ve mutsuz oluyorum; bun- ları yerken bu duygu durumum hemen değişiyor.
- Bu yiyecekleri yemeyi tamamen bırakmak için başarısız diyet girişimlerim oldu.
- Bazı yiyecekleri aşırı tüketmem nedeni ile fiziksel problemlerim (vücut şeklinin bozulması, yüksek kolesterol, yüksek açlık kan şekeri vb.) oldu ve buna rağmen yemeyi sürdürerek bu problemlerin derinleşmesine neden oldum.
- Bazı yiyecekleri yemek için günlük olması gereken rutin faaliyetlerimden (ev, aile, iş, okul) daha fazla zaman harcıyorum.
- Bazı yiyecekleri istediğim anda bulamazsam diye stokluyorum.

Yeme bağımlılığı ölçütleri 2014 yılında DSM-V (Diagnostic and Statistical Manu- al of Mental Disorders) çerçevesinde de değerlendirilerek yeme bağımlılığının pato- lojik bir bağımlılık türü olduğu bilimsel tanı ölçütleri içinde de kabul edildi (Meule ve Gearhardt, 2014).

Yeme bağımlılığında Şekil 49'da ifade edilen genel mekanizma geçerlidir. Burada haz verici uyarı kaynağı belli bir yiyecek çeşididir. Bu yiyecek çeşidi yukarıda da ifa- de edildiği gibi çok defa şekerli, yağlı ve karbonhidratlı gıdalardır. Şekerin kendisi doğrudan bir ödül sistemi uyarıcısıdır. Sonuç olarak bazı yiyecekler diğerlerinden daha cazip ve teşvik edicidir. Yiyeceklerin yeme dürtüsünü kontrol etmede yarat- tıkları zorluğu değerlendiren ve 200 erişkin üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada deneklerin yiyecekleri kendilerinde karşı konulamaz bir yeme isteği uyandırmasına ve yeme dürtülerini kontrol etmede zorluk çekmelerine göre değerlendirmeleri is- tenmiştir. Çalışma sonuçları en karşı konulamaz veya en cazip yiyeceklerin dondur- ma ve çikolata olduğunu göstermiştir. Bunu kurabiye, ağızda emilen lolipop şekeri, kızarmış patates, patates cipsi, çikolatalı kek ve makarna izlemiştir. Çalışmaya ka- tılan deneklerin %40'ı aç olduklarında herhangi bir yiyecek seçmeksizin yeme ihti-



yaçlarını hemen karşıladıklarını ifade etmiştir (Schrock Smring, 2013). Bahsedilen çalışmanın sonuçları da dondurma, çikolata ve kurabiye gibi çok tatlı ve yüksek kalorili karbonhidratların yeme bağımlılıkları için maddenin rolünü üstlenen etkili bir uyarıcı olduğunu ortaya koymaktadır.

Yale Üniversitesi'nden psikologlar 2009 yılında beyinde yeme bağımlılığı ile ilişkili sorumlu bölgeleri tanımladılar. Araştırmacılar 48 kadına «sütlü milk-shake» verilmesi sonrası yeme bağımlılığı testi ve beyin görüntüleme çalışmaları yaptılar. Beyin taramalarında daha fazla yeme bağımlılığı skoru alanlarda sütlü milk-shake sonrası kaudat nükleus, medial orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks ve amigdala bölgelerinde daha yüksek aktivite saptandı. Bu bölgeler madde bağımlılığı ve ödül ile de doğrudan ilişkilidir. Bu kadınlarda ayrıca hoş yiyeceklere direnmeye çalışıldığı zaman aktive olan ve irade ile denetimi düzenleyen dorsolateral prefrontal korteks aktivitesinde de artış saptanmıştır. Kadınlar sütlü milk-shake'i içtikleri zaman yeme bağımlılığına eğilimli olduklarına işaret edecek şekilde ve aynı madde bağımlılarında olduğu gibi lateral orbitofrontal kortekslerinde azalmış aktivite sergiliyorlardı. Bu bölgede düşük aktivite bağımlılık yapan maddeler veya hoş duygular uyandıran yiyecekler gibi nesnelerin uyarıcı etkilerini inhibe etme (bu uyarılara karşı durma/nefsine hakim olma) yeteneğinin azalmış olduğunu göstermektedir (Schrock Smring, 2013). Bu çalışmanın sonuçları orbitofrontal kortekslerinde düşük aktiviteye sahip olan veya lateral orbitofrontal korteksleri iyi çalışmayanlarda cezbedici yiyeceklerin uyarıcı etkilerine ket vurma (bu uyarılara karşı durma/nefsine hakim olma) yeteneğinin azalmış olduğu, dolayısı ile bu bölgenin yeme bağımlılığında önemli bir rolü olduğu anlaşılmaktadır. Öte yandan VTA ve NAc'den gelen dopamin içeren sinir lifleri yeme kontrolünde önemli olan hipotalamusun mamiller çekirdeğine (MAM) de uzanır. Ayrıca MAM'dan NAc'e de sinir projeksiyonları vardır. Böylece açlık dürtüsü ve ödül devreleri birbiri ile bağlantı kurarlar. Bu bağlantılarda ortaya çıkan sorunlar da doyma hissinin ortadan kalkması veya sürekli açlık dürtüsüne neden olarak yeme bağımlılığının oluşmasını kolaylaştırır.

Hipotalamus yeme-içme davranışının düzenlenmesi bakımından oldukça önemli bir bölgedir. Bu bölgede yer alan ve yakın zamanlarda keşfedilmiş olan aguti-ilişkili petid (agouti-related peptid, AgRP) ve proopiomelanokortin (POMC) ekspresyonu ve bu nöromodülatörler ile ilişkili gen ekspresyonları yeme davranışı için belirleyicidir (Aponte ve ark., 2011; Dietrich ve ark., 2015). Aguti ülkemiz laboratuvarlarında kobay olarak adlandırılan gine-domuzu (Guinea-Pig) ailesine yakın bir kemirgendir. AgRP ve POMC hipotalamusun özellikle arkuat nükleus bölümünde etkilidir. AgRP ve POMC reseptörleri yeme davranışını birbirine ters etki ederek kontrol eder. AgRP uyarılınca yeme uyarılırken, POMC aktivasyonu yem isteğini azaltır. AgRP içeren nöronların uyarılması karnı tok olsa bile deney hayvanlarında yeme davranışını uyarır. Bu nöropeptidler nöropeptid Y gibi başka yeme davranışı ile ilişkili nöropeptidlerle birlikte etki ederler. Öte yandan leptin gibi tokluk duygusu yaratan ve grelin gibi açlığı uyarıcı başka nöropeptidler de işin içindedir (Murray ve ark., 2014).

Yeme bağımlılığında, özellikle hipotalamik düzeyde, gerek AgRP ve POMC gerekse leptin ve grelin gibi nöropeptidlerin gen ekspresyonlarında veya nöronlar arası iletişimi sağlamaya yönelik görevlerinde ortaya çıkan aksaklıkların önemli bir katkısı olabilir. Bu konudaki araştırmalar sürmektedir.

## **ALİŞVERİŞ (KOMPULSİF SATIN ALMA) BAĞIMLILIĞI**

Sürekli alışveriş yapma eğiliminde olan ve bütçesini bir türlü denetleyemeyen ve bu nedenle ciddi ölçülerde borçlanarak bunalıma giren insanlarda da albenili ticari ürünlerinin satın alınıp alınmaması ile ilişkili prefrontal korteksteki karar verme süreci sağlıklı bir şekilde işlememektedir. Bu kişilerin ürün reklamı ve nöropazarlama tekniklerine daha duyarlı olmaları ve kararlarını daha çok satın almadan yana verdikleri bilimsel bir gerçektir. Alışveriş bağımlılığının (ya da kompulsif satın alma davranışının) gelişmekte olan ülkelerde popülasyondaki görülme sıklığının %1-10 arasında olduğu bildirilmiştir (Egorov, 2014). Bu konu her ne kadar bu kitapta “alışveriş bağımlılığı” başlığı altında değerlendirilse de terminolojide tam bir fikir birliği yoktur. Bazıları “kompulsif satın alma davranışı”, bazıları da “satın alma bağımlılığı”ndan söz etmektedir.

Nöropazarlama 2000’li yılların başlarından itibaren pazarlamanın ana hedefi olan insanda beynin nasıl çalıştığını ve nasıl karar verdiğini bilimsel yöntemlerle ölçen yeni bir bilim alanı olarak oldukça gelişti. Kullanılan teknikler de giderek genişledi. Günümüzde sadece fMRI değil, Pozitron Emisyon Tomografi (PET), Elektro Ensefalo Grafi (EEG), Gözbebeği Genişletme Tekniği (PDR) ve Magneto Ensefalo Grafi (MEG) gibi önemli sinir sistemi hastalıklarının tanısında ve tedavinin takibinde kullanılan oldukça sofistike yöntem ve cihazlar nöropazarlama amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Hollywood’da gişe başarısı yüksek filmlerin çekiminde, önemli markaların ürün reklamlarında ve hatta yeni otomobillerin dizaynında nöropazarlama tekniklerinden etkin bir biçimde yararlanılmıştır (Bozkurt, 2013). Tüketicilerin beynini ve duygularını analiz ederek hangi markayı, rengi, kokuyu, müziği ve yiyeceği neden tercih ettiğini veya etmediğini isabetli bir şekilde saptamak küreselleşen dünyada yeni ürünlerin tüketime sunulması veya mevcut olanların tüketiminin sağlanması bakımından son derece önemlidir. Bu nedenle pazarlayacak iddialı ürünleri olan önemli markaların bu alana ilgisi giderek artmaktadır. Nöropazarlama, AR-GE faaliyetlerinin de bir parçası olarak nörobilim içinde hızla gelişmiş ve günümüzde bir alt disiplin haline gelmiştir. Öyle ki, ülkemizde de bazı üniversiteler iletişim fakülteleri içinde lisansüstü nöropazarlama programları açmaktadır.

Anormal alışveriş tutumu veya alışveriş bağımlılığı da davranışsal bağımlılık türleri içinde patolojik bir durum olarak giderek önem kazanmaktadır (Karim ve Chuadri, 2012). Kompulsif bir şekilde alışveriş yapma ve sürekli olarak bir şeyler satın alma patolojik bir davranış bozukluğu olarak tanımlanmış ve bunu diğer davranış bozukluklarından ayırt ettirebilecek değerlendirme tanı ölçütleri ve skalaları da yayımlanmıştır (Valence ve ark., 1988). Ülkemizde de Yüncü ve Kesbir tarafından kullanılmakta olan bir ölçeğin Türk toplumuna özgül geçerliliği ve güvenilirliği araştırılmış ve işe yaradığı gösterilmiştir (Yüncü ve Kesbir, 2014). Patolojik bir şekilde satın alma durumu için aşağıda sıralanan sorulara verilen yanıtlar üzerinden bir değerlendirme yapılabilir.

- Param olduğunda tamamını ya da bir kısmını harcamadan duramam.
- Bir şey satın alırken çoğunlukla ani ve düşüncesizce davranırım. Gereksiz harcamalarla birşeyler aldığım çok zamanlar olmuştur.
- Alışveriş merkezine girer girmez bir şey satın almak için karşı koyulmaz bir istek duyarım.
- Çeşitli ürünlerin tanıtım, reklam ve indirim çağrılarına hep uymak isterim.

- Param yetersiz olsa da ihtiyacım olmayan ürünleri borçlanarak da olsa mutlaka satın alırım.
- Alışveriş yapınca günlük hayatın stres ve gerginliğinden kurtulup kendimi çok iyi hissediyorum.
- Alışveriş yapmazsam kendimi çok gergin ve rahatsız hissediyorum.
- Bazen içimden gelen bir his beni alışveriş yapmaya zorlar.
- Hatalı olduğunu bilerek gereksiz ve yersiz alışveriş yapma isteğimi engellemek için birçok kez mücadele ettim ama genellikle bu mücadeleyi kaybediyorum.

Bu soruların bazılarına “evet” yanıtı veren bir kişinin alışveriş bağımlılığı çerçevesinde profesyonel bir yaklaşımla değerlendirilmesi ve yardım alması gerekebilir.

Küreselleşen dünyamızda insanların satın alacakları ürünleri ortaya koyarak satın almalarını sağlama ve satışı yapılacak ürünün sürümünü artırmak için nöropazarlama teknikleri giderek daha çok kullanılmaktadır. Bir insanın herhangi bir malı veya hizmeti almasında onun keyif verici özelliği veya alıcının bunun keyif verici veya kendisini iyi hissettirici bir eylem olduğuna ikna edilmesi oldukça belirleyicidir. Bu noktada beyin ödül sistemi ve dopamin anahtar role sahiptir. Ödül sistemine hitap eden ve cazibesi ile onu uyaran her şey doğru bir şekilde sunulduğunda talep yaratacaktır. Öte yandan prefrontal korteks denetim sistemi henüz tam anlamıyla oturmamış olan gençlerin ve çocukların erişkinlere göre çok daha risk alıcı ve dürtüsel davrandığını iyi biliyoruz. Bu noktada enerji içecekleri gibi gençler tarafından daha kolay tüketilebilecek ürünlerin doğrudan gençler hedef alınarak onlara zarar verecek şekilde pazarlanması, gençlerin hiç ihtiyacı olmayan bazı ürünler için genç odaklı pazar oluşturmak üzere çeşitli pazarlama tekniklerinin kullanılması ülkemiz gibi analitik düşünmeyi sevmeyen toplumlarda ciddi sosyal sorunlara neden olabilecek gibi görünmektedir. Öte yandan, ödül sisteminin bağımlılık ile olan yakın ilişkisi bu sistem üzerinden gerçekleştirilecek nöropazarlama tekniklerinin doğru kurallara dayanması ve etik zemine oturtulması zorunluluğunu da beraberinde getirmektedir (Uzbay, 2014).

## KUMAR BAĞIMLILIĞI

Belli bir skoru tutturmayı ödüllendiren çeşitli bilgisayar oyunları, ödüllü para olan bahis ve şans oyunları ile para kazanmaya dayalı kumar da ödül sisteminin doğal uyarıcıları arasındadır. Bu faaliyetler kişisel, ailesel ve iş yaşamında neden olduğu tüm kayıplara ve zararlara karşın sürdürme dürtüsüne engel olamayacak şekilde devam ettiriliyorsa oyun ya da kumar bağımlılığı geliştiğinden söz edilebilir. Oyun bağımlılığı daha çok gençler ve hatta çocuklar arasında yaygın iken kumar bağımlılığı her gelir grubundan daha çok 40-50 yaş arası erkeklerde daha sıktır. Gençler arasında da giderek yaygınlaşmaktadır (Edgerton ve ark., 2014). Patolojik kumarbazlarda alkol ve madde bağımlılığının birlikte görülme sıklığı da yüksektir (de Carvalho ve ark., 2005). Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Mental Hastalıkların Tanı ve İstatistik El Kitabı'nın (Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) yenilenecek 2013 yılında yayınlanan beşincisinde yeme ve alışveriş bağımlılıklarının yanısıra kumar bağımlılığı da “Madde Bağımlılığı ve İlişkili Bağımlılıklar” alt başlığında ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır (American Psychiatric Association, 2013).



Nörobiyolojik oluşum mekanizması olarak kumar bağımlılığı da aynı yeme ve alışveriş bağımlılığındakine benzer şekilde ödül sisteminin yukarıdan aşağıya doğru kontrolünde yetersizlik sonucu ortaya çıkar. Genetik yatkınlık ve yatkınlığı ortaya çıkaracak uygun çevresel koşullar da bu tip bağımlılığın gelişmesini kolaylaştırır.

Iowa Üniversitesi'nden araştırmacılar beyindeki karar verme süreçlerini incelemek üzere kumar oyununa benzer bir test geliştirmişlerdi (Iowa Gambling Task) (Bechara ve ark., 1994). Iowa Kumar Testi'nde deneklerden önlerindeki bir çok destenin herhangi birinden kart seçebilecekleri bir çeşit kumar oyunu oynamaları istenir. Denekler seçtikleri kartlardaki talimatlara göre tercih yaparak para kazanır veya kaybederler. Ancak bu testte kart grupları büyük kazanç-büyük kayıp ve toplamda zarar ile küçük-kazanç küçük kayıp ve toplamda kar etmeye göre iki farklı şekilde ayarlanmışlardır. Genellikle ilk tercihler birinci desteye göre olmakta ve zararlar sonuçlanmaktadır. Peşpeşe kaybettiğini kısa sürede anlayan denekler tercihlerini küçük kar-küçük zarar olan desteden yana yapmakta ve sonunda az da olsa kazanmaya razı olmaktadır. Ventro medial prefrontal ve orbitofrontal kortekslerinde (Şekil 49) hasar olan kişiler böyle bir oyunda ve buna benzer tercih yapmaları gereken durumlarda hatalarından ders çıkaramazlar ve performanslarını asla iyileştiremezler (Bechara ve ark., 2000). Bunlar sürekli oynamaya ve kaybetmeye devam ederler. Kayıplar karşısında stres tepkileri bile göstermezler. Bu verilerden hareketle patolojik ve takıntılı bir şekilde kumar oynama davranışı ile orbitofrontal korteksin iyi çalışmaması arasında bir bağlantı kurulabilir. Buradaki hasarın saptanması veya doğrudan bu hedefe yönelik tedaviler sadece patolojik kumar oynamayı değil, karar verme ve tercih süreci ile ilişkili olan yeme ve alışveriş bağımlılığının da tedavisinde etkili olabilir.

Kumar ve oyun bağımlılığı için DSM-V'te yer alan tanı ölçütleri ise şöyledir:

- Fazla para kazanmayı şiddetle arzulamak ve bunun için kumar ve bahis oyunlarına ihtiyaç duymak.
- Kumar oynamaya ara verdiğinde ve bir nedenle kumar oynaması engellendiğinde huzursuz ve gergin olmak.
- Kumarı bırakmak için birçok başarısız girişimde bulunmak.
- Günün büyük çoğunluğunda kumar ve kumar stratejileri düşünmek, kumar hakkında konuşmak.
- Kumar oynarken rahatladığını ve gerginliğinin ortadan kalktığını hissetmek.
- Para kaybetmesine ve parasal sıkıntı yaşamasına rağmen telafi bahanesiyle peşpeşe oynamaya devam etmek.
- Kumar ile ilişkili bazı gerçekleri (ciddi para kayıpları ve borçlanma gibi) yakınlardan gizlemek veya yalan söylemek.
- Kumar nedeni ile aile, iş ve sosyal hayatını tehlikeye atmak, bu alanlarda buna bağlı sorunlar yaşamak ve sorumluluklarını yerine getirememek.
- Mali sorunları nedeni ile başkalarından borç alma, borçlarını ödeyemediği halde kumar oynamaya devam etme.

Kumar bağımlılarında yukarıdaki belirtilerin hemen hepsi görülür. Bu belirtilerin birkaçının bir arada süreklilik arz edecek şekilde bulunması da kumar bağımlılığı tanısı için yeterlidir.

## SEKS BAĞIMLILIĞI

Yeme, alışveriş ve kumar bağımlılığının aksine seks bağımlılığı DSM V’te yer almamıştır. Seks bağımlılığı başlığı altında bazı cinsel sapmalar ve daha çok da cinsel içerikli internet sitelerinde aşırı vakit harcama veya pornografi düşkünlüğü değerlendirilir.

Cinsel istekte temel rolü ödül devrelerindeki dopamin aktivitesinin oynadığı düşünülmektedir. Dopaminerjik nöronlar aynı zamanda hipotalamusa da uzanmaktadır. Burada medial preoptik alandaki (MPOA) nöronlar yoluyla ve bu nöronların NAc uzantılarının aracılığıyla cinsel istek oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu detay dışında cinsel isteğe dair dürtünün oluşması, cinsel objeler veya karşı cinsin bir uyarıcı olması ile aşağıdan yukarı (VTA-NAc-amigdala-frontal korteks iletimi) ve yukarıdan aşağıya (frontal korteksin analizi ve eyleme dair kararını içeren iradi süreç) aynen bu bölümün başında Şekil 49’da gösterildiği gibi işler.

### Sağlıklı cinsel işlevin nörofizyolojisi

Erkek ve kadında sağlıklı bir cinsel işlevin üç ana ögesi vardır: Libido (istek, arzu), uyarılma (arousal) ve ejakülasyon/orgazm. Her üç evre hormonal değişikliklerin yanı sıra çeşitli nörotransmitter ve nöropeptidler tarafından da kontrol edilmektedir (Tablo 24).

**Tablo 24. Cinsel işlevleri etkileyen transmittörler**

| Nörotransmitterler | Nöropeptidler/Nörohormonlar | Atipik transmittörler |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Dopamin            | Oksitosin                   | Nitrik Oksid (NO)     |
| Noradrenalin       | Vazopressin                 |                       |
| Serotonin          | Anjiyotensin II             |                       |
| Asetikolin         | Gonadotropin                |                       |
|                    | saliverici hormon           |                       |
|                    | P maddesi                   |                       |
|                    | Kolesistokinin              |                       |
|                    | Nöropeptid Y                |                       |

Mezensefalon ile limbik sistemi birbirine bağlayan dopaminerjik liflerden oluşan mezolimbik yolak ve bu yolakta etkili olan dopamin seksüel ilgi ve istek (libido) ile ilişkili önemli bir nörotransmitterdir. Cinsel istek ve uyarılma için mezolimbik yoldaki dopaminerjik aktivite birincil bir öneme sahiptir. Limbik sistemin en önemli oluşumlarından biri olan NAc’teki dopaminerjik aktivasyon doğrudan cinsel aktivitede artış ile ilişkilidir (Mas ve ark. 1987; Stahl, 2008).

Periferik sempatik ve parasempatik aktivite erkeklerde ereksiyon ve kadınlarda klitoral şişme yapan reflekslerle ilişkilidir. Bu refleksler sempatik / parasempatik tonusa etki eden serotonin gibi nörotransmitterler tarafından kontrol edilir. Cinsel isteğin ikinci evre olan uyarılmayı tetikleyebilmesi için mezolimbik yolağın ve dopaminin yeterince aktif olması gereklidir.

Damar endotelinde oluşan nitrik oksid de vazodilatasyona neden olur (Furchgott ve Wanhoutte 1989). Oluşan vazodilatasyon erkekte penis ereksiyonuna, kadında ise klitoral uyarıya katkı sağlar. Nitrik oksid sentazın inhibisyonu cinsel uyarılmayı

azaltıcı yönde etki yapar (Stahl, 1998). Buna karşın nitrik oksid donörlerinin erkek sıçanlarda penis ereksiyonunu uyardığı gösterilmiştir (Melis ve Argiolas 1995). Nitrik oksit fosfodiesterazlarla yıkılır. Güçlü fosfodiesteraz inhibitörleri olan sildenafil, vardenafil ve tadalafil gibi ilaçlar nitrik oksidin yıkılmasını engelleyerek etkinliğini artırmak suretiyle düz kasları gevşetirler. Ayrıca genital dokularda kan akımını artırarak penis ereksiyonunu kolaylaştırır ve ereksiyon problemlerini iyileştirir. Bu özellikleri ile bu ilaçlar özellikle erkeklerdeki ereksiyon probleminin giderilmesinde oldukça etkilidirler (Zajacka 2001; Nurnberg ve ark. 2002). Bu ilaçlar kadında da klitoral sertleşmeyi ve uyarılmayı artırır.

Erkek sıçanlarda hipotalamus içine oksitosin enjeksiyonu penis ereksiyonuna neden olurken bu etki nitrik oksid sentaz inhibisyonu yapan ajanların verilmesi ile önlenabilmektedir (Melis ve Argiolas 1995). Bu veri oksitosinin de sağlıklı bir uyarlma yeteneği için gerekli olduğuna işaret etmektedir.

Asetilkolin muhtemelen noradrenalin ile karşılıklı bir denge halinde cinsel uyarı oluşumuna yardımcı olur (Baldwin ve Birtwistle 1998). Erkeklerde alfa-1 adrenerjik aktivite peniste korpus kavernozumdan venöz dönüşü düzenlerken periferik kolinerjik aşırım korpus kavernozumun dolmasına ve ereksiyonun oluşmasına yardımcı olur (Rothschild, 2000).

Cinsel işlevin son evresi kadında orgazm erkekte ise ejakülasyondur. Orgazm ve ejakülasyon büyük ölçüde otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentleri tarafından modüle edilir. Santral sinir sisteminin de bu evreye kısmi bir katkısı söz konusudur. Orgazm ve ejakülasyonun modülasyonunda noradrenalin, serotonin ve kısmen de dopaminin katkısı söz konusudur. İnen spinal serotonerjik lifler 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri üzerinden orgazmı inhibe ederken, inen noradrenerjik lifler ve genital bölgenin sempatik noradrenerjik innervasyonu orgazm ve ejakülasyonu uyarıcı nitelikte görev yapar. Sonuçta kadında orgazm ve erkekte ejakülasyonun oluşması inhibitör serotonerjik lifler ile uyarıcı noradrenerjik lifler tarafından kontrol edilir (Uzby ve Yüksel, 2004).

### **Cinsel İşlev Bozuklukları ve Sapmalar**

Cinsel işlevlerin yukarıda özetlenen evrelerinden herhangi birinin herhangi bir nedenle bozulması ile ortaya çıkan pornografi düşkünlüğü ve çeşitli cinsel sapmalar arasında bir ilişki bulunmaktadır. Cinsel işlevlerin sağlık yürütülememesinin altında yatan nedenlerin çok azı organik ürolojik bozukluklar ile ilişkilidir. Bozuklukların ezici bir çoğunluğu psikolojik nedenlere, çeşitli ilaç ve maddelerin olumsuz etkilerine ve kısmen de çevresel faktörlere bağlıdır.

Psikolojik nedenlerin en başında ruhsal travmalar ve en çok da çocukluk dönemi ruhsal travmaları gelir. Kapalı ve tutucu toplumlarda yetişen kadınlardaki cinsel isteksizlik ve soğukluk çok defa bu toplumlarda cinsel bir obje olarak görülmelerinden ve cinselliği ahlaka aykırı ayıp bir durum ve tutum saymalarından kaynaklanır. Öte yandan çocukluk döneminde maruz kalınan suistimaller erişkinlik döneminde çeşitli cinsel işlev bozuklukları veya sapmaları şeklinde bireyin hayatına yansıyabilir. Cinsel istek ve aktivite iklim ve iklime bağlı sosyo kültürel özellikler de sergiler. Soğuk iklimlerde cinsel istek ve aktivite daha düşük iken sıcak iklimlerde daha yüksektir. Bu nedenle cinsel arzusun stimüle edilmesine daha çok ihtiyaç duyulan Kuzey ülkelerinde cinsel serbestlik sıcak iklim toplumlarına göre daha yaygındır.



Cinsel sapmalar parafili başlığı altında genellenebilir. Parafili cinsel uyarılma ve orgazm için, alışılmadık nesneler, eylemler veya durumları içeren tekrarlayıcı ve yoğun cinsel dürtü, fantezi veya davranışların zorunlu olması durumudur. Bir cinsel eyleme parafili denebilmesi için kişinin zorunlu olarak ancak böyle bir sapma ile tatmin sağlayabilmesi gerekir. Zaman zaman yapılan farklı cinsel etkinlikler parafili olarak değerlendirilmemelidir. Parafili başlığı altında en sık görülen cinsel sapmalar aşağıda sıralanmıştır:

**Teşhircilik:** Cinsel organını olur olmaz yer ve durumda başkalarına gösterme.

**Fetişizm:** Cinsel ilginin cinsel içerikli olan veya olmayan çeşitli cansız eşyalara yönelmesi.

**Frottörizm:** Ülkemizde fortçuluk olarak da bilinir. Sürtünmecilik anlamına gelir. Sıklıkla toplu taşıma araçları gibi kalabalık mekanlarda rızası olmadan birine sürtünmek veya kişiyi sürtünerek sıkıştırmak.

**Pedofili:** Cinsel ilginin ergenlik dönemine girmemiş bir çocuğa yönelmesi.

**Seksiyel sadizm:** Cinsel olarak uyarılma ve tatmin için başka birinin psikolojik ya da fiziksel olarak acı çekmesi şartı. Acı çeken birini seyredebileceği gibi bizzat kendisi de acı uygulayabilir.

**Seksiyel mazoşizm:** Cinsel haz alabilmek ve tatmin olabilmek için kendisine eziyet edilmesini istemek. Eziyet bağlanmak veya dövülmek gibi fiziksel içerikli olabileceği gibi, hakaret edilmesinden hoşlanmak gibi fiziksel olmayan eylemler de kullanılabilir.

**Travestik fetişizm:** Karşı cinsin giysilerini giymek ve karşı cins benzeyerek cinsel ilişkiye girmekten hoşlanma. Daha çok erkeklerde görülür.

**Dikizcilik:** Böyle bir eylemden habersiz olan kişiyi çıplakken, soyunurken ya da cinsel etkinlikte bulunurken gözetleme eylemi. Bazılarında bilerek kendini dikizletmekten zevk alma şeklinde de ortaya çıkabilir.

**Zoofili:** Cinsel arzu ve isteğin hayvanlara yönelmesi.

**Nekrofil:** Cinsel arzu ve isteğin ölümlere ve cansız bedenlere yönelmesi.

**Kompulsif çoklu partner:** Aynı anda birden çok kişi ile birlikte cinsel aktivitede bulunma. Grup seks eylemleri ve toplulukları bu kategoride değerlendirilebilir.

**Kompulsif internet kullanımı:** Sürekli pornografik internet sitelerine girme ve zamanının büyük kısmını bu eylem için harcama.

**Kompulsif olarak çok sayıda cinsel ilişki:** Birbirinden bağımsız olarak birçok kişi ile sık sık ve takıntılı şekilde cinsel ilişkiye girme.

Yukarıda sıralanan sapmaların pedofili gibi bazıları oldukça ağır patolojilerdir ve çocukların korunması bakımından da önlenmesi veya olmaması için gerekli önlemlerin alınması şarttır. Birçok ülkede bu konuda gerek yasal gerekse etik zeminde ciddi bir duyarlılık söz konusudur.

Cinsel bozukluk ve sapmaların madde bağımlılığı bakımından da önemli birkaç özelliği vardır. Bunların belki de en önemlisi madde etkisi altında cinsel suç işleme riskinin artmasıdır. Kadına uygulanan şiddet ve tecavüz olayları her ne kadar literatürde bu şekilde yer almasa da cinsel sapmalar içinde değerlendirilebilir. Ancak bu eylemlerin hastalık veya sapma olarak görülmesi bu tip suçların cezalandırılmasında hafifletici bir neden yaratabilir. Bu değerlendirme oldukça hassas yapılmalıdır. Madde bağımlılarında ve madde etkisi altında özellikle kadına yönelik cinsel suçlarda bir artma görülmektedir. İkinci olarak, sürekli madde kullanımı vücuttaki birçok

fizyolojik sistemi bozduğu gibi cinsel işlevleri de olumsuz yönde etkiler. Olumsuz yönde etkilenen cinsel işlevler cinsel sapmaları tetikleyebilir. Ayrıca madde etkisi altında kontrolsüz seks ilişkisinin yaygınlığına ve bunun neden olduğu hastalık ve fiziksel sorunlarla ilgili bölümlerde fazlasıyla değinmiştik. Madde kullanımı ve seksin birlikte bir alt kültür oluşturabileceği de birçok kez vurgulanmıştır.

Cinsel sapmaların doğrudan bağımlılık tanımı içine sokulmasında bazı tartışmalar yaşansa da aşırılaşmış ve sağlıklı gidişatından sapmış bir cinsel aktivite bağımlılığına çoğu ölçütünü karşılar ve bu şekilde bir yaklaşım ile de ele alınabilir.

## DİĞER BAĞIMLILIK TIPLERİNE YÖNELİK TEDAVİ

Yeme, alışveriş, kumar ve seks bağımlılığının tedavisi madde bağımlılığının tedavisine benzer yaklaşımlarla ve aynı strateji ile ele alınmalıdır. Literatürü izlediğimizde tedavi yaklaşımlarının temelde aynı olduğunu görmekteyiz. Aralarındaki en önemli fark diğer bağımlıların henüz AMATEM'ler gibi özel merkezlere ihtiyaç göstermemeleridir. Daha çok kumar bağımlılarında ve yeme bağımlılarında klinikte yatırılarak tedavi edilmesi gereken olgular madde bağımlılığına göre daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak madde bağımlılığı nedeni ile klinik tedavi görenlerde bu bağımlılık tiplerinden daha çok kumar bağımlılığının birlikte görüldüğü bilinmektedir (de Carvalho ve ark., 2005).

Madde bağımlılığında kullanılmakta olan bazı ilaçlar söz konusu iken diğer bağımlılık türlerinde doğrudan kullanılan farmakoterapi yoktur. Kumar, alışveriş ve yeme bağımlılarında seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi antidepresanlar ve bazı atipik antipsikotikler bazı doz aralıklarında kompulsif davranışın ve dürtülerin kontrolünde işe yaramaktadır. Ancak bunların kullanılıp kullanılmayacağı, hangilerinin kime ne dozda uygulanacağı konusunda psikiyatristler arasında kesin bir fikir birliği yoktur.

Doğrudan madde bağımlılığı tedavisinde kullanılan bazı ilaçların diğer bağımlılık türlerinde de etkili olabileceği düşünülmekte ve bu amaçla denenmektedir. Örneğin, alkole özlemi azaltmak ve alkol bırakma sonrası nöksleri önlemekteki etkisi ile alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan akamprosot, patolojik kumar tedavisinde de denenmiştir. Bu konuda yapılan kısıtlı sayıda çalışmadan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada akomprosot tedavisinin kumarbazlarda dürtüsellliği ve kompulsif kumar oynama arzusunu kontrol etmeye yardımcı olduğu sonucuna ulaşılrken (Black ve ark., 2011), başka bir çalışmada sadece akomprosot değil GABA-B reseptör agonisti bir ilaç olan baklofen de etkisiz bulunmuştur (Dannon ve ark., 2011). Öte yandan opioid antagonistleri olan naltrekson (Kim ve ark., 2001; Yip ve Potenza, 2014) ve nalmefen (Grant ve ark., 2006, 2010) ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, bu ilaçların ve özellikle nalmafenin patolojik kumar oynamayı anlamlı şekilde azalttığı şeklinde daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir.

Patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, kompulsif bir şekilde alışveriş yapma, kompulsif bir biçimde yeme, internet oyunları gibi bazı hobilere aşırı ve gereğinden fazla zaman ayırma ve istifçilik (gereksiz ve aşırı şekilde herhangi bir eşyayı biriktirmek) gibi aşırı dürtüsel ve takıntılı davranışların Parkinson hastalığı gibi dopamin eksikliği ile karakterize hastalıkların tedavisi sırasında kullanılan dopamin aktivitesini artırıcı ilaçların bir yan etkisi olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Giovannoi ve

ark., 2000; Driver-Dunckley ve ark., 2003; Klos ve ark., 2005; Nirenberg ve ark., 2006; Raja ve Bentivoglio, 2012). Dopamin aktivitesini artıran ilaçların bu tip yan etkilerinin sorunu daha da derinleştirebileceği göz önüne alınarak bu tip bağımlılıkların tedavisinde dopamini uyaran, örneğin, bupropion gibi dopamin agonistlerinin tedavinin seyrini ya da problemi olumsuz yönde etkileyebileceği hesaba katılmalıdır.

Madde bağımlılığı dışındaki diğer bağımlılık türlerinde psikoterapinin yeri ve yararı ise tartışılmamaktadır. Psikoterapi ve dinamik yöntemler özellikle alışveriş bağımlılığının tedavisinde çok etkili olabilir. Bu tip bağımlılarda dürtüselliğin kontrol edilmesine yardımcı olan ilaçlar tam bir etki sağlamasa da psikoterapi ile birlikte iyi bir etki sağlayabilirler veya psikoterapinin etkisini güçlendirebilirler. Yeme, seks ve patolojik kumar oynama olgularında da gerek davranışçı gerekse bilişsel psikoterapinin ilaçla birlikte kombine edilmesi halinde daha etkili sonuçlar elde edilebilir.



## SON SÖZ

Nihayet kitabın sonuna geldik. Belki tamamını okuyarak belki de sizi ilgilendiren veya size ilginç gelen bölümlerini okuyarak buraya ulaştınız. Belki de ilk kez buraya baktınız. Ben tamamından yararlanılmasını tavsiye ederim. Çünkü bir şeyi zararlı görüyorsanız ve onunla mücadele etmek istiyorsanız öncelikle onun ne olduğunu doğru biçimde anlamalısınız. Madde bağımlılığının biyolojik temelini ve insanın nasıl bağımlı olduğunu anlamadan sadece olgular, medyada yazılanlar, kanunlar, sosyo-kültürel raporlar, sanatçılardan ve alan içinden veya dışından sağlık profesyonellerinin yaptığı yorumlar üzerinden kafanızın içinde hep bir şeylerin yerleşmediğini hissedeceksiniz.

Maalesef toplumumuzda bilgi sahibi olmadan fikir sahibi olma alışkanlığı var. Bilgi sahibi olmayanlar bırakın tartışmayı konu ile ilişkili derin anlamı olan(?) kitaplar bile yazmaktadır. Yeterli bilimsel bilgi ve veriye sahip olmadan okuduğunuz kitaplar veya dinlediğiniz tartışmalar size hep duymak istediğiniz bir şeyler empoze edecektir. Örneğin deprem konusunda olduğu gibi: Depremle ilişkili bilimcilerden duymak istediğimiz, aslında beklenen İstanbul depreminin en azından bizim hayatta olmayacağımız çok ileri bir tarihte gerçekleşeceğine bizi ikna edecek bilgiler vermesidir. Deprem bize ne ölçüde zarar vereceğini anlamak için onun nasıl bir doğa olayı anlamaya çalışmak ve alınması gereken tedbirler için doğru çalışmaları yapmak gerekir. Bu ise hatırı sayılır bir emek gerektirir. Biz toplumca emek vermeyi de pek sevmiyoruz. Pratik olmak, çabuk öğrenmek, çabuk tüketmek ve anı yaşamayı daha çok seviyoruz. Çocuklarımız için gayrimenkul üzerinden yaptığımız yatırım veya onları özel okullarda okuturken akıttığımız para onların geleceğinin garantisi-dir. Ama ne yaptığımız gayrimenkul yatırımı ne de eğitimleri için döktüğümüz para onları madde bağımlılığından doğrudan koruyacak güvenli bir çevre yaratmıyor. Zararlı bir şeyle mücadele bilgi ile olur. Doğru bilgi güçtür.

Bu kitabı aldıysanız benim size tavsiyem emek vererek madde bağımlılığı konusunda güncel bilimsel veriler çerçevesinde yeterli bilgi sahibi olmanızdır. Kitap size sadece benim söylediklerimi sunmuyor. Sadece benim fikirlerimden ve oluşturduğum bilgi ve teorilerden de ibaret değil: 900'den fazla kaynak ile de destekleniyor. Yani söylenenlerin bilimsel düzlemde kaynak ve kanıtları da var. İsteyen bu kaynaklara ulaşarak bilgisini daha da derinleştirebilir. Ulaşılamayan veya anlaşılamayan bir kaynak olursa benimle temasa geçilmesi halinde yardımcı olurum. Tabii burada önemli bir noktaya da vurgu yapmam gerekiyor. Kitap size bugünü sunuyor. Madde bağımlılığı doğrudan beyin ile ilişkili bir hastalık. Beyin ise son derece dinamik bir yapı ve yaşadığımız yüzyılın başından itibaren beyin ile ilişkili bilgilerimiz giderek artıyor ve çeşitleniyor. Temel bazı bilgilerde bir değişiklik olacağını düşünmemekle beraber, bilimsel gelişmeler çerçevesinde birkaç yıl içinde bu kitabın size madde bağımlılığının özellikle nörobiyolojik ve nöropatolojik boyutları konusunda günceli sunmada yetersiz kalma olasılığı da düşük değildir. Bununla beraber, günceli iyi yakaladıysanız bu konudaki bilimsel gelişmeleri de rahatlıkla takip edebilirsiniz.

Son olarak, hatasız kul olmaz diyelim. Çok yönlü bir konuda bilimsel kitap yazmak büyük emek ve dikkat gerektiriyor. İstmeden yaptığım hatalar veya değinmeyi ihmal ettiğim bazı noktalar olabilir. Bu konuda şimdiden özür diliyor ve yapıcı eleştirilere açık olduğumu ifade etmek istiyorum.

## KAYNAKLAR

- Abel EL, McMillan DE, Haris LS (1974) Delta-9-tetrahydrocannabinol: Effects of route of administration on onset and duration of activity and tolerance development. *Psychopharmacologia* 35: 29-38.
- Aceto M, Scates S, Lowe J, Martin B (1995) Cannabinoid precipitated withdrawal by the selective cannabinoid receptor antagonist, SR141716A. *Eur J Pharmacol* 282: R1-R2.
- Aceto M, Scates S, Lowe J, Martin B (1996) Dependence on delta 9 tetrahydrocannabinol: studies on precipitated and abrupt withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 278: 1290-1295.
- Aceto MD, Scates SM, Razdan RK, Martin BR (1998) Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential. *J Pharm Exp Ther* 287: 598-605.
- Adams IB, Martin BR (1996) Cannabis: Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91: 1585-1614.
- Adriaens K, Van Gucht D, Declercq P, Baeyens F (2014) Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. *Int J Environ Res Public Health* 11: 11220-11248.
- Akdag E, Kayir H, Uzbay IT (2011) Effects of risperidone on development and expression of nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Synapse* 65: 708-714.
- Adler J, Abramson P, Katz S, Hager M (1985) Getting high on "Ecstasy". *Newsweek* April 15, p. 96.
- Allen RM, Young SJ (1978) Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 135: 1081-1084.
- Alsene K, Deckert J, Sand P, de Wit H (2003) Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 28: 1694-702.
- Aktüel Dergisi (1996) Uçmak için aldığı ibogainin her türlü bağımlılığı yok ettiğini keşfetti. İlacını kendi buldu. *Aktüel* sayı 269: 96.
- Alici T, Uzbay IT (2006) Kannabinoidler: Ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinin nörobiyolojisi üzerine bir gözden geçirme. *Bağımlılık Dergisi* 7: 140-149.
- Alici T (2003) Increasing the selectivity of the discriminative stimulus effects of delta 9 tetrahydrocannabinol. 4th National Congress of Biological Psychiatry, Abstract Book, pp. 167-168.
- Alici T, Appel JB (2004) Increasing the selectivity of the discriminative stimulus effects of delta 9 tetrahydrocannabinol: complete substitution with (R)-methanandamide. *Pharmacol Biochem Behav* 79: 431-437.
- Alici T, Kayir H, Aygören MO, Sağlam E, Uzbay IT (2006) Discriminative stimulus properties of tianeptine. *Psychopharmacology* 2006; 183: 446-451.
- Aldrich A, Aranda JV, Neims AH (1979) Caffeine metabolism in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 25: 447-453.
- Alexander BK, Beyerstein BL, Hadaway PF, Coombs RB (1981) Effects of early and later colony housing on oral ingestion of morphine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 15: 571-576.
- Alexander GJ, Miles B, Gold GM, Alexander RB (1967) LSD: Ingestion early in pregnancy produces abnormalities in offspring in rats. *Science* 157: 459-460.
- Alici T, Uzbay IT (2007) Kannabinoidler: Ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinin nörobiyolojisi üzerine bir gözden geçirme. *Bağımlılık Dergisi* 7: 140-149.
- Altura BT, Altura BM (1981) Phencyclidine, lysergic acid diethylamide, and mescaline: cerebral artery spasms and hallucinogenic activity. *Science* 212: 1051-1052.
- Ameri A (1999) The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 58: 315-348.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition, Washington DC, USA.
- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed, American Psychiatric Association, Washington DC, USA.
- Andreasen NC (2005) *The Creating Brain: The Neuroscience of Genius*. Dana Press, New York / Washington DC (Türkçe çeviri, Yaratıcı Beyin – Dehanın Nörobilimi. Çeviren: Kıvanç Güney, Arkadaş Yayınevi, 3. Baskı, Ankara, 2009).

- Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC (2011) Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70: 672-679.
- Anderson HR, Macnair RS, Ramsey JD (1985) Deaths from abuse of volatile substances: a national epidemiological study. *Br Med J* 290: 304-307.
- Aponte Y, Atasoy D, Sternson SM (2011) AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nature Neurosci* 14: 351-355.
- Archibald CP, Schechter MT, Craib KJ, Le TN, Douglas B, Willoughby B, O'Shaughnessy M (1990) Risk factors for Kaposi's sarcoma in the Vancouver Lymphadenopathy-AIDS Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3 (Suppl 1): S18-23.
- Aricioglu Kartal F, Uzbay IT (1997) Effects of agmatine on naloxone-induced morphine withdrawal syndrome in rats. *Life Sci* 61: 1775-1781.
- Ari Kapner D (2004) Ephedra and Energy Drinks on College Campuses. The Higher Education Center for Alcohol and Other Drug Abuse and Violence Prevention. April 2004, Education Development Center, Inc., Massachusetts.
- Arlien-Soborg P, Henriksen L, Gade A, Gyldensted C, Paulson OB (1982) Cerebral blood flow in chronic toxic encephalopathy in house painters exposed to organic solvents. *Acta Neurol Scand* 66: 34-41.
- Arnold GL, Kirby RS, Langendoerfer S, Wilkins-Haug L (1994) Toluene embryopathy: clinical delineation and developmental follow-up. *Pediatrics* 93: 216-220.
- Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiébot MH, Poncelet M, Soubrié P, Le Fur G (1997) Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 132: 104-106.
- Arria AM, Bugbee BA, Caldeira KM, Vincent KB (2014) Evidence and knowledge gaps for the association between energy drink use and high-risk behaviors among adolescents and young adults. *Nutr Rev* 72 (Suppl 1): 87-97.
- Ashton CH (1990) Solvent abuse. *Br Med J* 300: 135-136.
- Ashton H (1984) Benzodiazepine withdrawal: An unfinished story. *Br Med J* 288: 1135-1140.
- Aston R (1972) Barbiturates, alcohol and tranquilizers. In: *The Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence*. Mule SJ, Brill H (eds.), CRC Press, Cleveland, pp. 37-54.
- Asua I (2013) Growing menace of ibogaine toxicity. *Br J Anaesth* 111: 1029-1030.
- Audet MC, Coulet S, Doré FY (2007) Enhanced anxiety follows withdrawal from subchronic exposure to phencyclidine in rats. *Behav Brain Res* 176: 358-361.
- Auguet M, Viossat I, Marin JC, Chabrier PE (1995) Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase by agmatine. *Jpn J Pharmacol* 69: 285-287.
- Auerback R, Rugowski JA (1967) Lysergic acid diethylamide: Effects on embryos. *Science* 157: 1325-1326.
- Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML (1995) Marijuana smoking, effects of varying puff volume and breathhold duration. *J Pharmacol Exp Ther* 272: 560-569.
- Baerg RD, Kimberg DV (1970) Centrolobular hepatic necrosis and acute renal failure in "solvent sniffers". *Ann Intern Med* 73: 713-720.
- Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P (2012) Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol* 34: 529-537.
- Baldwin DS, Birtwistle J (1998) Antidepressant drugs and sexual function: improving the recognition and management of sexual dysfunction in depressed patients. *Antidepressant Therapy at the Dawn of the Third Millennium*. M Briley, S Montgomery (Ed), London, Martin Dunitz Ltd, pp. 231-253.
- Balfour DJK (1991) The influence of stress on psychopharmacological responses to nicotine. *Br J Addiction* 86: 489-493.
- Balster RL, Prescott WR (1992) Delta 9 tetrahydrocannabinol discrimination in rats as a model for cannabis intoxication. *Neurosci Biobehav Rev* 15: 55-62.
- Balster RL (1998) Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alcohol Depend* 51: 207-214.
- Baretta IP, Assreuy J, De Lima TCM (2001) Nitric oxide involvement in the anxiogenic-like effect of substance P. *Behav Brain Res* 121: 199-205.



- Barnes GE (1979) Solvent abuse: a review. *Int J Addict* 14: 1-26.
- Barone JJ, Roberts H (1984) Human consumption of caffeine. In: *Caffeine: Perspectives from Recent Research*, Dews PB (ed.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 59-73.
- Barrett RL, Wiley JL, Balster RL, Martin BR (1995) Pharmacological specificity of the discriminative stimulus effects of delta 9 tetrahydrocannabinol in rats. *Psychopharmacology* 118: 419-424.
- Barry H, McGuire MS, Krimmer EC (1982) Alcohol and meprobamate resemble phenobarbital rather than chlordiazepoxide. In: *Drug Discrimination: Applications in CNS Pharmacology*. Colpaert FC, Slangen JF (eds.), Elsevier Biomedical, Amsterdam, pp. 219-233.
- Batel P (2000) Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 15: 115-122.
- Bazire S (2002) *Psychotropic Drug Directory*, Quay Books Division, Wills.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50: 7-15.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H (2000) Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123( Pt 11): 2189-2202.
- Beckett AH, Corrod JW, Jenner P (1971) The effects of smoking on nicotine metabolism in vivo in man. *J Pharm Pharmacol* 23: 62S-67S.
- Beckman LJ, Ackerman KT (1995) Women, alcohol, and sexuality. *Recent Dev Alcohol* 12: 267-285.
- Beer J, Heer G, Schlup P (1984) Chloroform sniffing: a new variant of substance abuse. *Schweiz Med Wochenschr* 114: 1538-1539.
- Bencherif B, Wand GS, McCaul ME, Kim YK, Ilgin N, Dannals RF, Frost JJ (2004) Mu-opioid receptor binding measured by [<sup>11</sup>C]carfentanil positron emission tomography is related to craving and mood in alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 55: 255-262.
- Bender L, Siva-Saanker DV (1968) Chromosome damage not found in children when treated with LSD. *Science* 159: 749.
- Benjamin D, Grant ER, Pohorecky LA (1993) Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. *Brain Res* 621: 137-140.
- Benowitz NL, Henningfield JE (1994) Establishing a nicotine threshold for addiction. *New Engl J Med* 331: 123-125.
- Berger AJ, Alford K (2012) Cardiac arrest in a young man following excess consumption of caffeinated "energy drinks". *Med J Aust* 190:41-43.
- Bergman J, Johanson CE (1985) The reinforcing properties of diazepam under several conditions in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 86: 108-113.
- Betts TA, Clayton AB, MacKay GM (1972) Effects of four commonly used tranquilizers on low-speed driving performance tests. *Br Med J* 4: 580-584.
- Beuvas F, Oetting ER (1988) Inhalant abuse by young children. *NIDA Res Monogr* 85: 30-33.
- Beveridge GW (1971) The skin in acute barbiturate poisoning. In: *Acute Barbiturate Poisoning*. Matthews H (ed.), Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 129-134.
- Bickel WK, Highs JR, DeGrandpre RJ, Higgins ST, Rozzuto P (1992) Behavioral economics of drug self-administration: 4. The effects of response requirement on the consumption of and interaction between concurrently available coffee and cigarette. *Psychopharmacology* 107: 211-216.
- Bigard AX (2010) Risks of energy drinks in youths. *Arch Pediatr* 17: 1625-1631.
- Black DW, McNeilly DP, Burke WJ, Shaw MC, Allen J (2011) An open-label trial of acamprosate in the treatment of pathological gambling. *Ann Clin Psychiatry* 23:250-256.
- Bloom P (2010) *How Pleasure Works*. W.W. Norton & Company, Inc., New York.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch RJ, Sadlack F, Sheffield D (1991) Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol* 8: 409-416.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch RJ, Wood R, Finley O, Sadlack F (1993) Genetic predisposition in alcoholism: association of the D2 dopamine receptor TaqI B1 RFLP with severe alcoholics. *Alcohol* 10: 59-67.

- Blum K, Braverman ER, Wood RC, Gill J, Li C, Chen TJ, Taub M, Montgomery AR, Sheridan PJ, Cull JG. (1996) 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.
- Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monasta VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE (2000) 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.
- Boks P (2012) Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: Urban myth or reality? *J Psychiatry Neurosci* 37: 75-77.
- Bonierbale M, Lancon C, Tignol J (2003) The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 19:114-124.
- Bonnet MH, Arand DL (1992) Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep* 15: 526-536.
- Borg V, Weinholdt T (1982) Bromocriptine in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 65: 101-110.
- Bowen SE, Wiley JL, Balster RL (1996) The effects of abused inhalants on mouse behavior in an elevated plus-maze. *Eur J Pharmacol* 312: 131-136.
- Bowirrat A, Oscar-Berman M (2005) Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am J Med Genet* 132B: 29-37.
- Bozarth MA, Wise RA (1984) Anatomically distinct opiate receptor fields mediate rewards and physical dependence. *Science* 244: 516-517.
- Bradley C (1937) The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 94: 577-581.
- Braestrup C (1982) Neurotransmitters and CNS disease, anxiety. *Lancet*, Nov 6: 1034.
- Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA (1999) Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 156: 596-602.
- Braida D, Pozzi M, Parolaro D, Sala M (2001) Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: interaction with the opioid system. *Neuroscience* 104: 923-926.
- Brand M, Young KS, Laier C (2014) Prefrontal control and internet addiction: a theoretical model and review of neuropsychological and neuroimaging findings. *Front Hum Neurosci* 8: 375.
- Brase D, Dewey WL (1991) Pain control with narcotic analgesics. In: *Human Pharmacology – Molecular to Clinical*. Wingard LB, Brody TM, Larner J, Schwartz A (eds.), Mosby-Year Book, Inc., London, pp. 383-399.
- Brauer L, Ambre J, de Wit H (1996) Acute tolerance to the subjective but not cardiovascular effects of d-amphetamine in normal, healthy men. *J Clin Psychopharmacol* 16: 72-76.
- Brauer L, Goudie A, de Wit H (1997) Dopamine ligands and the stimulus effects of amphetamine. Animal models versus human laboratory data. *Psychopharmacology* 130: 2-13.
- Breivogel CS, Childers S.R (1998) The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 5: 417-431.
- Breivogel CS, Griffin D, Di Marzo V, Martin BR (2001) Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol Pharmacol* 60:155-163.
- Brendson HH, Broekkamp CL (1994) Comparison of stimulus properties of fluoxetine and 5-HT receptor agonists in a conditioned taste aversion procedure. *Eur J Pharmacol* 253: 83-89.
- Brenesova V, Oswald I, Loudon J (1975) Two types of insomnia: Too much waking or not enough sleep. *Br J Psychiatry* 126: 439-445.
- Brick J, Erickson CK (1998) *Drugs, the Brain, and Behavior. The Pharmacology of Abuse and Dependence*. The Haworth Medical Press, New York, pp. 33-54, 119-131.
- Briggs GC, Bodenforde TW, Freeman RK, Yaffe SJ (1984) *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Baltimore, William and Wilkins.
- Britton DR, El-Wardney ZS, Brown CP, Bianchine JR (1978) Clinical pharmacokinetics of selected psychotropic drugs. In: *Handbook of Psychopharmacology*, Vol: 13. Iverson LL, Iverson SD, Snyder SH (eds.), Plenum Press, New York, pp. 299-344.
- Brogden RN, Goa KL (1991) Flumazenil: A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as a benzodiazepine antagonist. *Drugs* 42: 1061-1089.

- Brookes LG (1985) Central nervous system stimulants. In: *Psychopharmacology: recent Advances and Future Prospects*. Iverson SD (ed.), Oxford University Press, Oxford, pp.264-277.
- Broussard LA (2000) The role of the laboratory in detecting inhalant abuse. *Clin Lab Sci* 13: 205-209.
- Brown JH, Hadden DR, Hadden DS (1991) Solvent abuse, toluene acidosis and diabetic ketoacidosis. *Arch Emerg Med* 8: 65-67.
- Brown TK (2013) Ibogaine in the treatment of substance dependence. *Curr Drug Abuse Rev* 6: 3-16.
- Brust JCM (2004) *Neurological Aspects of Substance Abuse*. Second Edition, Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia, PA.
- Brown RAM, McKim WA (2000) Neurophysiology, neurotransmitters, and the nervous system. In: *Drugs and Behavior, An Introduction to Behavioral Pharmacology*. McKim WA (Ed.), Prentice Hall, New Jersey, pp. 56-81.
- Buchanan N (1989) Drugs in lactation. *Curr Ther Res* 30:50-63.
- Burkey RT, Nation JR (1997) (R)-Methanandamide, but not anandamide, substitutes for delta 9 THC in drug discrimination procedure. *Exp Clin Psychopharmacol* 5: 195-202.
- Butschky MF, Bailey D, Henningfield JE, Pickworth WB (1994) Smoking without nicotine delivery decreases withdrawal in 12 hour abstinent smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 50: 91-96.
- Cairney S, Maruff P, Burns C, Currie B (2002) The neurobehavioural consequences of petrol (gasoline) sniffing. *Neurosci Biobehav Rev* 26:81-89.
- Caldemayer KS, Pascuzzi RM, Moran CC, Smith RR (1993) Toluene abuse causing reduced MR signal intensity in the brain. *AJR Am J Roentgenol* 161:1259-1261.
- Callahan MM, Robertson RS, Branfman AR, McCormish ME, Yesair DW (1983) Comparison of caffeine metabolism in three nonsmoking populations after oral administration of radiolabelled caffeine. *Drug Metab Dispos* 11: 211-217.
- Campbell JC, Seiden LS (1973) Performance influence on the development of tolerance to amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 1: 703-708.
- Cannizarro G, Nigito S, Provenzano PM, Vitikova T (1972) Modification of depressant and disinhibitory action of flurazepam during short-term treatment in the rat. *Psychopharmacologia* 26: 173-184.
- Caponnetto P, Auditore R, Russo C, Cappello GC, Polosa R (2013a) Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 10: 446-461.
- Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, Polosa R (2013b) Efficiency and Safety of an eLectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 8(6): e66317.
- Cappendijk SLT, de Vries R, Dzoljic MR (1993) Inhibitory effect of nitric oxide (NO) synthase inhibitors on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent mice. *Neurosci Lett* 162: 97-100.
- Cappendijk SL, Dzoljic MR (1993) Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* 241: 261-265.
- Cappendijk SLT, Duval SY, de Vries D, Dzoljic MR (1995) Comparative study of normotensive and hypertensive nitric oxide synthase inhibitors on morphine withdrawal syndrome in rats. *Neurosci Lett* 183: 67-70.
- Carai MA, Colombo G, Gessa GL (2005) Rimonabant: the first therapeutically relevant cannabinoid antagonist. *Life Sci* 77: 2339-2350.
- Carboni EG, Giua C, Di Chiara G (1996) Changes in extracellular dopamine in the nucleus accumbens and in the prefrontal cortex of nicotine dependent rats are dissociated from physical abstinence syndrome. *Soc Neurosci Abstr* 22: 164.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, Tyacke RJ, Leech R, Malizia AL, Murphy K, Hobden P, Evans J, Feilding A, Wise RG, Nutt DJ (2012) Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 2138-2143.
- Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J, Sharp DJ, Feilding A, Wise RG, Nutt DJ (2013) Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophr Bull* 39: 1343-1351.



- Carlezon WA Jr, Wise RA (1996) Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. *J Neurosci* 16: 3112-3122.
- Carrigan MA, Uryasev O, Frye CB, Eckman BL, Myers CR, Hurley TD, Benner SA (2014) Hominids adapted to metabolize ethanol long before human-directed fermentation. *Proc Natl Acad Sci USA* Dec 1, pii: 201404167.
- Carroll H, Abel G (1973) Chronic gasoline inhalation. *South Med J* 66: 1429-1430.
- Carroll ME, Meisch RA (1984) Increases in food reinforced behavior due to food deprivation. In: *Advances in Behavioral Pharmacology*, vol: 4, Thompson T, Dews PB, Barrett JE (eds.), Academic Press, Orlando, pp. 47-88.
- Carroll ME (1993) The economic context of drug and nondrug reinforcers affects acquisition and maintenance of drug reinforced behavior and withdrawal effects. *Drug Alcohol Depend* 33: 201-210.
- Carroll ME (1998) Psychological and psychiatric consequences of caffeine. In: *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*, Tarter RE, Ammerman RT, Ott PJ (eds.), Plenum Press, New York, pp.97-110.
- Carroll ME, Bickel W (1998) Behavioral-environmental determinants of the reinforcing effects of cocaine. In: *Cocaine Abuse: Behavior, Pharmacology and Clinical Applications*. Higgins ST, Katz JL (eds.), Academic Press, San Diego, pp.81-106.
- Carter R, Aldridge S, Page M, Parker S (2013) *Beyin Kitabı (Orijinal isim: The Human Brain Book, DK Publication)*, Çeviren: Güneş Kayacı, Alfa Yayınları, İstanbul.
- Carvalho LP, de Greckshk G, Chapouthier G, Rossier J (1983) Anxiogenic and non-anxiogenic benzodiazepine antagonists. *Nature* 301: 64-66.
- Castaneda E, Moss DE, Oddie SD, Whishaw IQ (1991) THC does not affect striatal dopamine release: microdialysis in freely moving rats. *Pharmacol Biochem Behav* 40: 587-591.
- Chait LD, Uhlenhuth EH, Johanson CE (1986) The discriminative stimulus and subjective effects of d-amphetamine, phenmetrazine and fenfluramine in humans. *Psychopharmacology* 89: 301-306.
- Chan CC, Fishman M, Egbert PR (1978) Multiple ocular anomalies associated with maternal LSD ingestion. *Arch Ophthalmol* 96: 282-284.
- Chan GC, Hinds TR, Impey S, Storm DR (1998) Hippocampal neurotoxicity of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *J Neurosci* 18: 5322-5332.
- Cheer JF, Wassum KM, Heien ML, Phillips PE, Wightman RM (2004) Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 24: 4393-4400.
- Chen I (2013) FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 15: 615-616.
- Cho AM, Coalson DW, Klock PA, Klawns JM, Marks S, Toledano AY, Apfelbaum JL, Zacny JP (1997) The effects of alcohol history on the reinforcing, subjective and psychomotor effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 46: 63-70.
- Chopra IC, Smith JW (1974) Psychotic reaction following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiat* 30: 24-27.
- Chowdhury JK (1977) Acute ventilatory failure from sniffing paint. *Chest* 71: 687-688.
- Chrysant SG, Chrysant GS (2015) Cardiovascular complications from consumption of high energy drinks: recent evidence. *J Hum Hypertens* 29: 71-76.
- Ciccocioppo R, Martin-Fardon R, Weiss F (2002) Effect of selective blockade of  $\mu(1)$  or  $\delta$  opioid receptors on reinstatement of alcohol-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats. *Neuropsychopharmacology* 27: 391-399.
- Claridge G (1972) *Les Drogues et le Comportement Humain*. Payot, Paris, p. 383.
- Claxton G, Edwards L, Scale-Constantinou V (2006) Cultivating creative entalities: A framework for education. *Thinking Skills and Creativity* 1: 57-61.
- Clery PD, Miller M, Bush BT, Warburg MM, Delbanco TL, Aronson MD (1988) Prevalence and recognition of alcohol abuse in a primary care population. *Am J Med* 85: 466-471.
- Cohen MM (1957) Central nervous system in carbon tetrachloride intoxication. *Neurology* 7: 238-244.
- Cohen MM, Marinello MJ, Back N (1967) Chromosomal damage in human leukocytes induced by lysergic acid diethylamide. *Science* 155: 1417-1419.
- Cohen S (1984) The halusinogens and inhalants. *Psychiatr Clin North Am* 7: 681-688.

- Cohen Y, Feldinger E, Ogorek D, Weinbroum AA (2004) Increased propofol requirement during succeeding administrations for electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth* 16: 282-285.
- Collins DR, Pertwee RG, Davies SN (1994) The action of synthetic cannabinoids on the induction of long-term potentiation in the rat hippocampal slice. *Eur J Pharmacol* 259: R7-R8.
- Colombo G, Agabio R, Lobina C, Reali R, Zocchi A, Fadda F, Gessa GL (1995) Sardinian alcohol-preferring rats: A genetic animal model of anxiety. *Physiol Behav* 57: 1181-1185.
- Colombo G, Agabio R, Diaz G, Mauro FA, Lobina C, Reali R, Gessa GL (1997) Sardinian alcohol-preferring rats prefer chocolate and sucrose over ethanol. *Alcohol* 14: 611-615.
- Colombo G, Agabio R, Fà M, Guano L, Lobina C, Loche A, Reali R, Gessa GL (1998) Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol* 33: 126-130.
- Colpaert FC (1977) Discriminative stimulus properties of benzodiazepines and barbiturates. In: *Discriminative Properties of Drugs*. Lal H (ed.), Plenum Press, New York, pp. 93-106.
- Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BL (1992) Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *J Pharmacol Exp Ther* 260: 201-209.
- Conley KM, Toledano AY, Apfelbaum JL, Zacny JP (1997) Modulating effects of a cold water stimulus on opioid effects in volunteers. *Psychopharmacology* 131: 313-320.
- Consroe P, Sandyk R (1992) Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders. In: *Marijuana/Cannabinoids Neurology and Neurophysiology*. Murphy L, Bartke A (eds.), CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 459-524.
- Cook SA, Lowe JA, Martin BR (1998) CB1 receptor antagonist precipitates withdrawal in mice exposed to delta 9 tetrahydrocannabinol. *J Pharm Exp Ther* 285: 1150-1156.
- Corey MJ, Andrews JC, McLeod MJ, MacLean JR, Wilby WE (1970) Chromosome studies on patients (in vivo) and cells (in vitro) treated with lysergic acid diethylamide. *N Engl J Med* 282: 939-943.
- Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H (2007) Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr* 86: 240-244.
- Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB (1992) The mesolimbic dopamine system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology* 107: 285-289.
- Costa B, Giagnoni G, Colleoni M (2001) Precipitated and spontaneous withdrawal in rats tolerant to anandamide. *Psychopharmacology* 149: 121-128.
- Costa E (1985) Preface. In: *Chronic Treatments in Neuropsychiatry: Advances in Biochemical Pharmacology*. Kemali D, Racagni G (Eds.), Vol 40, Raven Press, New York, pp. 5-6.
- Coulehan JL, Hirsch W, Brillman J, Sanandria J, Welty TK, Colaiaco P, Koros A, Lober A (1983) Gasoline sniffing and lead toxicity in Navajo adolescents. *Pediatrics* 71: 113-117.
- Crabbe JC, Belknap JK (1992) Genetic approaches to drug dependence. *Trends Pharmacol Sci*, 13: 212-219.
- Crabbe JC, Belknap JK, Buck KJ (1994) Genetic animal models of alcohol and drug abuse. *Science*, 264: 1715-1723.
- Crawford RJM (1981) Benzodiazepine dependency and abuse. *New Zealand Med J* 94: 195.
- Cree JE, Meyer J, Hailey DK (1973) Diazepam in labour: Its metabolism and effect on clinical condition and thermogenesis of the newborn. *Br Med J* 4: 251-255.
- Crider RA, Rouse BA (1988) Inhalant overview. *NIDA Res Monogr* 85: 1-7.
- Cronk SL, Barkley DEH, Farrel MF (1985) Respiratory arrest after solvent abuse. *Br Med J* 290: 897-898.
- Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF (1997) The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1130-1135.
- Crowe SM, Streetman DS (2004) Vardenafil treatment for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother* 38: 77-85.
- Cruz C, Camarena B, Mejia JM, Páez F, Eroza V, Ramón De La Fuente J, Kershenovich D, Nicolini H (1995) The dopamine D2 receptor gene TaqI A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican population. *Arch Med Res* 26: 421-426.
- Cushman P (1981) Neuro-endocrine effects of opioids. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1: 77-99.
- Cruz SL, Mirshaki T, Thomas B, Balster RL, Woodward JJ (1998) Effects of the abused solvent toluene on recombinant N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 286: 334-340.

- Cunningham SR, Dalyell GWN, McGirr P, Khan MM (1987) Myocardial infarction and primary ventricular fibrillation after glue sniffing. *Br Med J* 294: 739-740.
- Çelik E, Uzbay İT, Karakaş S (2006) Caffeine and amphetamine produce cross-sensitization to nicotine-induced locomotor activity in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 50-55.
- Çelik T, Zağh Ü, Kayir H, Uzbay İT (1999) Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice. *Drug Alcohol Depend* 56: 109-113.
- Dahl RE, Scher MS, Williamson DE, Robles N, Day N (1995) A longitudinal study of prenatal marijuana use: Effects on sleep and arousal at age three years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 149: 145-150.
- Dannon PN, Rosenberg O, Schoenfeld N, Kotler M (2011) Acamprosate and baclofen were not effective in the treatment of pathological gambling: Preliminary blind rater comparison study. *Front Psychiatry* 2: 33.
- Davidson M, Shanley B, Wilce P (1995) Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study. *Brain Res* 674: 91-96.
- Davidson M (2005) Normal behaviour, abnormal behaviour and mental illness are biologically on a continuum. *ECNP Newsletter* 8: 2-3.
- Davies DL, Bortolato M, Finn DA, Ramaker MJ, Barak S, Ron D, Liang J, Olsen RW (2013) Recent advances in the discovery and preclinical testing of novel compounds for the prevention and/or treatment of alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 37: 8-15.
- Dawkins L, Corcoran O (2014) Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *Psychopharmacology* 231: 401-407.
- de Carvalho SVI, Collakis ST, de Oliveira MP, da Silveira DX (2005) Frequency of pathological gambling among substance abusers under treatment. *Rev Saude Publica* 39: 217-222.
- DeGrandpre RJ, Bickel WK, Rizvi SAT, Hughes JR (1993) The behavioral economics of drug self-administration: 7. Effects of income on drug choice in humans. *J Exp Anal Behav* 59: 483-500.
- de Leon J (1996) Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 22: 405-409.
- Demiñiere JM, Piazza PV, Guegan C, Abrous N, Maccari S, LeMoal M, Simon H (1992) Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 586: 135-139.
- Deneau GA, Yanagita T, Seevers MH (1969) Self-administration of psychoactive substances by the monkey: A measure of psychological dependence. *Psychopharmacologia* 16: 30-48.
- Depoortere RY, Li DH, Lane MW, Emmett-Oglesby MW (1993) Parameters of self-administration of cocaine in rats under a progressive-ratio Schedule. *Pharmacol Biochem Behav* 45: 539-548.
- Deer TR, Rich GF (1992) Propofol tolerance in a pediatric patient. *Anesthesiology* 77: 828-829.
- Desmond PV, Patwardham RV, Schenker S, Hoyumpa AM (1980) Short-term ethanol administration impairs the elimination of chlordiazepoxide (Librium) in man. *Eur J Clin Pharmacol* 18: 275-278.
- Devane WA, Dysarz FAI, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 34: 605-613.
- Dewey WL, Martin BR, Haris LS (1976) Chronic effects of delta-9-THC in animals: Tolerance and biochemical changes. In: *Pharmacology of Marijuana*. Braude MC, Szara S (eds.), Vol 2, Academic Press, Orlando, pp.585-594.
- Dewey WL (1986) Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 38: 151-178.
- Dews PB (1984) Behavioral effects of caffeine. In: *Caffeine: Perspectives from Recent Research*. Dews PB (ed.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 86-103.
- de Wit H, Johanson CE (1987) A drug preference procedure for use with human volunteers. In: *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*. Bozarth MA (ed.), Springer-Verlag, New York, pp. 559-572.
- de Wit H, Zacny J (1995) Abuse potential of nicotine replacement therapies. *CNS Drugs* 4: 456-468.
- de Wit H (1996) Priming effects with drugs and other reinforcers. *Exp Clin Psychopharmacol* 4: 5-10.
- De Wit H, Clark M, Brauer J. (1997) Effects of d-amphetamine in grouped versus isolated humans. *Pharmacol Biochem Behav* 57: 333-340.
- De Wit H, Kirk J, Justice A (1998) Behavioral pharmacology of cannabinoids. In: *Handbook of substance abuse: Neurobehavioral Pharmacology*. Tarter RE, Ammerman RT, Ott PJ (eds.), Plenum Press, New York, pp. 131-146.



- Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS, Hamon M (1996) International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 48: 567-592.
- Dietch JT, Jennings RK (1988) Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 49: 184-188.
- Dietrich MO, Zimmer MR, Bober J, Horvath TL (2015) Hypothalamic agrp neurons drive stereotypic behaviors beyond feeding. *Cell* 160: 1222-1232.
- Dilbaz N (2012a) Opioid intoksikasyonu ve yoksunluğu tedavisi. In: *Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı*. Evren C, Ögel K, Uluğ B (eds) Tuna Matbaacılık A.Ş., Ankara, s. 91-107.
- Dilbaz N (2012b) Opiat bağımlılığı. In: *Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu El Kitabı*. Akvardarlar Y, Arıkan Z, Berkman K, Dilbaz N, Oral G, Uluğ B, Uzbay İT, Akgür A, Bilici M, Gürol Tamar D, Mete L, Gürel ŞC, Zorlu N (eds) T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bakanlık Yayın Numarası: 89, Pozitif Matbaa, Ankara, s. 63-104.
- Dietrich MO, Zimmer MR, Bober J, Horvath TL (2015) Hypothalamic agrp neurons drive stereotypic behaviors beyond feeding. *Cell* 160: 1222-1232.
- Dilbaz N (2012c) Uçucuların kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal sorunlar. In: *Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu El Kitabı*. Akvardarlar Y, Arıkan Z, Berkman K, Dilbaz N, Oral G, Uluğ B, Uzbay İT, Akgür A, Bilici M, Gürol Tamar D, Mete L, Gürel ŞC, Zorlu N (eds) T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bakanlık Yayın Numarası: 89, Pozitif Matbaa, Ankara, s. 157-167.
- Dilsaver SC (1988) Antimuscarinic agents as substances of abuse: A review. *J Clin Psychopharmacol* 8: 14-22.
- DiMaio VJ, Carriott JC (1978) Four deaths resulting from abuse of nitrous oxide. *J Forensic Sci* 23: 169-172.
- Di Marzo V, Melck D, Bisogono T, Di Petrocellis L (1998) Endocannabinoids: Endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 21: 521-528.
- Dixon L, Hass GH, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ (1991) Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 148: 224-230.
- Dlugosz L, Belanger K, Hellenbrand K, Holford TR, Leaderer B, Bracken MB (1996) Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: A prospective cohort study. *Epidemiology* 7: 250-255.
- Dockrell M, Morrison R, Bauld L, McNeill A (2013) E-cigarettes: prevalence and attitudes in Great Britain. *Nicotine Tob Res* 15:1737-1744.
- Domino EF, Yamamoto KI (1965) Nicotine: Effect on the sleep cycle of the cat. *Science* 150: 637-638.
- Domino EF (1967) Electroencephalographic and behavioral arousal effects of small doses of nicotine: A neuropsychopharmacological study. *Ann NY Acad Sci USA* 142: 216-244.
- Domino, EF (2001) Nicotine induced behavioral locomotor sensitization. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 25: 59-72.
- Donnelly JR (2011) The need for ibogaine in drug and alcohol addiction treatment. *J Leg Med* 32: 93-114.
- Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M (2003) Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 61: 422-423.
- Dunlop M, Court JM (1981) Effects of maternal caffeine ingestion on neonatal growth in rats. *Biol Neonate* 39: 178-184.
- Eason WM (1962) Gasoline addiction in children. *Pediatrics* 29: 250-254.
- Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, Goate A, Rice J, Van Eerdewegh P, Reich T, Cloninger CR, Nurnberger Jr 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 (1998) A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 22: 505-512.
- Edgerton JD, Melnyk TS, Roberts LW (2014) Problem gambling and the youth-to-adulthood transition: Assessing problem gambling severity trajectories in a sample of young adults. *J Gambl Stud* (in press, DOI 10.1007/s10899-014-9501-2).
- Egerton A, Reid L, McGregor S, Cochran SM, Morris BJ, Pratt JA (2008) Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology* 198: 37-49.
- Egorov AI (2014) Buying addiction (Compulsive shopping). *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 114(5 Vypusk 2 Addiktivnye rasstroistva): 9-14.

- Eikelboom R, Stewart J (1982) Conditioning of drug-induced physiological responses. *Physiol Rev* 89: 529-572.
- Ellenwood EH, Linnoila M, Angle HV, Moore JW, Skinner JT, Easler M, Molter DW (1981) Use of simple tasks to test for impairment of complex skills by a sedative. *Psychopharmacologia* 73: 350-354.
- Eller JL, Morton JM (1970) Bizzare deformities in offspring of user of lysergic acid diethylamide. *N Engl J Med* 283: 395-397.
- Ellis FW, Pick JR (1970a) Experimentally induced ethanol dependence in Rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 175: 88-93.
- Ellis FW, Pick JR (1970b) Evidence of ethanol dependence in dogs. *Fed Proc* 29: 649.
- El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Costentin J, Vaugeois JM (2000) 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.
- Emmett-Oglesby MW, Mathis DA, Harris CM, Idemudia SO, Lal H (1988) Withdrawal from diazepam substitutes for the discriminative stimulus properties of pentyleneetetrazol. *J Pharmacol Exp Ther* 244: 892-897.
- Emmett-Oglesby MW, Mathis DA, Moon RTY, Lal H (1990) Animal models of drug withdrawal symptoms. *Psychopharmacology* 101: 292-309.
- Erkelens JL, Hazeekamp A (2014) That which we call Indica, by any other name would smell as sweet. An assay on the history of the term Indica and the taxonomical conflict between the monotypic and polytypic views of Cannabis. *Cannabinoids* 9: 9-15.
- Erramouspe J, Galvez R, Fischel DR (1996) Newborn renal tubular acidosis associated with prenatal maternal toluene sniffing. *J Psychoactive Drugs* 28: 201-204.
- Esch T, Stefano GB (2005) The neurobiology of love. *Neuroendocrinol Lett* 26: 175-192.
- Escobar A, Aruffo C (1980) Chronic thinner intoxication: Clinico-pathologic report of a human case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43: 986-994.
- Eskenazi B, Bracken MB, Holford TR, Crady J (1988) Exposure to organic solvents and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Ind Med* 14: 177-188.
- Etter JF (2015) Electronic cigarettes and cannabis: an exploratory study. *Eur Addict Res* 21: 124-130.
- Etter JF (2015) Explaining the effects of electronic cigarettes on craving for tobacco in recent quitters. *Drug Alcohol Depend* (baskıda, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.12.030).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The state of the drugs problem in Europe. Annual Report 2005.
- Evans EB, Balster RL (1991) CNS depressant effects of volatile organic solvents. *Neurosci Biochem Rev* 15: 233-241.
- Evans SM, Griffiths RR (1992) Caffeine tolerance and choice in humans. *Psychopharmacology* 108: 51-59.
- Evans SM, Griffiths RR, de Wit H (1996) Preference for diazepam, but not buspirone, in moderate drinkers. *Psychopharmacology* 123: 145-163.
- Evren C (2012) Alkol aşermesi, glutamat ve akomprosat. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 25: 189-197.
- Evren C, Bozkurt M (2013) Sentetik kannabinoidler; Son yılların krizi. *Düşünen Adam* 26: 1-11.
- Fadda F, Colombo G, Gessa GL (1991) Genetic sensitivity to effect of ethanol on dopaminergic system in alcohol preferring rats. *Alcohol Alcohol* 1(Suppl.): 439-442.
- Fagan PJ, Schmidt CW Jr, Wise TN, Derogatis LR (1981) Alcoholism in patients with sexual disorders. *J Sex Marital Ther* 14: 245-252.
- Falek A, Madden JJ, Shafer DA, Donahoe RM (1982) Opiates as modulators of genetic damage and immunocompetence. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1: 5-20.
- Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V (2014a) Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Dis* 14: 78.
- Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefanopoulos C, Romagna G, Voudris V (2014b) Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep* 4: 4133.
- Feldman PE (1962) An analysis of the efficacy of diazepam. *J Neuropsychiatry* 3 (Suppl. 1): S62-S67.

- Filley CM, Heaton RK, Rosenberg NL (1990) White matter dementia in chronic toluene abuse. *Neurology* 40: 532-534.
- Finnegan LP (1982) Outcome of children born to women dependent on narcotics. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1: 55-101.
- Fischman MW, Schuster CR (1982) Cocaine self-administration in humans. *Fed Proc* 41: 204-209.
- Fledelius HC (1999) Irreversible blindness after amyl nitrite inhalation. *Acta Ophthalmol Scand* 77: 719-721.
- Fletcher CA, Doll R (1969) A survey of Doctors' attitudes to smoking. *Br J Soc Prevent Med* 23: 145-153.
- Ford RD, Balster RL (1977) Reinforcing properties of intravenous procaine in monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 6: 289-296.
- Ford R, Schuller P, Mitchell E, Taylor B, Scragg R, Sterwart A (1998) Heavy caffeine intake in pregnancy and sudden infant death syndrome. New Zealand cot death study group. *Arch Dis Childhood* 78: 9-13.
- Forrest WH, Bellville JW, Brown BW (1972) The interaction of caffeine with pentobarbital as a nighttime hypnotic. *Anesthesiology* 36: 37-41.
- Francesco F, Cervone A (2014) Neurobiology of love. *Psychiatr Danub* 26(Suppl. 1): 266-268.
- Frank IM, Lessin PJ, Tyrell ED, Hahn PM, Szara S (1976) Acute and cumulative effects of marijuana smoking on hospitalized subjects: A 36-day study. In: *Pharmacology of Marihuana*. Braude MC, Szara S (eds.), Vol 2, Academic Pres, Orlando, pp. 673-680.
- Fraser HF (1957) Tolerance to and physical dependence on opiates, barbiturates and alcohol. *Ann Rev Med* 8: 427-440.
- Fredholm BB (1995) Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol* 76: 93-101.
- Fujinaga M, Baden JM, Yhap EO, Mazze RI (1987) Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, fentanyl, and their combinations in Sprague-Dawley rats. *Br J Anaesth* 59: 1291-1297.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM (1989) Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 3: 2007-2018.
- Galea E, Regunathan S, Elipoulos V, Feinstein DL, Reis DJ (1996) Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochem J* 316(pt 1): 247-249.
- Gaoni Y, Mechoulam R (1964) Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 86: 1646-1647.
- Garattini S, Mussini E, Marcucci F, Guaitani A (1973) Metabolic studies on benzodiazepines in various animal species. In: *The Benzodiazepines*. Garattini S, Mussi E, Randall LO (eds.), Raven Pres, New York.
- Gardner EL, Vorel SR (1998) Cannabinoid transmission and reward related events. *Neurobiol Dis* 5: 502-533.
- Garrett BE, Griffiths RR (1997) The role of dopamine in the behavioral effects of caffeine in animals and man. *Pharmacol Biochem Behav* 57: 533-541.
- Garrett BE, Griffiths RR (1998) Physical dependence increases the relative reinforcing effects of caffeine versus placebo. *Psychopharmacology* 139: 195-202.
- Gauvin DV, Harland RD, Michaelis RC, Holloway FA (1989) Caffeine-phenylethylamine combinations mimic the cocaine discriminative cue. *Life Sci* 44: 67-73.
- Gay GR, Inaba DS (1976) Acute and chronic toxicology of cocaine abuse: Current sociology, treatment and rehabilitation. In: *Cocaine: Chemical, Biological, Clinical, Social and Treatment Aspects*. Mule SJ (ed.), CRC Pres, Boca Raton, pp. 245-252.
- Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler HR, Krystal J, Merikangas K, Kennedy JL, Kidd KK (1991) No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA* 1991; 266: 1801-1817.
- George FR, Goldberg SR (1989) Genetic approaches to the analysis of addiction processes. *Trends Pharmacol Sci* 10: 78-83.
- George FR, Ritz MC, Elmer GI (1991) The role of genetics in vulnerability to drug dependence. In: *The Biological Basis of Drug Tolerance and Dependence*. Pratt J (ed.), Academic Pres, London, pp. 265-295.
- George FR (1997) The behavioral genetics of addiction. In: *Drug Addiction and Treatment: Nexus of Neuroscience and Behavior*. Johnson BA, Roache JD (eds.), Lippincott-Reven Pres, Philadelphia, pp. 187-204.



Gessa GL, Casu MA, Carta G, Mascia MS (1998) Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial prefrontal cortex and hippocampus, reversal by SR141716A. *Eur J Pharmacol* 355: 119-124.

Gessner PK (1992) Substance abuse treatment. In: *Textbook of Pharmacology*, Smith CM, Reynard AM (Eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 1132-1165.

Giannini AJ, Miller NS, Turner CE (1992) Treatment of khat addiction. *J Subst Abuse Treat* 9: 379-382.

Giannini AJ, Burge H, Shaheen JM, Price WA (1986) Khat: Another drug of abuse. *J Psychoactive Drug* 18: 155-158.

Gilbert RM (1984) Caffeine consumption. In: *The Methylxanthine Beverages and Foods: Chemistry, Consumption and Health Effects*, Spiller A (ed.), Liss, New York, pp. 185-213.

Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ (2000) Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 423-428.

Glennon RA, Young R, Martin BR, Dal Cason TA (1994) Metcathinone ("cat"): An enantiometric potency comparison. *Pharmacol Biochem Behav* 50: 601-606.

Glick SD, Rossman K, Steindorf S, Moissonneuve IM, Carlsson JN (1991) Effects and aftereffects of ibogaine on morphine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* 195: 341-345.

Glick SD, Kuehnle ME, Raucci J, Wilson TE, Larson D, Keller RW, Carlsson JN (1994) Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats: Relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum. *Brain Res* 657: 14-22.

Glowa JR, Dews PB (1987) Behavioral toxicology of volatile organic solvents. IV. Comparisons of the rate-decreasing effects of acetone, ethyl acetate, methyl ethyl ketone, toluene, and carbon disulfide on schedule-controlled behavior of mice. *J Am Coll Toxicol* 6: 461-469.

Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, Bhatia K, Chen LZ, Fang B, Lisker R, Paik YK, Rothhammer F, Saha N, Segal B, Srivastava LM, Czeizel A (1992) Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet* 88: 344-346.

Goldberg SR, Speelman RD, Goldberg DM (1981) Persistent behavior at high rates maintained by intravenous self-administration of nicotine. *Science* 214: 573-575.

Goldfarb M, Tellier C, Thanassoulis G (2014) Review of published cases of adverse cardiovascular events after ingestion of energy drinks. *Am J Cardiol* 113: 168-172.

Goldstein DB, Pal N (1971) Alcohol dependence produced in mice by inhalation of ethanol: Grading the withdrawal reaction. *Science* 172: 288-290.

Goldstein DB (1972) Relationship of alcohol dose to intensity of withdrawal signs in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 180: 203-215.

Goldstein DB (1973) Alcohol withdrawal reactions in mice: Effects of drugs that modify neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther* 186: 1-9.

Goldstein M, Deutch AY (1992) Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 6: 2413-2421.

Goldstone S, Boardman W, Lhamon W (1958) The effects of quinal barbitone, dextroamphetamine, and placebo on apparent time. *Br J Psychol* 49: 324-328.

Golub A, Johnson BD (1994) The shifting of importance of alcohol and marijuana as gate-way substances among serious drug abusers. *J Study Alcohol* 55: 507-514.

Gonzalez EC, Downey JA (1972) Polyneuropathy in a glue sniffer. *Arch Phys Med* 53: 333-337.

Goodwin JM, Gail C, Grodner B, Metrick S (1981) Inhalant abuse, pregnancy, and neglected children. *Am J Psychiatry* 138: 1126.

Goonoo N, Bhaw-Luximon A, Ujoodha R, Jhugroo A, Hulse GK, Jhurry D (2014) Naltrexone: a review of existing sustained drug delivery systems and emerging nano-based systems. *J Control Release* 183: 154-166.

Gospe SM, Zhou SS (2000) Prenatal exposure to toluene results in abnormal abnormal neurogenesis and migration in rat somatosensory cortex. *Pediatr Res* 47: 362-368.

Goto I, Matsumura M, Inoue N, Murai Y, Shida K (1974) Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37: 848-853.

- Grant JE, Potenza MN, Hollander E, Cunningham-Williams R, Nurminen T, Smits G, Kallio A (2006) Multicenter investigation of the opioid antagonist nalmefene in the treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry* 163: 303-312.
- Grant JA, Odlaug BL, Potenza MN, Hollander E, Kim SW (2010) Nalmefene in the treatment of pathological gambling: Multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 197: 330-331.
- Grant KA, Barrett JE (1991) Blockade of the discriminative stimulus effects of ethanol with 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Psychopharmacology* 104: 451-456.
- Gray AM (2002) The effect of fluvoxamine and sertraline on the opioid withdrawal syndrome: A combined in vivo cerebral microdialysis and behavioral study. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 245-254.
- Greden JF (1974) Anxiety of caffeinism: A diagnostic dilemma. *Am J Psychiatry* 131: 1089-1092.
- Greenblatt DJ, Shader RI (1974) *The Benzodiazepines in Clinical Practice*. Raven Press, New York.
- Greenblatt DJ, Shader RI (1985) Clinical pharmacokinetics of the benzodiazepines. In *The Benzodiazepines, Current Standarts For Medical Practice*. Smith DE, Wesson DR (eds.), Lancaster, MTP Press Limited, pp. 43-58.
- Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H (1999) Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 503-512.
- Griffiths RR, Bigelow GE, Henninfield JE (1980) Similarities in animal and human drug taking behaviour. In: *Advances in Substance Abuse*. Mello NK (ed.), Vol 1, JAI Press, Greenwich, CT, pp. 1-90.
- Griffiths RR, Sannerud CA (1987) Abuse and dependence on benzodiazepines and other anxiolytic/sedative drugs. In: *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Meltzer HY (ed.), Raven Press, New York, pp. 1535-1542.
- Griffiths RR, Woodson P (1988) Caffeine physical dependence: A review of human and laboratory animal studies. *Psychopharmacology* 94: 437-451.
- Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K (2013) A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 1432-1442.
- Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramírez M, Mengual I, Gonzalvo B, Segura L, Trujols J, Casas M (2002) A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 26: 1381-1387.
- Gunja N, Brown JA (2012) Energy drinks: health risk and toxicity. *Med J Aust* 196: 46-49.
- Gupta RC, Koefed J (1966) Toxicological statistics for barbiturates, other sedatives, and tranquilizers in Ontario: A ten-year study. *Can Med Assoc J* 94: 863-865.
- Gur RC, Alsop D, Glahn D, Petty R, Swanson CL, Maldjian JA, Turetsky BI, Detre JA, Gee J, Gur R (2000) An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang* 74: 157-170.
- Haefley W (1985) The biological basis of benzodiazepine actions. *The Benzodiazepines, Current Standarts For Medical Practice*. Smith DE, Wesson DR (eds.), Lancaster, MTP Press Limited, pp. 7-41.
- Haglund B, Chnattingius L (1990) Cigarette smoking as a risk factor for sudden infant death syndrome. *Am J Pub Health* 80: 29-32.
- Hajek P, Etter JF, Benowitz N, Eissenberg T, McRobbie H (2014) Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* 109: 1801-1810.
- Hale JR, Zeilinga de Boer J, Chanton JP, Spiller HA (2003) Questioning the Delphic oracle. *Sci Am* 289: 67-73.
- Hallstrom C, Lader MH (1981) Benzodiazepine withdrawal phenomenon. *Int Pharmacopsychiat* 16: 235-244.
- Hammond KB, Rumack BH, Rodgerson DO (1973) Blood ethanol. A report of unusually high levels in a living patient. *JAMA* 226: 63-64.
- Haney M, Comer S, Fischman M, Foltin R (1997) Alprozalol increases food intake in humans. *Psychopharmacology* 123: 311-314.
- Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW (1999a) Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology* 141: 385-394.

- Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW (1999b) Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology* 141: 395-404.
- Hansen KS, Sharp FR (1978) Gasoline sniffing, lead poisoning, and myoclonus. *JAMA* 240: 1375-1376.
- Harris CM, Emmett-Oglesby MW, Robinson NG, Lal H (1986) Withdrawal from chronic nicotine substitutes partially for the interoceptive stimulus produced by pentyleneetetrazole (PTZ). *Psychopharmacology* 90: 85-89.
- Harris RT, Waters W, McLendon D (1974) Evaluation of reinforcing capability of delta 9 tetrahydrocannabinol in monkeys. *Psychopharmacologia* 37: 23-29.
- Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, Fiore M, Koopmeiners J, de Vos A, Horwith G, Pentel PR (2005) Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther* 78: 456-467.
- Haverkos HW (1990) The search for cofactors in AIDS, including an analysis of the association of nitrite inhalant abuse and Kaposi's sarcoma. *Prog Clin Biol Res* 325: 93-102.
- Heath MJ (1986) Solvent abuse using bromochlorodifluoromethane from a fire extinguisher. *Med Sci Law* 26: 33-34.
- Heimstra NW, Bancroft NR, De Kock AR (1967) Effects of smoking on sustained performance on a stimulated driving task. *Ann NY Acad Sci USA* 142: 295-307.
- Heekeren K, Neukirch A, Daumann J, Stoll M, Obradovic M, Kovar KA, Geyer MA, Gouzoulis-Mayfrank E (2007) Prepulse inhibition of the startle reflex and its attentional modulation in the human S-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT) models of psychosis. *J Psychopharmacol* 21: 312-320.
- Heinz A, Reimold M, Wrase J, Hermann D, Croissant B, Mundle G, Dohmen BM, Braus DF, Schumann G, Machulla HJ, Bares R, Mann K (2005) Correlation of stable elevations in striatal mu-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. *Arch Gen Psychiatry* 62: 57-64.
- Helzer JD, Pryzbeck TR (1988) The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J Stud Alcohol* 49: 219-224.
- Hembree WC, Zeidenberg P, Nahas GG (1976) Marijuana's effect on human gonadal functions. In: *Marijuana: Chemistry, Biochemistry and Cellular Effects*. Nahas GG (ed.), Springer-Verlag, New York, pp.521-532.
- Henningfield JE, Miyasato K, Johnson RE, Jasinski DR (1983) Rapid physiological effects of nicotine in humans and selective blockade of effects by mecamilamine. In: *Problems of Drug Dependence* (National Institute on Drug Abuse Monograph No: 43), Government Printing Office, Washington DC.
- Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR (1985) Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 234: 1-12.
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC (1991) Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 11: 563-583.
- Herzberg JL, Wolkind SN (1983) Solvent sniffing in perspective. *Br J Hosp Med* 29: 72-76.
- Hettema JM, Corey LA, Kendler KS (1999) A multivariate genetic analysis of the use of tobacco, alcohol, and caffeine in a population based sample of male and female twins. *Drug Alcohol Depend* 57: 69-78.
- Heyman GM (1996) Resolving the contradictions of addiction. *Behav Brain Sci* 19: 561-610.
- Higgins JP, Tuttle TD, Higgins CL (2010) Energy beverages content and safety. *Mayo Clin Proc* 85: 1033-1041.
- Higgitt AC, Lader MH, Fonagy P (1985) Clinical management of benzodiazepine dependence. *Br Med J* 291: 688-690.
- Hildebrand BE, Nomikos GC, Bondjers C, Nisell M, Svenson TH (1997) Behavioral manifestations of nicotine abstinence syndrome in the rat: peripheral versus central mechanisms. *Psychopharmacology* 129: 348-356.
- Hillard CH, Harris RA, Bloom AS (1985) Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: Fluorescence studies. *J Pharmacol Exp Ther* 232: 579-588.



- Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, Ridker PM, Hankinson SE, Sacks F, Rimm EB, Hunter DJ (2001) Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med* 344: 549-555.
- Hinman DJ (1987) Biphasic dose-response relationship for effects of toluene on locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav* 26: 65-69.
- Hirsh K (1984) Central nervous system pharmacology of the dietary methylxantines. In: *The Methylxantine Beverages and Foods: Chemistry, Consumption and Health Effects*, Spiller GA (ed.), Liss, New York, pp. 235-301.
- Ho AK, Allen JP (1981) Alcohol and the opiate receptor: Interactions with the endogenous opiates. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1: 53-75.
- Hoehn-Saric R (1982) Neurotransmitters in anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 39:735-742.
- Hofer I, Battig K (1994) Cardiovascular, behavioral, and subjective effects of caffeine under field conditions. *Pharmacol Biochem Behav* 48: 899-908.
- Hoffman DC, Wise RA (1992) Locomotor-activating effects of the D2 agonist bromocriptine show environment-specific sensitization following repeated injections. *Psychopharmacology* 107: 277-284.
- Holmberg PC (1979) Central nervous system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. *Lancet* ii(8135): 177-179.
- Holmberg PC, Hernberg S, Kurppa K, Rantala K, Riala R (1982) Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy. *Int Arch Occup Environ Health* 50: 371-376.
- Hommer DW, Skolnick P, Paul SM (1987) The benzodiazepine/GABA receptor complex and anxiety. In: *Psychopharmacology: Third Generation of Progress*. Meltzer HY (ed.), Raven Pres: New York, pp. 977-983.
- Horvath G, Kekesi G, Dobos I, Szikszay M, Klimscha W, Benedek G (1999) Effect of intrathecal agmatine on inflammation-induced thermal hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol* 368: 197-204.
- Houenou J, Homri W, Leboyer M, Drancourt N (2011) Ibogaine-associated psychosis in schizophrenia: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 31: 659.
- Howland J, Rohsenow DJ (2013) Risks of energy drinks mixed with alcohol. *JAMA* 309: 245-246.
- Howlett AC, Qualy JM, Khachatrian LL (1986) Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Mol Pharmacol* 29: 307-313.
- Höjer J, Baehrendtz S (1988) The effect of flumazenil (Ro 15-1788) in the management of self-induced benzodiazepine poisoning. A double-blind controlled study. *Acta Med Scand* 224: 357-365.
- Höjer J, Baehrendtz S, Matell C, Gustafsson LL (1990) Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: A double-blind, randomised controlled study. *Br Med J* 301: 1308-1311.
- Huang J, Ho BT (1974) Discriminative stimulus properties of d-amphetamine and related compounds in rats. *Psychopharmacol Biochem Behav* 2: 669-673.
- Hudak A, Rodicks K, Stuber I, Ungvary GY (1977) The effects of toluene inhalation on pregnant CFY rats and their offspring. *Munkavedelem* 23 (Suppl.): 25-30.
- Hughes JR (1986) Genetics of smoking: A review. *Behav Ther* 17: 335-345.
- Hughes JR, Higgins ST, Hatsukami D (1990) Effects of abstinence from tobacco: A critical review. In: *Advances in Alcohol and Drug Problems*, Kozłowski LT (ed.), Volume 10, Plenum Pres, New York, pp. 317-398.
- Hughes JR, Gust SW, Skoog K, Kenan RM, Fenwick JW (1991) Symptoms of tobacco withdrawal: A replication and extension. *Arch Gen Psychiatry* 48: 52-59.
- Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK (1994) Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: Similarities and differences. *Addiction* 89: 1461-1470.
- Hungerford DA, Taylor KM, Shagass C, LaBadie GU, Balaban GB, Paton GR (1968) Cytogenic effects of LSD-25 therapy in man. *JAMA* 206: 2287-2291.
- Hunter AC, Thompson D, Evans JA (1979) Is there a fetal gasoline syndrome? *Teratology* 20: 75-79.
- Inturrisi CG, Schultz M, Shin S, Umas JC, Angel L, Simon EJ (1983) Evidence from opiate binding studies that heroin acts through its metabolites. *Life sci* 33 (Suppl. 1): 773-776.
- Iqbal K, Grundke-Iqbal I (2011) Opportunities and challenges in developing Alzheimer disease therapeutics. *Acta Neuropathol* 122: 543-549.

- Irwin S, Egozcue J (1967) Chromosomal abnormalities in leukocytes from LSD-users. *Science* 157: 313-314.
- Issac PF, Rand MJ (1972) Cigarette smoking and plasma levels of nicotine. *Nature* 236: 308-310.
- Itzhak Y, Martin JL (1999) Effects of cocaine, nicotine, dizocipine and alcohol on mice locomotor activity: cocaine-alcohol cross-sensitization involves upregulation of striatal dopamine transporter binding sites. *Brain Res* 818: 204-211.
- Iyadurai SJ, Chung SS (2007) New-onset seizures in adults: possible association with consumption of popular energy drinks. *Epilepsy Behav* 10: 504-508.
- İşler N, Haşhaş Tarımı, Mustafa Kemal Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü [www.mku.edu.tr/getblogfile.php?keyid=1003](http://www.mku.edu.tr/getblogfile.php?keyid=1003).
- Jabbar SB, Hanly MG (2013) Fatal caffeine overdose: a case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol* 34: 321-324.
- Jackson DM, Ross SB, Hashizume M (1988a) Dopamine-mediated behaviors produced in naive mice by bromocriptine plus SKF 38393. *J Pharm Pharmacol* 40: 221-223.
- Jackson DM, Jenkins OF, Ross SB (1988b) The motor effects of bromocriptine – review. *Psychopharmacology* 95: 433-446.
- Jacobsen D, Sebastian CS, Dies DE, Breau RL, Spann EC, Barron SK, McMartin KE (1996) Kinetic interactions between 4-methylpyrazole and ethanol in healthy humans. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 804-809.
- Jacobson R (2014) Medical marijuana: How the evidence stacks up. *Sci Am Mind* 25 (Issue3, May) (<http://www.scientificamerican.com/article/medical-marijuana-how-the-evidence-stacks-up/>).
- Jaffe JH, Cascella NG, Kumor KM, Sherer MA (1989) Cocaine-induced cocaine craving. *Psychopharmacology* 97: 59-64. *Am J Addict* 22: 302.
- Jain N, Kemp N, Adeyemo O, Buchanan P, Stone TW (1995) Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *Br J Pharmacol* 116: 2127-2133.
- Jalal S, Daher E, Hilu R (2013) A case of death due to ibogaine use for heroin addiction: case report.
- Janke W, DeBus G (1968) In: *Experimental Studies on Antianxiety Agents with Normal Subjects: Methodological Considerations and A Review of the Main Effects, 1597-1967*. Efron HE (ed.), Government Printing Office, Washington DC, pp. 205-208.
- Janknegt R (1990) Drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl D): 7-29.
- Jarbe TU, Lamb RJ, Makriyannis A, Goutopoulos A (1998) Delta 9 THC training dose as determinant for (R)-Methanandamide generalization in rats. *Psychopharmacology* 140: 519-522.
- Jarvik ME (1979) Biological influences on cigarette smoking (NIDA Research Monograph No: 26) In: *The Behavioral Aspects of Smoking*. Krasnegor NE (ed.), U.S. Government Printing Office, Washington, DC, pp. 7-45.
- Jarvis MJ (1994) A profile of tobacco smoking. *Addiction* 89: 1371-1376.
- Javid JJ, Musa MN, Fischman M, Schuster CR, Davis JM (1983) Kinetics of cocaine in humans after intravenous and intranasal administration. *Biopharm Drug Dispos* 4: 9-18.
- Javitt DC, Zukin SR (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301-308.
- Jentsch JD, Roth RH (1999) The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-225.
- Jick H (1988) Early pregnancy and benzodiazepines. *J Clin Pharmacol* 8: 159-160.
- 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 (2001) Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc Natl Acad USA*, 98: 9407-9412.
- Johnson BP, Meredith TJ, Vale JA (1983) Cerebellar dysfunction after acute carbon tetrachloride poisoning. *Lancet* ii: 968.
- Jones HE, Balster RL (1997) Neurobehavioral consequences of intermittent prenatal exposure to high concentrations of toluene. *Neurotoxicol Teratol* 19: 305-313.
- Jones HE, Balster RL (1998) Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 25: 153-167.

- Jones NP (1990) Self-enucleation and psychosis. *Br J Ophthalmol* 74: 571-573.
- Jones RT, Benowitz N, Bachman J (1976) Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann NY Acad Sci* 1976; 282: 221-239.
- Jones RT, Benowitz N (1976) The 30-day trip: Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. In: *Pharmacology of Marihuana*. Braude MC, Szara S (eds.), Vol 2, Academic Press, Orlando, pp. 627-642.
- Julian MD, Martin AB, Cuellar B (2003) Neuroanatomical relationship between type 1 cannabinoid receptors and dopaminergic systems in the rat basal ganglia. *Neuroscience* 119: 309-318.
- Justinova Z, Tanda G, Redhi GH, Goldberg SR (2003) Self-administration of delta 9 tetrahydrocannabinol by drug naive squirrel monkeys. *Psychopharmacology* 169: 135-140.
- Kales JD, Allen C, Preston T, Tan T (1970) Changes in REM sleep and dreaming with cigarette smoking and following withdrawal. *Psychopharmacology* 7: 347-348.
- Kalix P (1994) Khat, an amphetamine-like stimulant. *J Psychoactive Drugs* 26: 69-74.
- Kallman WM, Kallman MJ, Harry CJ, Woodson PP, Rosecrans JA (1982) Nicotine as a discriminative stimulus in human subjects. In: *Drug Discrimination: Applications in CNS Pharmacology*. Colpaert FC, Slangen JL (eds.), Elsevier Biomedical, Amsterdam, pp. 211-218.
- Kaminsky L, Martin CA, Whaley MH (1998) Caffeine consumption habits do not influence the exercise blood pressure response following caffeine ingestion. *J Sports Med Phys Fitness* 38: 53-58.
- Kammerer M, Jaramillo JA, Garcia A, Calderon JC, Valbuena LH (2014) Effects of energy drink major bioactive compounds on the performance of young adults in fitness and cognitive tests: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sport Nutr* 11: 44.
- Kanarek RB, Marks-Kaufman R (1988) Dietary modulation of oral amphetamine intake in rats. *Physiol Behav* 44: 501-505.
- Kaplan HG, Bakken J, Quadracci L, Schubach W (1979) Hepatitis caused by halothane sniffing. *Ann Intern Med* 90: 797-798.
- Karim R, Chaudhri P (2012) Behavioral addictions: an overview. *J Psychoactive Drugs* 44: 5-17.
- Karobath M, Supavilai P, Placheta P, Sieghart W (1981) Interactions of anxiolytic drugs with benzodiazepine receptors. *Adv Biosci*, 31:229-238.
- Katz J, Goldberg SR (1987) Second order schedules of drug injection. In: *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*. Bozarth MA (ed.), Springer-Verlag, New York, pp. 105-115.
- Kayaalp SO (2005) BNF/TİK Türkiye ilaç Klavuzu – 2005 Formülleri. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş.
- Kayaalp SO, Uzbay IT (2005) 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, s. 816-836.
- Kayaalp SO, Uzbay IT (2009) 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., s. 816-836.
- Kaymakçalan S (1972) Physiology and psychological dependence on THC in rhesus monkeys. In: *Cannabis and Its Derivatives*. Paton WDM, Crown J (eds), Oxford University Press, London, pp. 142-149.
- Kay DC, Eisentein RB, Jasinski DR (1969) Morphine effects on human REM state, waking state and NREM sleep. *Psychopharmacologia* 14: 404-416.
- Kayir H, Uzbay IT (2002) Investigation of a possible sensitization development to a challenge dose of ethanol after two weeks following the single injection in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 73: 551-556.
- Kayir H, Uzbay IT (2004) Evidence for the role of nitric oxide in caffeine-induced locomotor activity in mice. *Psychopharmacology* 172: 11-15.
- Kayir H, Uzbay IT (2006) Nicotine antagonizes caffeine- but not pentyleneetetrazole-induced anxiogenic effect in mice. *Psychopharmacology* 184: 464-469.
- Keane JR (1978) Toluene optic neuropathy. *Ann Neurol* 4: 390.
- Kelleher RT, Morse WH (1964) Escape behavior and punished behavior. *Fed Proc* 22: 808-817.
- Kellogg CK, Tervo D, Ison J, Paise T, Miller RK (1980) Prenatal exposure to diazepam alters behavioral development in rats. *Science* 207: 205-207.



- Kellogg CK (1988) Benzodiazepines: Influence on the developing brain. In: *Biochemical Basis of Functioning Neuroteratology: Pemanent Effects of Chemicals on the Developng Brain* (Vol. 73). Boer GR, Feenstra MGP, Mirmiran M, Swaab DF, Van Haren F (eds.), Elsevier Biomedical, Amsterdam, pp. 207-228.
- Kelsey JE, Carlezon WA, Jr (2002) Prior experience with bromocriptine in the home cage attenuates locomotor sensitization in rats. *Behav Brain Res* 134: 1-8.
- Kendler KS, Myers J, O Gardner C (2006) Caffeine intake, toxicity and dependence and lifetime risk for psychiatric and substance use disorders: an epidemiologic and co-twin control analysis. *Psychol Med* 36: 1717-1725.
- Khamisi R (2013) Going to pot. *Sci Am* 308 (6): 29-30.
- Khattak S, K-Moghtader G, McMartin K, Barrera M, Kennedy D, Koren G (1999) Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: a prospective controlled study. *JAMA* 281: 1106-1109.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC (2006) Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biol Psychiatry* 49: 914-921.
- Klein RF (1997) Alcohol-induced bone disease: impact of ethanol on osteoblast proliferation. *Alcohol Clin Exp Res* 21: 392-399.
- Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE (2005) Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 11: 381-386.
- Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB (2014) The electronic cigarette: The new cigarette of the 21st century? *J Bras Pneumol* 40, 564-573.
- Knudsen P, Vilmar T (1997) Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 185: 21-26.
- Koffer KB, Berney S, Hornykiewicz O (1988) The role of the corpus striatum in neuroleptic-and narcotic-induced catalepsy. *Eur J Pharmacol* 47: 81-86.
- Kolesnikov Y, Jain S, Pasternak GW (1996) Modulation of opioid analgesia by agmatine. *Eur J Pharmacol* 296: 17-22.
- Kolodny RC (1975) Research issues in the study of marijuana and male reproductive physiology in humans. In: *Marijuana and Health Hazards*. Tinklenberg JR (ed.), Academic Pres, Orlando, pp. 71-81.
- Koob GF, Bloom FE (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242: 715-723.
- Koob GF, Sanna PP, Bloom FE (1998) Neuroscience of addiction. *Neuron* 21: 467-476.
- Koob GF (1992) Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 13: 177-184.
- Kornfeld M, Moser AB, Moser HW, Kleinschmidt-DeMasters B, Nolte K, Phelps A (1994) Solvent vapor abuse leukoencephalopathy. Comparison to adrenoleukodystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 53: 389-398.
- Kosten TR, Markou A, Koob GF (1998) Depression and stimulant dependence: neurobiology and pharmacotherapy. *J Nerv Ment Dis* 186: 737-745.
- Kreek MJ (1982) Opioid disposition and effects during chronic exposure in the perinatal period in man. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1: 21-53.
- Kosersky DS, Harris RA, Harris LS (1974a) Naloxone-precipitated jumping activity in mice following the acute administration of morphine. *Eur J Pharmacol* 26: 122-124.
- Kosersky DS, McMillan DE, Harris LS (1974b) Delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol: Behavioral effects and tolerance development. *J Pharmacol Exp Ther* 189: 61-65.
- Kosterlitz AW, Corbett AD, Paterson SJ (1989) Opioid receptors and ligands. *NIDA Res Monogr* 95: 159-166.
- Kozak W, Valzelli L, Garattini S (1984) Anxiolytic activity on locus coeruleus-mediated suppression of muricidal aggression. *Eur J Pharmacol* 105: 323-326.
- Köknel Ö (1998) Bağımlılık - Alkol ve Madde Bağımlılığı. Altın Kitaplar Yayınevi, İstanbul.
- Köse R, Öztürk Şahin Ö, Abay E (2008) A case of delirium due to datura stramonium intoxication. *Anatolian Journal of Psychiatry* 9: 54-57.
- Kramer JR, Loney J, Ponto LB, Roberts MA, Grossman S (2000) Predictors of adult height and weight in boys treated with methylphenidate for childhood behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 517-524.

- Krasowski MD, Harrison NL (1999) General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. *Cell Mol Life Sci* 55: 1278-1303.
- Kulhanek F, Linde OK, Meisenberg G (1979) Precipitation of antipsychotic drugs in interaction with coffee or tea. *Lancet* 2: 1130.
- Kumari V, Soni W, Sharma T (2001) Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 16: 321-326.
- Kumor K, Sherer M, Muntander C, Jaffee JH, Herning R (1988) Pharmacological aspects of cocaine rush. In: *Problems of Drug Dependence*. Haris LS (ed.), NIDA Research Monograph No: 90, US Government Printing Office, Washington, DC.
- Laisi U, Linnoila T, Seppala JJ, Mattila MJ (1979) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of diazepam with different alcoholic beverages. *Eur J Clin Pharmacol* 16: 263-270.
- Lal H. Discriminative stimulus properties of drugs. Plenum Press, New York, 1977.
- Lal H, Harris CM, Benjamin D, Springfield AC, Bhadra S, Emmett-Oglesby MW (1988) Characterization of a pentylenetetrazol-like interoceptive stimulus produced by ethanol withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 247: 508-518.
- Lallemant F, Soubrié P, De Witte P (2004) 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.
- Lamb RJ, Griffiths RR (1987) Self-injection of d, 1-3, 4-methylenedioxy-metamphetamine (MDMA) in the baboon. *Psychopharmacology* 91: 268-272.
- Lamont CM, Adams FG (1982) Glue-sniffing as a cause of a positive radio-isotope brain scan. *Eur J Nucl Med* 7: 387-388.
- Landis C, Zubin J (1951) The effects of thonzylamine hydrochloride and phenobarbital sodium on certain psychological functions. *J Psychology* 31: 181-200.
- Lankester ER (1889) Mithtradatizm. *Nature* 40: 149.
- Laramée P, Kusel J, Leonard S, Aubin HJ, François C, Daepfen JB (2013) The economic burden of alcohol dependence in Europe. *Alcohol Alcohol* 48: 259-269.
- Laruelle M (2014) Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol* 14: 97-102.
- Lasagana L, Felsing JM, Beecher HK (1955) Drug-induced mood changes in man. *JAMA* 157: 1006-1020.
- Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Qualicheckski J, Fletcher BH, Syndulko K, Ritchie T, Noble EP (1995) Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Nat Med* 1: 337-341.
- Le AD, Poulos CX, Cappell (1979) Conditioned tolerance to the hypothermic effect of ethyl alcohol. *Science* 206: 1109-1110.
- Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, Beslot F, Bohme GA, Imperato A, Pedrazzini T, Roques BP, Vassart G, Fratta W, Parmentier M (1999) Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 knockout mice. *Science* 283: 401-404.
- Le Foll B, Gorelick DA, Goldberg SR (2009) The future of endocannabinoid-oriented clinical research after CB1 antagonists. *Psychopharmacology* 205: 171-174.
- Lee K, Möller L, Hardt F, Haubek A, Jensen E (1979) Alcohol-induced brain damage and liver damage in young males. *Lancet* ii(8146): 759-761.
- Lenore R, Kupperstein LR, Susman RM (1968) Bibliography of the inhalation of glue fumes and other toxic vapors. A substance abuse practice among adolescents. *Subst Use Misuse* 3: 177-197.
- Lepore V, Vorel SR, Lowinson J, Gardner EL (1995) Conditioned place preference induced by delta 9 tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine, and food reward. *Life Sci* 56: 2073-2080.
- Levin ED (1992) Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology* 108: 417-431.
- Lieber CS, DeCarli LM (1989) Liquid diet technique of ethanol administration: 1989 Update. *Alcohol Alcohol* 24: 197-211.
- Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ (1994) Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science* 263: 966-969.

- Lieberman AN, Bloom W, Kishore PS, Lin JP (1974) Carotid artery occlusion following ingestion of LSD. *Stroke* 5: 213-215.
- Lifson AR, Durrow WW, Hessel NA, O'Malley PM, Barnhart L, Jaffe HW, Rutherford GW (1990) Kaposi's sarcoma among homosexual and bisexual men enrolled in the San Francisco City Clinic Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3 (Suppl 1): S32-37.
- Lignelli CJ, Buchheit WA (1971) Angiitis in drug abusers. *N Engl J Med* 284: 111-113.
- Lilienfeld SO, Arkowitz H (2013) Are doctors diagnosing too many kids with ADHD. *Sci Am Mind* May/June: 72-73.
- Lindegård B, Hillbom M (1987) Associations between brain infarction, diabetes and alcoholism: observations from the Gothenburg population cohort study. *Acta Neurol Scand* 75: 195-200.
- Ling W, Raawson RA, Compton MA (1994) Substitution pharmacotherapies for opioid addiction: From methadone to LAAM and buprenorphine. *J Psychoactive Drugs* 26: 119-128.
- Linnoila M, Hakkinen T (1974) Effects of diazepam and codeine alone and in combination with alcohol, on stimulated driving. *Clin Pharmacol Ther* 15: 368-373.
- Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B (1987) NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med* 107: 875-889.
- Litchman AH, Seikh SS, Loh HH, Martin BR (2001) Opioid and cannabinoid modulation of precipitated withdrawal in delta 9 tetrahydrocannabinol and morphine-dependent mice. *J Pharmacol Exp Ther* 298:1007-1014.
- Little HJ, Dolin SJ, Halsey MJ (1986) Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. *Life Sci* 39: 2059-2065.
- Lobina C, Agabio R, Diaz G, Fa M, Fadda F, Gessa GL, Reali R, Colombo G (1997) Constant absolute ethanol intake by Sardinian alcohol-preferring rats independent of ethanol concentrations. *Alcohol Alcohol* 32: 19-22.
- Lolin Y (1989) Chronic neurological toxicity associated with exposure to volatile substances. *Hum Toxicol* 8: 293-300.
- Loomis TA, West TC (1958) Comparative sedative effects of a barbiturate and some tranquilizer drugs on normal subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 122: 525-531.
- López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C (2005) The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat* 1: 329-343.
- Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb LS, Kelly R (1959) Study of a new schizophrenomimetic drug-serenyl. *Arch Neurol Psychiatry* 81: 363-369.
- Luse SA, Wood WG (1967) The brain in fatal carbon tetrachloride poisoning. *Arch Neurol* 17: 304-312.
- Lyttle T (1993) Missue and legend in the "toad licking" phenomenon. *Int J Addict* 28: 521-538.
- Machado-Vieira R, Viale CI, Kapczynski F (2001) Mania associated with an energy drink: the possible role of caffeine, taurine, and inositol. *Can J Psychiatry* 46: 454-455.
- MacLeod CM, Dekaban AS, Hunt E (1978) Memory impairment in epileptic patients: Selective effects of phenobarbital concentrations. *Science* 202: 1102-1104.
- Magill M, Ray LA (2009) Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs* 70: 516-527.
- Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW (2013) Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction* 108: 275-293.
- Majchrowicz E (1975) Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacologia* 43: 245-254.
- Majeed NH, Przewlocka B, Machelska H, Przewlocki R (1994) Inhibition of nitric oxide synthase attenuates the development of morphine tolerance and dependence in mice. *Neuropharmacology* 33: 189-192.
- Maldonado R, Valverde O, Berrendero F (2006) Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction *Trends Neurosci* 29: 225-232.
- Malin DH, Lake JR, Newlin-Maultsby P, Roberts LK, Cunningham JS, Wilson OB (1992) A rodent model of nicotine abstinence syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 43: 779-784.



- Malin DH, Lake JR, Carter VA, Cunningham JS, Hebert KM, Conrad DL, Wilson OB (1994) The nicotinic antagonist mecamylamine precipitates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology* 115: 180-184.
- Malin DH, Lake JR, Schopen CK, Kirk JW, Sailer EE, Lawless BA, Upchurch TP, Shenoi M, Rajan N (1997) Nicotine abstinence syndrome precipitated by central but not peripheral hexametonium. *Pharmacol Biochem Behav* 58: 695-699.
- Malin DH, Lake JR, Shenoi M, Upchurch TP, Johnson SC, Schweinle WE, Cadle CD (1998a) The nitric oxide synthesis inhibitor nitro-L-arginine (L-NNA) attenuates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology* 140: 371-377.
- Malin DH, Lake JR, Upchurch TP, Shenoi M, Rajan N, Schweinle WE (1998b) Nicotine abstinence syndrome precipitated by the competitive nicotinic antagonist dihydro- $\beta$ -erythroline. *Pharmacol Biochem Behav* 60: 609-613.
- Mallet P, Beninger RJ (1995) Delta-9-tetrahydrocannabinol, but not the endogenous ligand anandamide produces conditioned place avoidance. *Life Sci* 62: 2431-2439.
- Mallet PE, Beninger RJ (1998) The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta-9-tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology* 140: 11-19.
- Maltzman I (1994) Why alcoholism is a disease? *J Psychoactive Drugs* 26: 13-31.
- Mann JJ, Brown RP (1985) A clinical perspective on the role of neurotransmitters in mental disorders. *Hospital and Community Psychiatry* 36: 141-150.
- Mann K, Bladström A, Torup L, Cua A, van den Brink W (2013) Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 73: 706-713.
- Mansbach RS, Nicholson KL, Martin BR, Balster RL (1994) Failure of delta 9 tetrahydrocannabinol and CP 55,940 to maintain intravenous self-administration under a fixed-interval schedule in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 5: 219-225.
- Mansour A, Fox CA, Burke S, Meng F, Thompson RC, Akil H, Watson SJ (1994) Mu, delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 350:412-438.
- Marczinski CA, Fillmore MT (2014) Energy drinks mixed with alcohol: what are the risks? *Nutr Rev* 72(Suppl. 1): 98-107.
- Marjot R, McLeod AA (1989) Chronic non-neurological toxicity from volatile substance abuse. *Hum Toxicol* 8: 301-306.
- Marshall DL, Redfern PH, Wonnacott S (1997) Presynaptic nicotinic modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by in vivo microdialysis: comparison of naive and chronic nicotine treated rats. *J Neurochem* 68: 1511-1519.
- Martellotta MC, Cossu G, Fattore L, Gessa GL, Fratta W (1998) Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* 85: 327-330.
- Mas M, Rodriguez del Castillo A, Guerra M, Davidson JM, Battaner E (1987) Neurochemical correlates of male sexual behavior. *Physiol Behav* 41: 341-345.
- Mas-Nieto M, Pommier B, Tzavara ET, Caneparo A, Da Nascimento S, Le Fur G, Roques BP, Noble F (2001) Reduction of opioid dependence by the CB(1) antagonist SR141716A in mice: evaluation of the interest in pharmacotherapy of opioid addiction. *Br J Pharmacol* 132: 1809-1816.
- Masaki K, Iwamoto T (1966) Development of tolerance to tranquilizers in the rat. *Jpn J Pharmacol* 16: 191-197.
- Mat A (2010) Bitkiden Ilaca – Hepsinin Bir Öyküsü Var. *PharmaVision Kültür yayınları*, İstanbul. pp. 21-34 ve 47-54.
- Materson BJ, Barrett-Conner E (1967) LSD "mainlining". A new hazard to health. *JAMA* 200: 1126-1127.
- Mathew RJ, Wilson WH (1991) Substance abuse and cerebral blood flow. *Am J Psychiatry* 148: 292-305.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AL, Bonner TA (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346: 561-564.
- McEwen BS, Chattarji S (2004) Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 14 (Suppl 5): S497-502.

- McKim WA (1980) The effects of caffeine, theophylline and amphetamine on the operant responding of the mouse. *Psychopharmacology* 68: 135-138.
- McKim WA (2000) *Drugs and Behavior. An Introduction to Behavioral Pharmacology*. 4th Edition, Prentice-Hall Inc, New Jersey, pp. 43-55.
- McMartin KI, Liao M, Kopeccky E, Koren G (1998) Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiological studies. *Am J Ind Med* 34: 288-292.
- McMillan DE, Dewey WL, Harris LS (1971) Characteristics of delta 9 tetrahydrocannabinol tolerance. *Ann NY Acad Sci USA* 191: 83-99.
- Meadows R, Verghese A (1996) Medical complications of glue sniffing. *South Med J* 1996 89: 455-462.
- Mechoulam R, Hanus L, Martin B (1994) The search for endogenous ligands of the cannabinoid receptor. *Biochem Pharmacol* 48: 1537-1544.
- Mee AS, Wright PL (1980) Congestive (dilated) cardiomyopathy in association with solvent abuse. *J R Soc Med* 73: 671-672.
- Melis MR, Argiolas A (1995) Nitric oxide donors induce penile erection and yawning when injected in the central nervous system of male rats. *Eur J Pharmacol* 294: 1-9.
- Mendell JR, Saida K, Ganansia MF, Jackson DB, Weiss H, Gardier RW, Chrisman C, Allen N, Couri D, O'Neill J, Marks B, Hetland L (1974) Toxic polyneuropathy produced by methyl N-butyl ketone. *Science* 185(4153): 787-789.
- Meredith TJ, Ruprah M, Liddle A, Flanagan RJ (1989) Diagnosis and treatment of acute poisoning with volatile substances. *Hum Toxicol*. 8: 277-286.
- Mereu C, Yoon KW, Boi V, Gessa GL, Naes L, Westfall TC (1987) Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neuron by nicotine. *Eur J Pharmacol* 141: 395-399.
- Merritt K, McGuire P, Egerton A (2013) Relationship between Glutamate Dysfunction and Symptoms and Cognitive Function in Psychosis. *Front Psychiatry* 4:151.
- Meule A, Gearhardt AN (2014) Food Addiction in the Light of DSM-5. *Nutrients* 6: 3653-3671.
- Miguel-Hidalgo J, Rajkowska G (2003) Comparison of prefrontal cell pathology between depression and alcohol dependence. *J Psychiat Res* 37:411-420.
- Millan MJ (1986) Kappa-opioid receptors and analgesia. *Trends Pharmacol Sci* 11: 70-76.
- Millan MJ (1990) Multiple opioid systems and pain. *Pain* 27: 303-347.
- Miller WR, Wilbourne PL (2002) Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction* 97: 265-277.
- Milliyet Gazetesi, 100 milyon ölümden ne kadar sorumlu? 15 Kasım 2012, Sayfa 10.
- Minneman KP (1991) Pharmacological organization of the CNS. In: *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*. Wingard LB, Brody TM, Larner J, Schwartz A (Eds.), Wolfe Publishing Limited, London, pp. 299-341.
- Mitchell AB, Parsons-Smith BG (1969) Trichloroethylene neuropathy. *Br Med J* 1: 422-423.
- Mitchell S, Laurent C, de Wit H (1996) Interaction of expectancy and the pharmacological effects of d-amphetamine: Subjective effects and self-administration. *Psychopharmacology* 125: 371-378.
- Modrow HE, Holloway FA, Carney JM (1981) Caffeine discrimination in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 14: 683-688.
- Moeschlin S (1971) Clinical features of acute barbiturate poisoning. In: *Acute Barbiturate Poisoning*. Matthew H (ed.), Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 117-128.
- Molinari FH, Maisonneuve IM, Click SD (1996) Ibogaine neurotoxicity: A re-evaluation. *Brain Res* 737: 255-62.
- Moreira FA, Crippa JA (2009) The psychiatric side-effect of rimonabant. *Rev Bras Psiquiatr* 31: 145-153.
- Moore EA (2011) *The Amphetamine Debate*. Mcfarland Company, Inc. Publishers, North Carolina, pp.14.
- Morley KC (2009) Neurobiology of addiction. In: Haber P, Day C (eds) *NSW Health Drug & Alcohol Medicine Lecture Series*. The University of Sydney, Discipline of Addiction Medicine (<http://sydney.edu.au/medicine/addiction/lectures/>).
- Morriset RA, Rezvani AH, Overstreet D, Janowsky DS, Wilson WA, Swartzwelder HS (1990) MK-801 potently inhibits alcohol withdrawal seizures in rats. *Eur J Pharmacol* 176: 103-105.

- Morrison CF (1967) The effects of nicotine on operant behavior of rats. *Int J Neuropharmacol* 6: 229-240.
- Morrison CF, Stephenson JA (1969) Nicotine injections as the conditioned stimulus in discrimination learning. *Psychopharmacologia* 15: 351-360.
- Morrison CF, Stephenson JA (1972) Effects of stimulants on observed behavior of rats on six operant schedules. *Neuropharmacology* 12: 297-310.
- Morrison CF (1974) The effects of nicotine and its withdrawal on the performance of rats on signalled and unsignalled avoidance schedules. *Psychopharmacologia* 15: 351-360.
- Morrow L, Steinhauer SR, Hodgeson MJ (1992) Delay in P300 latency in patients with organic solvent exposure. *Arch Neurol* 49: 315-320.
- Morton HG (1987) Occurrence and treatment of solvent abuse in children and adolescents. *Pharmacol Ther* 33: 449-469.
- Moser VC, Balster RL (1981) The effects of acute and repeated toluene exposure on operant behavior in mice. *Neurobehav Toxicol Teratol* 3: 471-475.
- Moser VC, Scimeca JA, Balster RL (1985) Minimal tolerance to the effects of 1,1,1-trichloroethane on fixed ratio responding in mice. *Neurotoxicology* 6: 35-42.
- Moskowitz J, Hulbert S, McGlothlin WH (1976) Marijuana: Effects on simulated driving performance. *Accident Analysis and Prevention* 8: 45-50.
- Mullins CJ, Vitola BM, Michelson AE (1975) Variables related to cannabis use. *Int J Addict* 10: 481-502.
- Mumford GK, Evans SM, Kamiski BJ, Preston KL, Sannerud CA, Silverman K, Griffiths RR (1994) Discriminative stimulus and subjective effects of theobromine and caffeine in humans. *Psychopharmacology* 115: 1-8.
- Munro, S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61-65.
- Munson SE (1975) Marijuana and immunity. In: *Marijuana and Health Hazards*. Tinklenberg JR (ed.), Academic Press, Orlando, pp. 39-46.
- Murphree NB, Pfeiffer CC, Price L (1967) Electroencephalographic changes in man following smoking. *Ann NY Acad Sci USA* 142: 245.
- Murray S, Tulloch A, Gold MS, Avena NM (2014) Hormonal and neuronal mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 10: 540-552.
- Mycyk MB, Leikin JB (2003) Antidote review: Fomepizole for methanol poisoning *Am J Ther* 10: 68-70
- Nacey RL, Peters CE (1984) Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obst Gynecol* 64: 601-607.
- Nagle DR (1968) Anesthetic addiction and drunkenness: a contemporary and historical survey. *Int J Addict* 3: 25-39.
- Nakane H, Shimizu N, Hori T (1994) Stress-induced norepinephrine release in the rat prefrontal cortex measured by microdialysis. *Am J Physiol* 267 (6 pt 2):R1559-R1560.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (1978) Alcohol-related accidents, crime and violence. In: Noble EP (ed) *Third Special Report to the US Congress on Alcohol and Health*. Rockville, MD, US department of Health, Education and Welfare, pp. 61-66.
- Navarro M, Chowen J, Rocio A, Carrera M, del Arco I, Villanúa MA, Martin Y, Roberts AJ, Koob GF, de Fonseca FR (1998) CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport* 9: 3397-3402.
- 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 (2001) Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J Neurosci* 21: 5344-5350.
- Nehlig A, Daval JL, Debry G (1992) Caffeine and the central nervous system: Mechanisms of action and, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev* 17: 139-170.
- Nehlig A, Debry G (1994) Caffeine and sports activity: A review. *Int J Sports Med* 15: 215-223.
- Neims AH, Bailey J, Aldrich A (1979) Disposition of caffeine during and after pregnancy. *Clin Res* 20: 236A.
- Nelson RA, Levine AM, Marks G, Bernstein L (1997) Alcohol, tobacco and recreational drug use and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 76: 1532-1537.



- Nestby P, Vanderschuren LJ, De Vries TJ, Hogenboom F, Wardeh G, Mulder AH, Schoffelmeer AN (1997) Ethanol, like psychostimulants and morphine, causes long-lasting hyperactivity of dopamine and acetylcholine neurons of rat nucleus accumbens: possible role in behavioural sensitization. *Psychopharmacology* 133: 69-76.
- Newmeyer JA (1993) X at the crossroads. *J Psychoactive Drugs* 25: 341-342.
- Nirenberg MJ, Waters C (2006) Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 21: 524-529.
- Noble EP (2003) D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 116:103-125.
- Nudelman RW, Salcman M (1987) The birth of the blues. II. Blue movie. *JAMA* 257: 3230.
- Nurnberg HG, Seidman SN, Gelenberg AJ, Fava M, Rosen R, Shabsigh R (2002) Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: clinical trials of sildenafil citrate (Viagra®) in treated and untreated patients with depression. *Urology*, 60 (Suppl. 2B): 58-66.
- Nutt DJ (1997) Neuropharmacological basis for tolerance and dependence. In: *Drug Addiction and Its Treatment: The Nexus of Neuroscience and Behavior*. Johnson BA, Roache JD (eds.), Lippincott-Raven Pres, Philadelphia, pp. 138-170.
- O'Brien CP (1996) 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, pp.557-577.
- Oetting ER, Edwards RW, Beauvais F (1988) Social and psychological factors underlying inhalant abuse. *NIDA Res Monogr* 85: 172-203.
- Olds J, Milner PM (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47: 419-427.
- Olsen RW (1982) Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex. *Annu Rev Pharmacol*, 22:245-277.
- Onaivi ES (2008) An endocannabinoid hypothesis of drug reward and drug addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1139: 412-421.
- Orman JS, Keating GM (2009) Spotlight on buprenorphine/naloxone in the treatment of opioid dependence. *CNS Drugs* 23: 899-902.
- O'Sullivan GF, Wade DN (1987) Flumazenil in the management of acute drug overdosage with benzodiazepines and other agents. *Clin Pharmacol Ther* 42: 254-259.
- Oswald I, Lewis SA, Tangey J, Firth H, Haider I (1973) Benzodiazepines and human sleep. In: *The Benzodiazepines*. Garattini S, Mussini E, Randall I.O (eds.), Raven Pres, New York, pp. 613-625.
- Overton DA (1977) Comparison of ethanol, pentobarbital and phenobarbital using drug vs. drug discrimination training. *Psychopharmacology* 53: 195-199.
- Overton DA (1982) Comparison of the degree of discriminability of various drugs using the T-maze drug discrimination paradigm. *Psychopharmacology* 76: 385-395.
- Owen RT, Tyrer P (1983) Benzodiazepine dependence: A review of the evidence. *Drugs* 25: 385-398.
- Paille F, Martini H (2014) Nalmefene: A new approach to the treatment of alcohol dependence. *Subst Abuse Rehabil* 5: 87-94.
- Páleníček T, Fujáková M, Brunovský M, Horáček J, Gorman I, Balíková M, Rambousek L, Syslová K, Kačer P, Zach P, Bubeníková-Valešová V, Tyllš F, Kubešová A, Puskarčíková J, Höschl C (2013) Behavioral, neurochemical and pharmaco-EEG profiles of the psychedelic drug 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 225: 75-93.
- Paling FP, Andrews LM, Valk GD, Blom HJ (2012) Life-threatening complications of ibogaine: three case reports. *Neth J Med* 70: 422-424.
- Palmer J, Rosenberg L, Rao R, Shapiro S (1995) Coffee consumption and myocardial infarction in women. *Am J Epidemiol* 141: 724-731.
- Pålsson E, Fejgin K, Wass C, Klammer D (2008) Agmatine attenuates the disruptive effects of phencyclidine on prepulse inhibition. *Eur J Pharmacol* 590: 212-216.

- Papadodima SA, Dona A, Evaggelakos CI, Goutas N, Athanaselis SA (2013) Ibogaine related sudden death: A case report. *J Forensic Leg Med* 20: 809-11.
- Pappadopulos EA, Tate Guelzow B, Wong C, Ortega M, Jensen PS (2004) A review of the growing evidence base for pediatric psychopharmacology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 13: 817-855.
- Parale MP, Kulkarni SK (1986) Studies with  $\alpha$ -2 adrenoceptor agonists and alcohol abstinence syndrome in rats. *Psychopharmacology*, 88: 237-239.
- Parker MJ, Tarlow MJ, Milne-Anderson J (1984) Glue sniffing and cerebral infarction. *Arch Dis Child* 59: 675-677.
- Parsons WD, Neims AH (1978) Effects of smoking on caffeine clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 24: 40-45.
- Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A (2008) The Pharmacology of lysergic acid diethylamide: A review. *CNS Neurosci Ther* 14: 295-314.
- Pastore C, Izura V, Marhuenda D, Prieto MJ, Roel J, Cardona A (2002) Partial conduction blocks in N-hexane neuropathy. *Muscle Nerve* 26: 132-135.
- Paul SM, Marangos PJ, Goodwin FK, Slotnick P (1980) Brain-specific benzodiazepine receptors and putative endogenous benzodiazepine-like compounds. *Biol Psychiatry* 15: 407-428.
- Peacock A, Pennay A, Droste N, Bruno R, Lubman DI (2014) High risk? A systematic review of the acute outcomes of mixing alcohol with energy drinks. *Addiction* 109: 1612-1633.
- Pentel PR, Malin DH, Ennifar S, Hieda Y, Keyler DE, Lake JR, Milstein JR, Basham LE, Coy RT, Moon JW, Naso R, Fattom A (2000) A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 65: 191-198.
- Perio A, Rinaldi-Carmona M, Maruani J, Barth F, Le Fur G, Soubrié P (1996) Central medication of the cannabinoid cue: activity of a selective CB1 antagonist, SR141716A. *Behav Pharmacol* 7: 65-71.
- Perkins KA, Grobe JE, Epstein LH, Caggiula AR, Stiller RL (1992) Effects of nicotine on subjective arousal may be dependent on baseline subjective state. *J Subst Abuse* 4: 131-141.
- Pertwee RG (1997) Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 74: 129-180.
- Peturson H, Lader MH (1981) Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Br Med J* 283: 643-645.
- Pezzoli G, Barbieri S, Ferrante C, Zecchinelli A, Fo   V (1989) Parkinsonism due to n-hexane exposure. *Lancet* ii(8667): 974.
- Pezzoli G, Ricciardi S, Masotto C, Mariani CB, Carenzi A (1990) n-hexane induces parkinsonism in rodents. *Brain Res* 531:355-357.
- Phillis JW, O'Regan MH (1988) The role of adenosine in the central actions of the benzodiazepines. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 12: 384-404.
- Pianezza M, Sellers E, Tyndale R (1998) Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 393: 750.
- Piazza PV, Le Moal M (1998) The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci* 19: 67-74.
- Pickens R, Thompson T (1968) Cocaine-reinforced behavior in rats: Effects of reinforcement magnitude and fixed-ratio size. *J Pharmacol Exp Ther* 161: 122-129.
- Pickens R, Thompson T, Muchow DC (1973) Cannabis and phenylcyclidine self-administered by animals. In: *Psychic Dependence (Bayer Symposium IV)*. Goldfarb L, Hoffmeister F (eds), Springer, New York, pp. 78-86.
- Pieper WA, Skeen MJ, McClure HM, Bourne PG (1972) The chimpanzee as an animal model for investigating alcoholism. *Science* 176: 71-73.
- Pierce RC, Kalivas PW (1997) A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev* 25: 192-216.
- Pierce RC, Kumaresan V (2006) The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse. *Neurosci Biobehav Rev* 30: 215-238.
- Piletz JE, Chikkala DN, Ernsberger P (1985) 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.
- Pisinger C, Døssing M (2014) A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med* 2014 69: 248-260.

- Pollin W (1977) Research on smoking behavior. NIDA Research Monograph No: 17, DHEW Publication No: ADM 78-581, Government Printing Office, Washington, DC.
- Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale C, Campagna D, Russo C (2011) Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health*, 11: 786.
- Pomerleau OF, Pomerleau CS (1984) Neuroregulators and the reinforcement of smoking: Toward a biobehavioral explanation. *Neurosci Biobehav Rev* 8: 503-513.
- Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G (1996) Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 382: 255-257.
- Post RM, Weiss SRB, Pert A, Uhde TW (1987) Chronic cocaine administration: Sensitization and kindling effects. In: *Cocaine: Clinical and Behavioral Aspects*. Fisher S, Raskin A, Uhlenhuth EH (eds.), Oxford University Press, New York, pp. 109-173.
- Poulos CX, Cappell H (1991) Homeostatic theory of drug tolerance: A general model of physiological adaptation. *Psychological Rev* 98: 390-408.
- Powars D (1965) Aplastic anemia secondary to glue sniffing. *N Engl J Med* 273: 700-702.
- Prendergast M, Podus D, Finney J, Greenwell L, Roll J (2006) Contingency management for treatment of substance use disorders: a meta-analysis. *Addiction* 101: 1546-1560.
- Press E, Done AK (1967) Solvent sniffing. Physiologic effects and community control measures for intoxication from the intentional inhalation of organic solvents I. *Pediatrics* 39: 451-461.
- Preston KL, Griffiths RR, Clone EJ, Darwin WD, Gorodetzky CW (1986) Diazepam and methadone blood levels following concurrent administration of diazepam and methadone. *Alcohol Drug Depend* 18: 195-202.
- Pritchard WS, Robinson JH, Guy TD (1992) Enhancement of continuous performance task reaction time by smoking in non-deprived smokers. *Psychopharmacology* 108: 437-442.
- Prockop LD, Alt M, Tison J (1974) Huffer's neuropathy. *JAMA* 229: 1083-1084.
- Prus AJ, Philibin SD, Pehrson AL, Porter JH (2006) Discriminative stimulus properties of the atypical antipsychotic drug clozapine in rats trained to discriminate 1.25 mg/kg clozapine vs. 5.0 mg/kg clozapine vs. vehicle. *Behav Pharmacol* 17: 185-194.
- Przewlocka B, Turchan J, Machelska H, Labuz D, Lason W (1996) Nitric oxide synthase inhibitor L-NAME prevents amphetamine-induced prodynorphin gene expression in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 20: 1229-1237.
- Pysher T, Olson A, Fredrick DL, Ford D, Radall A (1984) Fatal hepatopathy due to chronic inhalation of naphthalene. *Lab Invest* 50: 10P.
- Queijo J (2011) Büyük Buluşlar. Alfa Yayınları, İstanbul.
- Rafferty P (1980) Voluntary chlorine inhalation: a new form of self-abuse. *Br Med J* 281: 1178-1179.
- Raja M, Bentivoglio AR (2012) Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's disease and other disorders. *Curr Drug Saf* 7: 63-75.
- Ralevic Y (2003) Cannabinoid modulation of peripheral autonomic and sensory neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 472: 1-21.
- Ramon y Cajal S (1928) Degeneration and regeneration of the nervous system. Oxford University Press, London.
- Ray LA, Chin PF, Miotto K (2010) Naltrexone for the treatment of alcoholism: Clinical findings, mechanisms of action, and pharmacogenetics. *CNS Neural Disord Drug Targets* 9: 13-22.
- Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, Wood GE, McEwen BS, Grillo CA (2007) Tianeptine increases brain-derived neurotrophic factor expression in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol* 565: 68-75.
- Reece AS (2010) Clinical safety of 1500 mg oral naltrexone overdose. *BMJ Case Rep pii: bcr0420102871* (doi: 10.1136/bcr.04.2010.2871).
- Rees DC, Coggeshall E, Balster RL (1985) Inhaled toluene produces pentobarbital-like discriminative stimulus effects in mice. *Life Sci* 37: 1319-1325.
- Rees DC, Knisely JS, Balster RL, Jordan S, Breen TJ (1987) Pentobarbital-like discriminative stimulus properties of halothane, 1,1,1-trichloroethane, isoamyl nitrite, flurothyl and oxazepam in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 241: 507-515.



- Rees DC, Wood RW, Laties VG (1989) Evidence of tolerance following repeated exposure to toluene in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 32: 283-291.
- Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R (2013) Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tob Control* 22: 19-23.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area Study. *JAMA* 264: 2511-2518.
- Rehm J, Shield KD, Gmel G, Rehm MX, Frick U (2013) Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 89-97.
- Reinisch JM, Sanders SA (1982) Early barbiturate exposure: The brain, sexually dimorphic behavior and learning. *Neurosci Biobehav Rev* 6: 311-319.
- Reis DJ, Regunathan S (2000) Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci* 21: 187-193.
- Reissig CJ, Strain EC, Griffiths RR (2009) Caffeinated energy drinks – A growing problem. *Drug Alcohol Depend* 99: 1-10.
- Rementria JL, Bhatt K (1977) Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J pediatr* 90: 123-126.
- Rétey JV, Adam M, Khatami R, Luhmann UF, Jung HH, Berger W, Landolt HP (2007) A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin Pharmacol Ther* 81: 692-698.
- Richards CD (1980) In search of the mechanisms of anesthesia. *Ternds Neurosci* 3: 9-13.
- Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM (1998) Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. *J Neurosci* 18: 451-457.
- Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH (1994) Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 272: 929-933.
- Riegel AC, French ED (2002) Abused inhalants and central reward pathways. Electrophysiological and behavioral studies in the rat. *Ann NY Acad Sci* 965: 281-291.
- Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heulme M, Héaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, Martinez S, Maruani J, Néliat G, Caput D, Ferrara P, Soubrié P, Brelviere JC, Fur G (1994) SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 350: 240-244.
- Robinson JH, Pritchard WS (1992) The role of nicotine in tobacco use. *Psychopharmacology* 108: 397-407.
- Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18: 247-291.
- Robbins LN, Davis DH, Goodwin DW (1974) Drug use by US army enlisted men in Vietnam: A followup on their return home. *Am J Epidemiol* 99: 235-249.
- Robinson TE, Berridge KC (1993a) The neural basis of drug craving: An incentive sensitization theory of drug addiction. *Brain Res Rev* 18: 274-291.
- Robinson TE, Berridge K (1993b) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95: 91-117.
- Robinson TE, Berridge KC (2000) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95 (Suppl. 2): S91-S117.
- Romano C, Goldstein A (1980) Stereospecific nicotine receptors on rat brain membranes. *Science* 210: 647-649.
- Rozen HG, de Waart R, van den Brink W (2007) Efficacy and tolerability of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: Oral versus injectable delivery. *Eur Addict Res* 13: 201-206.
- Rosenberg NL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Davis KA, Dreisbach JN, Hormes JT, Filley CM (1988) Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Ann Neurol* 23: 611-614.
- Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M (2010) Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD004332 (doi: 10.1002/14651858.CD004332.pub2).
- Rossetti Z, Carboni S (1995) Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in rat striatum. *Eur J Pharmacol* 283: 177-183.

- Rothman K, Keler A (1972) The effects of a joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis* 25: 711-716.
- Rothschild AJ (2000) New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin Ther* 22 (Suppl A): 42-61.
- Roussin A, Louis Montastruc J, Lapeyre-Mestre M (2007) Pharmacological and clinical evidences on the potential for abuse and dependence of propofol: A review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 21: 459-466.
- Rowlett JK, Massey BW, Kleven MS, Woolverton WL (1996) Parametric analysis of cocaine self administration under a progressive ratio Schedule in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 125: 361-370.
- Rudgley R (1995) The archaic use of hallucinogens in Europe: An archeology of altered states. *Addiction* 90: 63-64.
- Rumbaugh CL, Bergeron CL, Fang HC, McCormack R (1971) Cerebral anginographic changes in the drug abuse patient. *Radiology* 101: 335-344.
- Russel CS, Taylor R, Law CE (1968) Smoking in pregnancy: Maternal blood pressure, pregnancy outcome, baby weight and growth, and other related factors. *Br J Prevent Soc Med* 22: 119.
- Ruttenber AJ, Luke JL (1984) Heroin-related deaths: new epidemiologic insights. *Science* 226:14-20.
- Saario I, Linnoila M (1976) Effects of subacute treatment with hypnotics, alone and combination with alcohol, on psychomotor skills related to driving. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 38: 382-392.
- Sass H, Soyka M, Mann K, Ziegglänsberger W (1996) Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo-controlled study on alcohol-dependence. *Arch Gen Psychiatr* 53: 673-680.
- Safra MJ, Oakley GP (1975) Association between cleft lip with or without cleft palate and perinatal exposure to diazepam. *Lancet* ii: 478.
- Saltzman C, DiMascio A, Shader RI, Harmatz JS (1969) Chlordiazepoxide, expectation and hostility. *Psychopharmacologia* 14: 38-45.
- Sampson HW (1997) Alcohol, osteoporosis, and bone regulating hormones. *Alcohol Clin Exp Res* 21: 400-403.
- Sanberg PR, Bunsey MD, Giordano M, Norman AB (1988) The catalepsy test: its ups and downs. *Behav Neurosci* 102: 748-759.
- Santos I, Victoria C, Hutty S, Morris S (1998) Caffeine intake and pregnancy outcomes: A meta-analytic review. *Cadernos de Saude Publica* 14: 523-530.
- Sanudo-Pena M.C, Tsou K, Delay ER, Hohman AC, Force M, Walker JM (1999) Endogenous cannabinoids as an aversive or counter-rewarding system in the rat. *Neurosci Lett* 223: 125-128.
- Sargin SA, Akçicek E, Selvi S (2013) An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *J Ethnopharmacol* 150: 860-874.
- Scallet AC, Ye X, Rountree R, Nony P, Ali SF (1996) Ibogaine produces neurodegeneration in rat, but not mouse, cerebellum. Neurohistological biomarkers of Purkinje cell loss. *Ann N Y Acad Sci* 801: 217-26.
- Schacter S (1973) Nesbitt's paradox. In: *Smoking Behavior: Motives and Incentives*, Dunn WL (ed.), Winston, Washington DC, pp. 147-155.
- Schaumburg HH, Spencer PS (1976) Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure n-hexane: an experimental study. *Brain* 99:183-192.
- Schecter MD, Glennon RA (1985) Cathinone, cocaine and amphetamine: Similarity of behavior effects. *Pharmacol Biochem Behav* 22: 913-916.
- Schecter MD, Gordon TL (1993) Comparison of the behavioral effects of ibogaine from three sources: Mediation of discriminative activity. *Eur J Pharmacol* 249: 79-84.
- Schiavi RC (1990) Chronic alcoholism and male sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 16: 23-33.
- Schikler KN, Lane EE, Seitz K, Collins WM (1984) Solvent abuse associated with pulmonary abnormalities. *Adv Alcohol Subst Abuse* 3: 75-81.
- Schmauss C, Yaksh TL (1984) In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 228: 1-12.
- Schmidt CJ (1987) Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylene dioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 240: 1-7.
- Schneider B (2009) Substance use disorders and risk for completed suicide. *Arch Suicide Res* 13: 303-316.

- Schrock Smring K (2013) How the modern foodscape got us addicted to eating. Accidental gluttons. *Sci Am Mind* Nov/Dec: 31.
- Schuster CR, Pickens R (1988) AIDS and intravenous drug abuse. In: *Problems in Drug dependence* 1988. NIDA Research Monograph 90, pp. 1-13.
- Schwartz RH, Calihan M (1984) Nitrous oxide: a potentially lethal euphoriant inhalant. *Am Fam Physician* 30: 171-172.
- Seage GR 3rd, Mayer KH, Horsburgh CR Jr, Holmberg SD, Moon MW, Lamb GA (1992) The relation between nitrite inhalants, unprotected receptive anal intercourse, and the risk of human immunodeficiency virus infection. *Am J Epidemiol* 135: 1-11.
- Seallet AC (1991) Neurotoxicity of cannabis and THC: A review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol Biochem Behav* 40: 671-676.
- Seifert SM, Schaechter JL, Hershorin ER, Lipshultz SE (2011) Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 127: 511-528.
- Sengupta T, Vinayagam J, Nagashayana N, Gowda B, Jaisankar P, Mohanakumar KP (2011) Antiparkinsonian effects of aqueous methanolic extract of *Hyoscyamus niger* seeds result from its monoamine oxidase inhibitory and hydroxyl radical scavenging potency. *Neurochem Res* 36: 177-186.
- Sharma S, Hryhorczuk C, Fulton S (2012) Progressive-ratio responding for palatable high-fat and high-sugar food in mice. *J Vis Exp* May 3 (63): e3754.
- Sharp CW, Stillman RC (1980) Blush not with nitrites. *Ann Intern Med* 92: 700-701.
- Sharpe LG, Jaffe JH (1990) Ibogaine fails to reduce naloxone-precipitated withdrawal in the morphine-dependent rat. *Neuroreport* 1: 17-19.
- Shepherd RT (1989) Mechanism of sudden death associated with volatile substance abuse. *Hum Toxicol* 8: 287-291.
- Sherwood N, Kerr JS, Hindmarch I (1992) Psychomotor performance in smokers following single and repeated doses of nicotine gum. *Psychopharmacology* 108: 432-436.
- Shim I, Javaid IJ, Wirtshafter D, Jang SY, Shin KH, Lee HJ, Chung YC, Chun BG (2001) Nicotine-induced behavioural sensitization is associated with extracellular dopamine release and expression of c-fos in the striatum and nucleus accumbens of the rats. *Behav Brain Res* 121: 137-147.
- Shim I, Kim HT, Kim YH, Chun BG, Hahm DH, Lee EH, Kim SE, Lee HJ (2002) Role of nitric oxide synthase inhibitors and NMDA receptor antagonist in nicotine-induced behavioral sensitization in the rat. *Eur J Pharmacol* 443: 119-124.
- Shiono PH, Klebanoff MA, Nugent RP, Cotch MF, Wilkins DE, Rollins DE (1995) The impact of cocaine and marijuana use and low birthweight and preterm birth: A multicenter study. *Am J Obst Gynecol* 172: 19-27.
- Simring Schrock K (2013) How the modern foodscape got us addicted: Accidental gluttons. *Sci Am Mind* 24 (5) (November/December, Special Issue): 31-33.
- Siegel E, Wason S (1990) Sudden death caused by inhalation of butane and propane. *N Engl J Med* 323: 1638.
- Siegel RK (1986) MDMA: Medical use and intoxication. *J Psychoactive Drugs* 18: 349-353.
- Siegel S (1975) Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *J Comp Physiol Psychol* 89: 489-506.
- Siegel S, Hinson RE, Krank MD, McCully J (1982) Heroin "overdose" death: contribution of drug-associated environmental cues. *Science* 216: 436-437.
- Silverman PB, Bonate PL (1997) Role of conditioned stimuli in addiction. In: *Drug Addiction and Treatment: Nexus of Neuroscience and Behavior*. Johnson BA, Roache JD (eds.), Lippincott-Reven Press, Philadelphia, pp. 115-133.
- Simon EJ (1981) Opiate receptors and endorphins: Possible relevance to narcotic addiction. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1: 13-31.
- Skakkebaek NE, Philip J, Rafelsen OJ (1968) LSD in mice: Abnormalities in meiotic chromosomes. *Science* 160: 1246-1248.
- Smith D (1998) Review of the American Medical Association Council on Scientific Affairs Report on medical marijuana. *J Psychoactive Drugs* 30: 127-136.



- Smith DE, Wesson DR (1983) Benzodiazepine dependency syndromes. *J Psychoactive Drugs* 15: 85-96.
- Smith GM, Beecher HK (1959) Amphetamine sulphate and athletic performance. *JAMA* 170: 542.
- Smith GM, Beecher HK (1960) Amphetamine, secobarbital and athletic performance: 2. Subjective evaluations of performance, mood states and physical states. *JAMA* 172: 1502-1514.
- Smith JM, Misiak H (1976) Critical flicker frequency (CFF) and psychotropic drugs in normal human subjects-a review. *Psychopharmacology* 47: 175-182.
- Snyder SH (1977) Opiate receptors and internal opiates. *Sci Am* 236: 44-56.
- Snyder SH (1981) Adenosine receptors and the actions of methylxantines. *Trends Neurosci* 4: 242-244.
- Snyder SH (1984) Adenosine as a mediator of the behavioral effect of caffeine. In: *Caffeine: Perspectives from Recent Research*, Dewis PB (ed.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 129-141.
- Sobel J, Espinas OE, Friedman SA (1971) Carotid artery obstruction following LSD capsule ingestion. *Arch Intern Med* 127: 290-291.
- Soderberg LS (1998) Immunomodulation by nitrate inhalants may predispose abusers to AIDS and Kaposi's sarcoma. *J Neuroimmunol* 83: 157-161.
- Soderberg LS, Barnett JB (1991) Exposure to inhaled isobutyl nitrate reduces T cell blastogenesis and antibody responsiveness. *Fundam Appl Toxicol* 17: 821-824.
- Soyka M, Scholtz CG (1997) Propofol dependency. *Addiction* 92: 1369-1370.
- Soyka M (2013) Update alcohol dependence. Unimed Verlag, Berlin.
- Soyka M (2014) Nalmefene for the treatment of alcohol dependence: A current update. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 675-684.
- Spencer JD, Raasch FO, Trefny FA (1976) Halothane abuse in hospital personnel. *JAMA* 235: 1034-1035.
- Spencer PS, Schaumburg HH (1975) Experimental neuropathy produced by 2,5-hexanedione--a major metabolite of the neurotoxic industrial solvent methyl n-butyl ketone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:771-775.
- Spindel ER, Wurtman RJ (1984) The neuroendocrine effects of caffeine in rat and man. In: *Caffeine: Perspectives from Recent Research*, Dewis PB (ed.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 119-128.
- Squires RF, Braestrup C (1977) Benzodiazepine receptors in the brain. *Nature* 266: 732-734.
- Stahl SM (1998) How psychiatrists can build new therapies for impotence. *J Clin Psychiatry* 59: 47-48.
- Stahl SM (2008) *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 3rd edition. Cambridge University Press, New York, NY.
- Stein DB (2002) Ritalin Çözüm Değil (çeviren: Ali Ercivan). Kitap Matbaacılık (Kurallı dışı yayıncılık), İstanbul.
- Stepney R (1982) Human smoking behavior and the development of dependence on tobacco smoking. *Pharmacol Ther* 15: 181-206.
- Sternback LH (1973) Chemistry of the 1,4-benzodiazepines and some aspects of the structure-activity relationship. In: *The Benzodiazepines*. Garattini S, Mussini E, Randall LO (eds.), Raven Press, New York.
- Sternberg RJ, Kaufman JC, Pretz JE (2002) *The Creativity Conundrum: A Propulsion Model of Creative Contributions*. Psychology Press, New York.
- Stewart J, Badiani A (1993) Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behav Pharmacol* 4: 289-312.
- Stix G (2009) Turbocharging the brain. *Sci Am* 301 (October): 28-35.
- Stolerman IP, Fink R, Jarvik ME (1973) Acute and chronic tolerance to nicotine as measured by activity in rats. *Psychopharmacologia* 30: 329-342.
- Stolerman IP, Pratt JA, Garcha HS (1982) Further analysis of the nicotine cue in rats. In: *Drug Discrimination: Applications in CNS Pharmacology*. Colpaert FC, Slangen JL (eds.), Elsevier Biomedical, Amsterdam, pp. 203-210.
- Stolerman IP (1987) Psychopharmacology of nicotine: Stimulus effects and receptor mechanisms. In: *Handbook of Psychopharmacology: Volume 19, New Directions in Psychopharmacology*. Iverson LL, Iverson SD, Snyder SH (eds.), Plenum Press, New York, pp. 241-265.
- Stolerman I (1992) Drugs of abuse: Behavioral principles, methods and terms. *Trends Pharmacol Sci* 13: 170-176.

- Stone TW (1999) Actions of benzodiazepines and the benzodiazepine antagonist flumazenil may involve adenosine. *J Neurol Sci* 163:199-201.
- Strain EC, Mumford GK, Silverman K, Griffiths RR (1995) Caffeine dependence syndrome, evidence from case histories and experimental evaluation. *JAMA* 272: 1043-1048.
- Streicher HZ, Gabow PA, Moss AH, Kono D, Kaehny WD (1981) Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann Intern Med* 94:758-762.
- Striley CW, Khan SR (2014) Review of the energy drink literature from 2013: findings continue to support most risk from mixing with alcohol. *Curr Opin Psychiatry* 27: 263-268.
- Stripling JS, Ellinwood EH (1976) Cocaine: Physiological effects of acute and chronic administration. In: Cocaine: Chemical, Biological, Clinical, Social and Treatment Aspects. Mule SJ (ed.), CRC Pres, Boca Raton, pp. 165-186.
- Steyn K, de Wet T, Saloojee Y, Nel H, Yach D (2006) The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes: the Birth To Ten Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20: 90-99.
- Stone WL, Bailey B, Khraisha N (2014) The pathophysiology of smoking during pregnancy: a systems biology approach. *Front Biosci* 6: 318-328.
- Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1996) The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in Caucasian male twins: a multivariate genetic analysis. *J Subst Abuse* 8: 19-31.
- Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1997) Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *J Stud Alcohol* 58: 182-190.
- Swanson JM, Lerner M, Williams L (1995) More frequent diagnosis of attention deficit disorder. *N Engl J Med* 333: 944.
- Swift W, Hall W, Copeland J (2000) One year follow-up of cannabis dependence among long-term users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Depend* 59: 309-318.
- Syed IB (1976) The effects of caffeine. *J Am Pharm Assoc* 10: 568-572.
- Szabo B, Siemes S, Wallmichrath I (2002) Inhibition of GABAergic neurotransmission in the ventral tegmental area by cannabinoids. *Eur J Neurosci* 15: 2057-2061.
- Taher SM, Anderson RJ, McCartney R, Popovtzer MM, Schrier RW (1974) Renal tubular acidosis associated with toluene "sniffing". 290: 765-768.
- Takahashi RN, Singer C (1980) Effects of body weight levels on cannabis self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 13: 877-881.
- Tallman JF, Paul SM, Skolnick P, Gallager DW (1980) Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines. *Science* 207: 274-281.
- Tanda G, Pontieri F, Di Chiara G (1997) Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common  $\mu$ 1 opioid receptor mechanism. *Science* 276: 2048-2050.
- Tanda G, Munzar P, Goldberg SR (2001) Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient in marijuana in squirrel monkeys. *Nature Neurosci* 3: 1073-1074.
- Tarnopolsky MA (1994) Caffeine and endurance performance. *Sports Med* 18: 109-125.
- Tart CT, Crawford HJ (1970) Marijuana intoxication: Reported effects on sleep. *Psychophysiology* 7: 348.
- Tatum AL, Seevers MH (1931) Theories of drug addiction. *Physiol Rev* 11: 107-120.
- Taylor JD, Evans HL (1985) Effects of toluene inhalation on behavior and expired carbon dioxide in macaque monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 80: 487-495.
- Taylor JL, Tinklenberg JR (1987) Cognitive impairment and benzodiazepines. In: *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Meltzer HY (ed.), Raven Press, New York, pp. 1449-1454.
- Tenenbein M, deGroot W, Rajani KR (1984) Peripheral neuropathy following intentional inhalation of naphtha fumes. *Can Med Assoc J* 131: 1077-1079.
- Tenenbein M (1997) Leaded gasoline: the role of tetraethyl lead. *Hum Exp Toxicol* 16: 217-222.
- Tezcan A, Özçetin A, Özlü O, Çevreli B, Uzbay T (2015) Locomotor stimulation by acute propofol administration in rats: Role of the nitrenergic system. *Pharmacol Rep* (in press).
- Thomas MP, Monaghan DT, Morriset RA (1998) Evidence for a causative role of N-methyl-D-aspartate receptors in an in vitro model of alcohol with drawal hyperexcitability

- Thompson T, Schuster CR (1964) Morphine self-administration, food reinforced and avoidance behaviour in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia* 5: 87-94.
- Thorat SN, Barjavel MJ, Matwyshyn, Bhargava HN (1994) Comparative effects of NG-monomethyl-L-arginine and MK-801 on the abstinence syndrome in morphine-dependent mice. *Brain Res* 642: 153-159.
- Thorat SN, Bhargava HN (1994) Evidence for a bidirectional cross-tolerance between morphine and delta 9 tetrahydrocannabinol in mice. *Eur J Pharmacol* 260: 5-13.
- Thorsell A (2013) The  $\mu$ -opioid receptor and treatment response to naltrexone. 48: 402-408.
- Tikkanen J, Heinonen OP (1988) Cardiovascular malformations and organic solvent exposure during pregnancy in Finland. *Am J Ind Med* 14: 1-8.
- Torry JM (1976) A case of suicide with nitrazepam and alcohol. *Practitioner* 217: 648-649.
- Toutant C, Lippmann S (1979) Fetal solvent syndrome. *Lancet* i(8130): 1356.
- Trujillo KA, Akil H (1991) Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 251: 85-87.
- Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT (1995) The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 152: 332-340.
- Tseng LF (2001) Evidence for epsilon-opioid receptor-mediated beta-endorphin-induced analgesia. *Trends Pharmacol Sci* 22: 623-630.
- Ujváry I (1999). Nicotine and Other Insecticidal Alkaloids. In: Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor. Yamamoto I, Casida J (eds). Springer-Verlag, Tokyo, pp. 29-69.
- Ulus U, Uzbay İT, Karakaş S (2003) Farelerde nikotin ile indüklenmiş lokomotor duyarlılaşma üzerine L-NAME'in etkileri. *Bağımlılık Dergisi*, 4: 20-25.
- Ulus U, Uzbay İT, Kayir H, Alici T, Karakas S (2005) Evidence for the role of nitric oxide in nicotine-induced locomotor sensitization in mice. *Psychopharmacology* 178: 500-504.
- Unsalan N, Sağlam E, Kayir H, Uzbay IT (2008) Effects of olanzapine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Eur J Pharmacol* 579: 208-214.
- Uzbay IT (1981) Mezopotamya uygarlığında eczacılık mesleğine dair bir inceleme. *Eczacılık Bülteni*, 23:57-60.
- Uzbay IT, Üstel İ (1987) Gebelik, sigara, alkol ve ilaçlar. TEB Ankara Eczacı Odası Yayınları, Ankara.
- Uzbay IT (1992) Alkole Bağımlılık Gelişmesi ve Deneysel Alkol Yoksunluğu Sendromu Üzerinde Dopaminergik, Antidopaminergik ve Benzodiazepin Antagonisti İlaçların Etkisi. Doktora Tezi, T.C. Genelkurmay Başkanlığı, Cülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı, Ankara.
- Uzbay IT (1994) Flumazenil: Spesifik benzodiazepin reseptör antagonisti. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psiko-farmakoloji Dergisi* 2: 252-260.
- Uzbay IT, Akarsu ES, Kayaalp SO (1994) Effects of bromocriptine and haloperidol on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 49: 969-974.
- Uzbay IT, Akarsu ES, Kayaalp SO (1995) Effects of flumazenil (Ro 15-1788) on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Arzneim Forsch-Drug Res* 45: 120-124.
- Uzbay IT, Kayaalp SO (1995a) Heterogeneity of tolerance developed to effects of ethanol on rotarod and accelerated performances in rats. *Alcohol* 12: 593-595.
- Uzbay IT, Kayaalp SO (1995b) A modified liquid diet of chronic ethanol administration: Validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Res* 31: 37-42.
- Uzbay IT, Erden BF, Tapanyigit EE, Kayaalp SO (1997) Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci* 61: 2197-2209.
- Uzbay IT, Grewal JS, Wallis CJ, Dungan LF, Lal H (1998a) Nitric oxide synthase inhibition attenuates saccharin or ethanol reinforced responding in Long-Evans rats. *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 22: 1411-1423.
- Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyigit EE, Aynacioglu S, Akarsu ES (1998b) Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: Association with behavioral signs. *Drug Alcohol Depend* 53: 39-47.
- Uzbay IT, Wallis CJ (1999) Lack of tolerance to ethanol-induced motor impairment on accelerated performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 63: 607-611.



- Uzbay IT, Yeşilyurt Ö, Çelik T, Ergün H, Işimer A (2000a) Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behav Brain Res* 107: 153-159.
- Uzbay IT, Wallis CJ, Lal H, Forster MJ (2000b) Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice. *Behav Brain Res* 108: 57-61.
- Uzbay IT, Usanmaz SE, Akarsu ES (2000c) Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. *Neurochem Res* 25: 257-262.
- Uzbay IT (2001) L-NAME precipitates catatonia during ethanol withdrawal in rats. *Behav Brain Res* 119: 71-76.
- Uzbay IT, Oglesby MW (2001) Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 25: 43-52.
- Uzbay IT, Yüksel N (2002) Anksiyete tedavisinde venlafaksin: Farmakolojisi ve kullanım güvenliği, *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (Ek 1): 27-35.
- Uzbay IT, Yüksel N (2003) Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. In: *Psikofarmakoloji*, Yüksel N (ed.), Yenilenmiş 2. Baskı, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, s. 485-520.
- Uzbay IT, Çelik T, Aydın A, Kayır H, Tokgöz S, Bilgi C (2004) Effects of chronic ethanol administration and ethanol withdrawal on cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) levels in the rat brain. *Drug Alcohol Depend*, 74: 55-59.
- Uzbay IT (2004a) Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara.
- Uzbay IT (2004b) Psikotrop İlaç Etkileşimleri, Gebelik ve Emzirmede Psikotrop İlaç Kullanımı. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara.
- Uzbay IT, Yüksel N (2004) Antidepresanlar ve cinsel işlev bozuklukları. *Klinik Psikiyatri Ek 3*: 14-24.
- Uzbay IT (2005) Nöroplastite ve Depresyon, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara.
- Uzbay IT (2006) Madde bağımlılığı ve dopaminerjik sistem. *Türkiye Klinikleri, Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri (Alkol ve Madde Bağımlılığı Özel Sayısı)*, 1(47): 65-72.
- Uzbay T, Kayır H, Çelik T, Yüksel N (2006b) Acute and chronic tianeptine treatments attenuate ethanol withdrawal syndrome in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 30: 478-485.
- Uzbay IT, Kayır H, Coşkun İ, Öztürk N, Öztürk Y (2006b) Extract of *Hypericum perforatum* blocks nicotine-induced locomotor activity in mice. *Türk J Pharm Sci* 3: 31-39.
- Uzbay IT (2007) Nöropsikofarmakoloji. Rasyonel İlaç Kullanımı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, s. 148.
- Uzbay IT, Coşkun İ, Kayır H, Öztürk N, Öztürk Y (2007) Extract of *Hypericum perforatum* blocks caffeine-induced locomotor activity in mice. *Phytother Res* 21: 415-419.
- Uzbay IT (2008) Serotonergic antidepressants and ethanol withdrawal syndrome: A review. *Alcohol Alcohol* 43: 15-24.
- Uzbay IT, Kayır H, Göktalay G, Yildirim M (2008) Agmatine induces schizophrenia like-symptom in Wistar rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 18 (Suppl. 4): S399.
- Uzbay IT (2009) Alkoller. In: KAYAALP Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kayaalp, S.O. (ed.), 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, İferyal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, s. 739-750.
- Uzbay IT (2009a) Madde bağımlılığının tarihçesi, tanımı, genel bilgiler ve bağımlılık yapan maddeler. *MİSED (Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi)*, Aralık (21-22): 5-15.
- Uzbay IT (2009b) Madde bağımlılığının tedavisi. *MİSED (Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi)*, Aralık (21-22): 64-72.
- Uzbay IT (2009c) Madde bağımlılığı çalışmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri. *MİSED (Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi)*, Aralık (21-22): 49-63, 2009.
- Uzbay IT (2009d) Çocuk psikiyatrisinde rasyonel ilaç kullanımı. In: *Çocukluk Çağında Psikofarmakoloji*, Aysev, A., Gürkan, K. (eds.), Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, s. 29-67.
- Uzbay IT (2009e) Beyin nasıl bağımlı oluyor? *MİSED (Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi)*, Aralık (21-22): 34-48.
- Uzbay IT, Kayır H, Göktalay G, Yildirim M (2010) Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *J Psychopharmacol* 24: 923-929.
- Uzbay IT (2011) A New Approach to Etiopathogenesis of Depression: Neuroplasticity. NOVA Publishers, New York, USA.

- Uzbay TI (2012) Atypical antipsychotic drugs and ethanol withdrawal syndrome: A review. *Alcohol Alcohol* 47: 33-41.
- Uzbay T (2014) Nöropazarlama ve beyin ödül sistemi. *Pi Pazarlama ve İletişim Kültürü Dergisi - Nöropazarlama: Tüketici nasıl karar alır?* 13(47) Kış: 46-50.
- Uzun Ö, Cansever A, Basoğlu C, Özşahin A (2003) Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: A 2-year follow-up study in Turkey. *Drug Alcohol Depend* 70: 187-192.
- Valence G, D'astous A, Fortier L (1988) Compulsive buying: Conceptant measurement. *J Consum Policy* 11: 419-433.
- Valente JF, Anderson GL, Branson RD, Johnson DJ, Davis K, Porembka DT (1994) Disadvantages of prolonged propofol sedation in the critical care unit. *Crit Care Med* 22: 710-712.
- Valjent E, Maldonado R (2000) A behavioral model to reveal place preference to delta 9 tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology* 147: 436-438.
- Valverde O, Maldonado R, Valjent E, Zimmer AM, Zimmer A (2000) Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in preproenkephalin knock-out mice. *J Neurosci* 20: 9284-9289.
- van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A (2014) Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol* 28: 733-744.
- van den Brink W, Strang J, Gual A, Sørensen P, Jensen TJ, Mann K (2015) Safety and tolerability of as-needed nalmefene in the treatment of alcohol dependence: results from the Phase III clinical programme. *Expert Opin Drug Saf* (in press, doi:10.1517/14740338.2015.1011619).
- Van der Kooy D (1987) Place conditioning: A simple and effective method for assessing the motivational properties of drugs. In: *Methods of Assessing the Reinforcing Properties of Abused Drugs*. Bozarth MA (ed.), Springer-Verlag, New York, pp. 229-240.
- Vanderschuren LJMJ, Schmidt ED, De Vries TJ, Van Moorsel CAP, Tilders FJH, Schoffelmer ANM (1999) A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats. *J Neurosci* 19: 9579-9586.
- Vela G, Ruiz-Gayo M, Fuentes JA (1995) Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacology* 34: 665-668.
- Verbeeck RK (2008) Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 64: 1147-1161.
- Vereby K, Alrazi J, Jaffe JH (1988) The complications of "ecstasy" (MDMA). *JAMA* 259: 1649-1650.
- Verster JC, Aufrecht C, Alford C (2012) Energy drinks mixed with alcohol: misconceptions, myths, and facts. *Int J Gen Med* 5: 187-198.
- Vitiello MW, Woods SC (1975) Caffeine: Prefrential consumption by rats. *Pharmacol Biochem Behav* 3: 147-149.
- Vitiello B (2001) Psychopharmacology for young children: Clinical needs and research opportunities. *Pediatrics* 108: 983-989.
- Vitiello B (2007) Research in child and adolescent psychopharmacology: recent accomplishments and new challenges. *Psychopharmacology* 191: 5-13.
- Vogel G (1997) Cocaine wreaks subtle damage on developing brains. *Science* 287: 38-39.
- Vogel JR (1979) Objective measurement of human performance changes produced by anxiolytic drugs. In: *Anxiolytics*. Fielding S, Lal H (eds.), Mt. Kisco, New York, pp. 343-374.
- Vogel-Sprott M (1992) *Alcohol Tolerance and Social Drinking: Learning and the Consequences*. Guilford Press, New York.
- Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP (1992) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 49: 876-880.
- Vree TB, Henderson PT (1980) Pharmacokinetics of amphetamines: In vivo and in vitro studies of factors governing their elimination. In: *Amphetamines and Related Stimulants: Chemical, Biological, Clinical and Sociological Aspects*. Caldwell J (ed.), CRC Press, Boca Raton, pp. 47-68.
- Wadenberg ML, Ahlenius S (1991) Effects of raclopride and haloperidol on spontaneous motor activity and on conditioned avoidance behavior in rats. A comparison of potency, efficacy and time-course of

- action. *Arzneimitt Forsch – Drug Res* 41: 692-695.
- Walker BM, Valdez GR, McLaughlin JP, Bakalkin G (2012) Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. *Alcohol* 46: 359-370.
- Warburton DM (1992) Nicotine issues. *Psychopharmacology* 108: 393-396.
- Wason S, Gibler B, Hassan M (1986) Ventricular tachycardia associated with non-Freon aerosol propellants. *JAMA* 256: 78-80.
- Watson JM (1984) Solvent abuse and adolescents. *Practitioner* 228: 487-490.
- Way EL, Loh HH, Shen F (1969) Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 167: 1-8, 1969.
- Weil AT, Zinberg NE (1969) Acute effects of marijuana on speech. *Nature* 222: 434-437.
- Weissman MM, Myers JK (1980) Clinical depression in alcoholism. *Am J Psychiatr* 137: 372-373.
- Wenger JR, Tiffany TM, Bombardier C, Nicholls K, Woods SC (1981) Ethanol tolerance in the rat is learned. *Science* 213: 575-577.
- Wensing C, Bauer R, Unger S, Rohde G, Heinig R (2006) Simultaneous administration of vardenafil and alcohol does not result in a pharmacodynamic or pharmacokinetic interaction in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 44: 216-224.
- Wesnes K, Warburton DM (1983) Smoking, nicotine and human performance. *Pharmacol Ther* 21: 198-208.
- West R (1993) Beneficial effects of nicotine: Fact or fiction. *Addiction* 88: 589-590.
- Whitworth AD, Fischer F, Lesch OM, Nimmerichter A, Oberbauer H, Platz T, Potgieter A, Walter H, Fleischacker WW (1996) Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 347: 1438-1442.
- Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T (2001) Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med* 58: 649-655.
- Wikipedia internet sitesi ([en.wikipedia.org/wiki/](http://en.wikipedia.org/wiki/))
- Wiley JL, Huffman JW, Balster RL, Martin BR (1995) Pharmacological specificity of the discriminative stimulus effects of delta 9 tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 40: 81-86.
- Wiley JL, Golden KM, Ryan WJ, Balster RL, Razdan RK, Martin BR (1997) Evaluation of cannabimimetic discriminative stimulus effects of anandamide and methylated fluoranandamide in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 58: 1139-1143.
- Wiley JL (1999) Cannabis: discrimination of "internal bliss". *Pharmacol Biochem Behav* 64: 257-260.
- Wilkins-Haug I (1997) Teratogen update: toluene. *Teratology* 55: 145-151.
- Wilkins-Haug L, Gabow PA (1991) Toluene abuse during pregnancy: obstetric complications and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 7: 504-509.
- Willett W, Stampfer M, Manson J, Colditz G, Rosner BA, Speizer FE, Hennenkens CH (1996) Coffee consumption and coronary disease in women. A ten-year follow-up. *JAMA* 275: 458-462.
- Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P (2013) Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 8(3): e57987.
- Wilson J, Little HJ, CCK(B) (1998) antagonists protect against some aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 967-973.
- Wilson C, Canning P, Caravati EM (2010) The abuse potential of propofol. *Clin Toxicol* 48: 165-170.
- Winick CL, Collom WD (1971) Benzene and toluene fatalities. *J Occup Med* 13: 259-261.
- Winick C (1962) Maturig out of narcotic addiction. *Bull Narcotics* 14: 1-8.
- Winston R (2003) *The Human Mind and How to Make the Most of It*. BBC Publications, London (Çeviri: İnsan Beyni, çeviren: Gül Tonak, 1. Baskı, Say Yayınları, İstanbul).
- Wise RA, Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 94: 469-492.
- Wischhof L, Aho HE, Koch M (2012) DOI-induced deficits in prepulse inhibition in Wistar rats are reversed by mGlu2/3 receptor stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* 102:6-12.
- Wise RA (1998) Drug activation of reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 51: 13-22.
- Wodka RM, Jeong EW (1989) Cardiac effects of inhaled typewriter correction fluid. *Ann Intern Med* 110: 91-92.



- Woo TU (2014) Neurobiology of schizophrenia onset. *Curr Top Behav Neurosci* 16: 267-295.
- Wood DM, Ranschaert ER, Lal H (1989) Interoceptive stimuli produced by cocaine are blocked during diazepam withdrawal: blockade by diazepam and not haloperidol. *Drug Dev Res* 16: 269-276.
- Wood RW (1988) The acute toxicity of nitrite inhalants. *NIDA Res Monogr* 83: 28-38.
- Wood RW, Grubman J, Weiss B (1977) Nitrous oxide self-administration by the squirrel monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 202: 491-499.
- Wood RW, Coleman JB, Schuler R, Cox C (1984) Anticonvulsant and antipunishment effects of toluene. *J Pharmacol Exp Ther* 230: 407-412.
- Woolverton WL, Balster RL (1981) Behavioral and lethal effects of combinations of oral ethanol and inhaled 1,1,1-trichloroethane in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 59: 1-7.
- Worley CM, Valdez A, Schenk S (1994) Reinforcement of extinguished cocaine-taking by cocaine and caffeine. *Pharmacol Biochem Behav* 48: 217-221.
- Worrall BB, Phillips CD, Henderson KK (2005) Herbal energy drinks, phenylpropanoid compounds, and cerebral vasculopathy. *Neurology* 65: 1137-1138.
- Yamanouchi N, Okada S, Kodama K, Sakamoto T, Sekine H, Hirai S, Murakami A, Komatsu N, Sato T (1997) Effects of MRI abnormalities on WAIS-R performance in solvent abusers. *Acta Neurol Scand* 96: 34-39.
- Yamashita M, Matsuki A, Oyama T (1984) Illicit use of modern volatile anesthetics. *Can Anaesth Soc* 31: 76-79.
- Yanagita T, Takahashi S, Ishida K, Fumamoto H (1970) Voluntary inhalation of volatile anesthetics and organic solvents by monkeys. *Jpn J Clin Pharmacol* 1: 13-16.
- Yanagita T (1975) Some methodological problems in assessing dependence-producing properties of drugs in animals. *Psychopharmacol Rev* 27: 503-510.
- Yanagita T (1987) Prediction of drug abuse liability from animal studies. In: *Methods of Assessing the Reinforcing properties of Abused Drugs*. Bozarth MA (ed.), Springer-Verlag, New York, pp. 1-34.
- Yang XC, Reis DJ (1999) Agmatine selectively blocks the N-methyl-D-aspartate subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 544-549.
- Yılmaz İ, Yonguç NG, Tosun S, Kayir H, Uzbay T (2014) Audiogenic seizures potentiate hippocampal neuronal loss in ethanol-dependent rats. *J Neurol Sci* 42: 646-658.
- Yip SW, Potenza MN (2014) Treatment of gambling disorders. *Curr Treat Options Psychiatry* 1: 189-203.
- Young AM, Steigerwald E, Makhay M, Kapitsopoulos G (1991) Onset of tolerance to discriminative stimulus effects of morphine. *Pharmacol Biochem Behav* 39: 487-493.
- Yüncü Z, Kesebir S (2014) Compulsive buying scale: Validity, reliability and its psychometric characteristics in our society. *J Depend* 15: 142-149.
- Zack M, Vogel-Sprott M (1995) Behavioral tolerance and sensitization to alcohol in humans: The contribution of learning. *Exp Clin Psychopharmacol* 3: 396-401.
- Zacny JP, Slitzer ML, Brown PJ, Yingling JE, Griffiths RR (1987) Human cigarette smoking: Effects of puff and inhalation parameters on smoke exposure. *J Pharmacol Exp Ther* 240: 554-563.
- Zacny JP (1995) A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Exp Clin Psychopharmacol* 3: 432-466.
- Zacny JP, Hill J, Black M, Sadeghi P (1998) Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects on intravenous pentazocine and morphine in normal volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 286: 1197-1207.
- Zajack J (2001) Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 3): 35-43.
- Zarrindast MR, Farzin D (1996) Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 298: 1-6.
- Zeki S (2007) The neurobiology of love. *FEBS Lett* 581: 2575-2579.
- Zuckerman B, Frank DA (1994) Prenatal cocaine exposure: Nine years later. *J Pediatr* 124: 731-733.

# Dizin

1,3-dimetilamilamin, 302  
2-arachidonilgliserol, 213  
2-hidroksi-3-metil-naltrekson, 120  
2-hidroksi-3-metoksi-6-( $\beta$ )-naltreksol, 120  
2-Me-F-AN, 222  
2,5-dimetoksi-4-etilamfetamin (DOM), 272  
2,5-hekzan-dion, 317  
3-metilendioksietamfetamin (MDMA), 272  
3-metoksi-4,5-metilenedioksiamfetamin (MMDA), 120  
4-metil pirazol (fomepizol), 123  
5,5-dietil-barbiturik, 179  
6- $\beta$ -naltreksol, 119, 120  
6-hidroksidopamin (6-OHDA), 317  
 $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-soksazol asetik asit, 277

## A

A<sub>2A</sub> reseptör, 292,295  
abdominal kıvrınma, 343  
abruptio plasenta, 252  
ACTH, 102, 135  
Adenozin, 189, 292,293,295  
    deaminaz, 295  
    reseptörleri, 9, 24, 129, 185, 274, 382  
ADH2, 95  
ADH3, 95, 100  
Adolf von Baeyer, 179  
Adrenalin, 102, 156, 240  
Adrenolökodistrofi, 316  
adsız alkolikler, 62,  
aerosoller, 319, 309, 310, 311, 314  
afyon, 345, 362, 125,129  
    kapsülü, 125, 126  
    savaşı, 131

    şarabı, 130  
Agave shawii, 271  
Agresivite, 330  
Agresyon, 330, 200  
agrp, 377  
Ajitasyon, 338, 122  
Akamprosot, 118, 119  
Akineton, 277  
Akrolein, 176  
akselerod performans testi, 58  
aksiyon potansiyeli, 170, 240  
aktin myozin kenetlenmesi, 114  
akustik irkilme, 199, 279  
akut alkol zehirlenmesi, 101, 107, 108  
akut tolerans, 104, 243, 248  
Alamut kalesi, 207  
alanin amino transferaz (ALT), 121  
Albert Hofmann, 258  
ALDH2, 96  
aldehid dehidrojenaz (ALDH), 96  
alfa dalga aktivitesi, 223  
alışkanlık (habituation), 60, 64  
alışveriş bağımlılığı, 373, 378, 379, 380, 385  
alifatik asetatlar, 309  
alkalize kakao, 288  
alkol dehidrojenaz (ALD), 91, 95  
    yolağı, 26, 95  
alkol, 9, 17, 92, 104  
    bağımlılığı, 113  
    hepatiti, 107, 108  
    koması, 107, 108  
alkolik, 9, 96, 103, 113  
    kalp kası hastalığı, 113, 114  
    rabdomyopati, 114

- alkolizm, 10, 62, 93, 117  
 tip 1, 95, 111  
 tip 2, 111
- alprozalam, 180, 189, 190, 199
- Amanita muscaria, 277
- ambulator aktivite, 330, 338
- amfizem, 166, 167, 315
- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, 123, 169, 201, 303
- Aminofenazol, 108
- Amiodaron, 183
- Amfetamin, 14, 56, 160, 231  
 Psikozu, 244
- Amfizem, 166, 315
- Amigdala, 24, 34, 138
- Aminofilin, 183, 289
- Amnezi, 98, 201, 313
- Amobarbital, 179, 197
- amotivasyonel sendrom, 223
- Anadenanthera peregrina, 266
- analjezik, 29, 107, 137, 289
- anandamid, 216, 222
- anhedoni, 247
- anhidroz kafein, 298
- anksiyete, 8, 27, 78, 189, 242, 328  
 modeli, 165, 312
- Anodin, 308
- anoksik beyin hasarı, 318
- anoreksi, 47, 215, 56
- antidiüretik hormon, 101, 200
- antikonvulsan, 179, 189, 205, 209
- antitussif, 131, 138, 309
- apati, 223
- Apgar skoru, 199
- Apoptosis, 5
- Arabica, 286
- Aripiprazol, 253
- Aristo, 19, 20, 153
- artık etki (hangover), 183, 192
- Arthur Heffer, 272
- Arzu, 42, 383
- Asetaldehid, 95, 101
- Asetaminofen, 109, 179
- Asetilkolin  
 reseptörleri, 155, 161, 214, 274
- asetilkolinesteraz, 170
- asetil salisilik asid, 132
- aseton, 307, 319
- asfiksi, 314
- asker hastalığı, 132
- aspirin, 109, 132, 207
- astım, 205, 225, 231, 319
- aşerme, 65, 163, 171
- aşırı doz, 200
- ateroskleroz, 102, 166
- Atropa belladonna
- Aversif, 18, 60, 160, 334
- ayağa dikilme davranışı (rearing), 58
- ayahuaska, 267
- ayırt edici (diskriminatif) stimulus, 160, 193, 294
- B**
- β-endorfin, 136
- bağımlılık, 47, 60, 110, 215, 324, 384
- baklofen, 183, 384
- baldıranotu, 275
- Ban  
 otu, 205
- bangi, 205
- Banisteriopsis caapi, 267
- Barbital, 179, 182
- barbitürat, 179, 182  
 yoksunluk sendromu, 195
- barbitürik asid, 179
- bariatrik cerrahi, 375
- base, 239
- başını havaya kaldırma, 338
- bazal ganglionlar, 39, 41, 134, 213, 272
- bazuka, 239
- baz morfin, 341
- belli bir yere koşullama, 82
- benlik yitimi (depersonalizasyon), 140
- bennies, 230
- benzedrin, 232, 254
- benzen, 309, 315
- benzodiazepin, 180, 182  
 reseptörleri, 185, 293  
 ters (invers) agonistleri, 24, 189  
 yoksunluk sendromu, 196, 202
- benzokain, 234
- benztropin mesilat, 277
- beta dalga aktivitesi, 223
- beta endorfin, 293
- beyin esnekliği, 5, 70, 74
- beyin kannabinoid reseptörü, 213
- beyin sapı, 18, 30, 138, 188, 315
- Bhang, 205, 208
- Biperiden, 277



bipolar bozukluk, 164, 363  
 bitkisel sigara, 211  
 blow, 237  
 boğanotu, 275  
 bonzai, 226, 357, 370  
 bornapirin hidroklorür, 277  
 boru çiçeği, 276  
 BP987, 173, 253  
 Britanya sistemi, 146  
 Bromid, 179  
 Bromoklorodiflorometan, 307, 309  
 Bronkodilatör, 209, 225, 242  
 Bronşit, 166, 276, 318  
 Bufotenin, 265  
 Bulantı, 44, 101, 272, 313  
 Bullet, 311  
 Buprenorfin, 148  
 Bupropion, 149, 171, 241, 385  
 Buspiron, 173  
 Butalbital, 179  
 Butan, 309, 314  
 Butanon, 307  
 butil alkol, 309  
 butil nitrit, 307, 311  
 büyüme hormonu, 155

## C

c-AMP, 72, 137, 213, 222  
 c-Fos, 72  
 c-GMP, 29, 72, 106, 418  
 Camelia sinensis, 287  
 Cannabis, 203, 204, 205  
   erratica, 203  
   femina, 203  
   foliis digitalis, 203  
   indica, 203, 204  
   ruderalis, 204  
   sativa, 203  
 Cassina çayı, 288  
 Catha edulis, 231  
 CB1, 30, 171, 209, 222  
 CB2, 213  
 CFF, 245  
 Christmas vine, 263  
 Claviceps purpurea, 258  
 Climax, 311  
 Coapi, 267  
 Cohoba, 365

Coke, 237, 249  
 Coke-out, 249  
 Concerta, 255, 256  
 Conobibe, 262  
 Convolvulaceae, 264  
 Coquero, 237  
 Cosmos, 231  
 CP-47,497, 226  
 CP55,940, 213, 216, 221  
 CREB, 72  
 CT, 113, 316  
 CYP1A2, 290  
 CYP2E1, 96, 97, 108, 124  
 CYPC19, 182  
 CYT002-NicQb, 171

## Ç

Çakmak gazı, 309, 310, 311, 314  
 Çapraz bağımlılık, 2, 14, 48, 270  
 Çapraz duyarlılaşma, 59, 160, 255, 333  
 Çapraz tolerans, 2, 14, 142, 194, 215  
 Çavdar mahmuzu, 258  
 Çift yumurta ikizleri, 163  
 Çiğneme davranışı, 338, 343  
 Çikolata, 36, 173, 292, 374

## D

d-amfetamin, 89, 230, 281  
 Dagga, 205  
 Datura, 276, 404  
 Datura stramonium, 276  
 Davranışsal ekonomi, 89, 297  
 Davranışsal tolerans, 47, 53, 104, 105  
 Davranışsal veya agresif kontrolsüzlük, 200  
 Defekasyon, 341  
 dl-amfetamin, 230  
 Deksamfetamin, 230  
 Dekstroamfetamin, 230  
 Dekstropoksifen, 184  
 Delirium, 195, 277, 278, 298  
   tremens, 196, 277  
 delta reseptörler, 136  
 demaskülinizasyon, 199  
 depresyon, 70, 78, 243, 250,  
 desmetildiazepam, 183  
 detoksifikasyon, 117, 147, 202, 253,  
 diamorfin, 127  
 diasetilmorfin, 127, 132

diazepam, 181, 182, 183, 184  
 dietil asetilüre, 179  
 dietilen glikol, 176  
 dietil eter, 307, 308, 311  
 digoksin, 184  
 dihidro- $\beta$ -eritroidin, 343  
 dihidromirisetin, 123  
 dikey tel testi, 339, 340,  
 dikilme (rearing), 58, 338, 341  
 dikizcilik, 383  
 dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu  
 (DEHB), 60, 254  
 dikloretilen  
 diklorometan, 307  
 dimetiltriptamin (DMT), 264  
 dimethoxy-4-amylamphetamine (DOAM), 272  
 dinorfin, 25, 51, 136  
 diplopi, 313  
 disfori, 51, 136  
 dismenore, 205  
 disosiyatif anestezi, 278, 280, 281  
 dış çatırdaması, 338, 340, 341, 342  
 diürez, 101  
 diyabetik ketoasidoz, 315  
 diyare, 50, 101, 342  
 dizosilpin, 106  
 DNA, 145, 167  
 Doksapram, 108  
 Dolaşım yetmezliği, 318  
 DOM, 272, 282  
 Dopamin, 105, 118, 136, 156, 160  
 dopamin taşıyıcılar (DAT), 241  
 dopamin ve noradrenalin gerialım  
 inhibitörü (NDRI), 171  
 doping, 246, 291, 306, 365  
 dorsolateral prefrontal korteks, 374, 377  
 döngüsellik (circularity), 69  
 dronabinol, 209  
 DSM, 220, 374  
 duyarlılaşma (sensitisation), 58  
 duyuşal-motor kapılama, 279  
 dürtü, 361  
 dürtüsel, 41, 43, 60, 379, 384  
 dürtüsellik, 384, 385  
 düş balığı, 266  
 düş kırıklığı ve enerji azalması, 243,  
 düşük dansiteli lipoprotein (DDL), 102  
 düşük doğum ağırlığı, 167, 224, 320  
 düşük doz yoksunluk, 196

## E

e-sigara, 173, 174, 175  
 Ebers Papirüsleri, 276  
 EEG, 223, 295, 315, 378  
 Efedrin, 45, 230  
 Efedron, 231  
 eksenî etrafında dönme, 338  
 ekstazi, 1, 13, 65, 273, 280, 346  
 eksitator amino asid (EAA), 105  
 ekstrapiramidal motor sistem, 33, 244  
 el-göz koordinasyonu, 194, 199, 210  
 elektronik sigara, 154, 173  
 elemisin, 273  
 emosyonel instabilite, 111  
 empotans, 252  
 endokannabinoid sistem, 172  
 enerji içecekleri, 285, 297, 300  
 endojen opioid peptidler, 25, 136  
 endokannabinoidler, 213, 219  
 endorfinler, 42, 135  
 enfiye, 264, 265, 266  
 enfluran, 109  
 enkefalinler, 135, 136  
 ergin, 263  
 Ephedra vulgaris, 231  
 epileptik nöbet, 195, 202, 302, 338  
 epsilon reseptörler, 136  
 eroin, 54, 132, 140, 147  
 Erythroxylum coca, 231  
 esansiyel hipertansiyon, 100, 115, 167  
 Esnafı benkeçyan, 205  
 esnek talep, 89  
 esnek olmayan talep, 89  
 esneme, 50, 142, 338, 343  
 esrar, 30, 203, 227, 359  
     macunu, 205  
     tekkeleri, 205  
 eşleştirme yasası, 86, 87  
 etanol, 16, 25, 95, 337  
 eter, 109, 307, 312, 341  
 etil asetat, 307  
 etilen, 308, 309  
 etilenglikol, 93  
 EVT302, 173  
 ezberci eğitim, 6, 350, 366

## F

Fagositoz, 167  
 fantom ağrı, 138

feminizasyon, 103  
 fenazosin, 129  
 fenmetrazin, 244, 253  
 fenobarbital, 105, 179, 192, 202  
 fensiklidin, 58, 273, 278, 282  
 fentanil, 129, 144, 338  
 fertilite, 145, 167, 224  
 fetal, 103, 115, 199, 320  
   alkol sendromu, 103, 115, 199, 320  
   benzodiazepin sendromu, 199  
   malformasyon, 320  
   solvent sendromu, 320  
 fiziksel bağımlılık, 47, 63, 81, 259  
   modeli, 60, 63, 65, 66  
 fizostigmin, 160, 183  
 fizyolojik bağımlılık, 14, 64  
 flashback, 283  
 florlu hidrokarbonlar, 309, 314  
 flukonazol, 182  
 flumazenil, 24, 201, 390, 418  
 flunitrazepam, 189, 197  
 fluoksetin, 26, 122, 182  
 flurazepam, 180, 189, 191, 390  
 fMRI, 19, 362, 378  
 fokal (odaksal) ileti, 316  
 fomepizol, 123, 124  
 formaldehid, 123, 124, 176  
 formik asid, 123  
 formikasyon, 245  
 fortçuluk, 383  
 Frank Berger, 180  
 Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, 126, 127  
 Frottörizm, 383  
 Furazolidon, 109

## G

G-proteinleri, 72, 137  
 GABA-erjik, 35, 36  
 GABA reseptörü-BZ reseptörü-Cl<sup>-</sup>  
   iyonoforu, 186  
 Galenos, 130  
 gama glutamil transferaz (GGT), 121  
 GDNF, 123  
 geri tepme (rebound), 3  
 giderek artan oran (progressive ratio)  
   programı, 76  
 Ginseng, 302  
 girdi (input), 39  
 gliosis, 316

glukokortikoid, 79  
 glukuronolakton, 302  
 glutamat, 24, 52, 161, 326  
 gonore, 205  
 görüntüsel yeterlilik, 324  
 G proteinleri, 72, 137  
 gravel, 239  
 grelin, 377  
 griseofulvin, 109  
 guanetidin, 183  
 guarana, 288, 301, 302  
 güçlkle soluk alma, 343  
 güldüren gaz, 80, 308, 318  
 gündüzsefası, 263, 264, 270  
 güzel avrat otu, 275

## H

Halotan, 109, 307, 312, 319  
 Halüsinasyon, 260, 359  
 Halüsinojen, 257, 274, 282  
 harmala alkaloidleri, 267  
 harmalin, 267, 268  
 harmin, 267, 268  
 Harrison Narkotik Yasası, 132, 236  
 Hasan Sabbah, 207  
 hastalık modeli, 60, 61, 62, 65  
 haşhaş, 125, 207, 208, 209  
   yağı, 125, 208  
 Haşhaşın, 207  
 Haşşika, 130, 207  
 havayı koklama, 338  
 hayalet ağrı, 138  
 haz, 3, 42  
 haz arayışı, 42  
 Hebbian teori, 70  
 Hedonizm, 42  
 Heinrich Dreser, 132, 133  
 Heksametonyum, 343  
 Hemiparezi, 317  
 Heparin, 184  
 hepatik ensefalopati, 301  
 hepatit, 113, 145, 252, 282  
 heptoksdiiazinler, 180  
 herban, 275, 276  
 Herodot, 204  
 Heroin, 127, 128, 133  
 HIV, 145  
 hidrokarbon gazlar, 308  
 hiperaktivite, 232, 241, 254



hiperaljezi, 54  
 hiperglisemi, 102  
 hiperseksüalite, 384  
 hipofiz, 102, 104, 135, 136  
 hipnotik, 177, 181, 185, 190, 193, 198, 202  
 Hipokrat, 130  
 Hipoglisemi, 102, 108, 109, 114  
 Hipokampus, 25, 34, 40, 210  
 hipotalamohipofizier yolak, 240  
 hipotalamusun mamiller çekirdeği, 377  
 hipotermi, 105, 107, 184  
 hippi hareketi, 259, 260, 263  
 hippurik asit, 322  
 Historia Plantarum, 130  
 Hits, 260  
 Homeostaz, 45, 46, 47  
 horizontal aktivite, 330  
 Hul Gil, 129  
 Hyoscyamus niger, 275  
 Hyoskyamos, 276

**I**

Ilex paraguayensis, 288  
 Ilex vomiteria, 288  
 Iowa kumar testi, 380  
 IQ, 198  
 Islak köpek silkinmesi (wet dog shake), 338, 341, 342, 343

**İ**

İbn-i Sina, 130  
 İboga, 268, 269, 270  
   Alkaloidleri, 126, 267  
   Kökü, 268, 269  
   Türevleri, 268  
 İbogain, 268, 269, 270  
 İbogamin, 268  
 ibotenik asid, 277, 278  
 içki, 91, 92, 93  
 ikinci bir uyarı ile koşullama, 82  
 ilaç alışkanlığı, 64  
 ilaç kötüye kullanma, 1  
 ilaç özlemi, 83, 161  
 ilk geçiş eliminasyonu, 154  
 imipramin, 68  
 indometazin, 183  
 infantil spazm, 190  
 infertilite, 145, 167  
 infüzyon pompası, 67, 328

inhalasyon, 68, 154, 337  
 inme, 115, 242, 251, 282  
 insomnia, 190, 191, 251  
 intragasrik entübasyon, 334, 335, 336, 337  
 intragastrik uygulama, 67  
 intrakranial, 25, 35, 67  
 intranasal, 239, 243, 252  
 intraventriküler, 68, 343  
 ipomoea purpurea, 263  
 iritabilite, 146, 199, 338  
 irkilme refleksi, 165, 279  
 irkilme refleksinin ön uyarı aracılı  
   inhibisyonu, 279  
 İskit, 204  
 İstek  
 İstifçilik, 244, 384  
 işemede artış, 342  
 it üzümü, 275  
 ivermektin, 123  
 iyatrojenik, 202, 309, 314  
 izobutan, 307, 309, 314  
 izobutil nitrit, 307, 309, 311  
 izofluran, 307  
 izokalorik, 334, 335  
 izoniazid, 183, 184

**J**

Jamaika, 208, 226  
 Jeff, 231, 360  
 Jinekomasti, 103  
 John Henry Gaddum, 261  
 John W Huffman, 226  
 JWH-018, 226  
 JWH-073, 226  
 JWH-200, 226

**K**

K2, 226  
 Kafein, 285, 295  
   Bağımlılığı, 295, 296  
   içermeyen kahve  
   kendine uygulama, 296, 297  
   yoksunluk sendromu, 296  
 kafeinizm, 298  
 kain reaksiyonu, 252, 253  
 kalpte ritim bozukluğu, 349  
 kan-beyin engeli, 181, 212, 239, 290  
 kanefora, 286  
 kan etanol düzeyi, 108, 337

- kannabis, 208, 223, 225  
 demansı, 223  
 intoksikasyonu, 223, 225  
 kannabisikloheksanol, 226  
 kanser, 167, 225, 300  
 kanserojen, 145, 176, 225, 300  
 Kaposi sarkomu, 318  
 kara banotu, 275  
 karaciğerde ilk geçiş, 154, 211, 255, 290  
 kara kutu uyarısı, 304  
 karbamazepin, 183  
 karbon monoksit, 166  
 karbon tetraklorür, 307, 315, 316  
 kardiyak beriberi, 114  
 kardiyovasküler hastalıklar, 299, 303  
 karşı doz, 333  
 kas gevşetici, 189, 190  
 katatoni, 338, 339, 340  
 katekolamin, 23, 230, 294  
 katinon, 231, 237, 239, 340  
 K-delik, 280  
 kemik dansitesi, 300  
 kemirme, 244, 338  
 kendine ilaç verme  
   (drug self-administration), 66  
 kendine uygulama, 80, 81, 82, 83  
 kenevir bitkisi, 203, 204, 205  
 ketamin, 280, 281  
 ketiyapin, 122  
 ketokonazol, 182, 183, 184  
 keyif, 1, 2, 3  
 keyifsizlik geri tepmesi, 217  
 khat, 237  
   psikozisi, 237  
 kick, 311  
 kinin, 144, 277, 278  
 klorlu hidrokarbonlar, 309, 315  
 kokaetilen, 239  
 kokain aşısı, 253  
 kompulsif istifçilik, 244  
 konjestif kalp yetmezliği, 114, 316  
 kloralhidrat, 109, 179, 193, 206  
 kloramfenikol, 109  
 kloroform, 109, 307, 309, 312, 319,  
 klorpromazin, 68, 105, 108, 248, 298  
 klorpropamid, 96, 109  
 klozapin, 122  
 krak, 180, 238, 239, 247, 251  
 kırılma noktası, 76, 81  
 kristal, 127, 230, 234, 278  
 kırmızı fasulye, 271, 272  
 kısa süreli bellek, 192, 210, 226  
 kıvrınma (writhing), 341, 342  
 klasik koşullandırma, 53  
 klonazepam, 180, 183,  
 kloralhidrat, 109, 179, 193, 206  
 klorazepat, 180, 189, 200  
 klordiazepoksid, 180, 183, 189, 193, 201  
 klorodiflorometan, 307, 309, 314  
 kloroform, 109, 307, 309, 312, 319  
 klorpromazin, 68, 105, 108, 122  
 kodein, 127, 134, 138, 143  
 kognitif fonksiyonlar, 157, 159, 161  
 koka, 230, 231, 232, 233  
 kokain, 237, 238, 247, 296,  
   hidroklorür, 237, 238, 247  
   kendine uygulama, 296,  
 kola (ağacı), 288  
 kola yemişi, 288, 289, 302  
 kolinerjik reseptörler, 155  
 kollaps, 252, 314, 318  
 komorbidite, 164  
 kompulsif, 378, 383  
   çoklu partner, 383  
   satın alma davranışı, 378  
 konjenital serebellar ataksi, 320  
 konstipasyon, 50, 131, 139, 142  
 kontrolü yitirme davranışı, 111  
 konvulsiyon, 116, 117, 144, 242  
 kor pulmonare, 315  
 korpus kallozum, 18, 19, 362  
 korku koşullaması, 168  
 koroner vazospazm, 303  
 Korsakoff, 113, 210  
 Korteks, 40, 41, 213  
 Kortikosteroid, 102, 293  
 koşullandırıcı uyarı, 53  
 koşullanmamış uyarı, 53  
 koşullanmamış yanıt, 53  
 koşullanmış yanıt, 53, 59, 160  
 koşullanmış telafi edici yanıtlar, 53, 54, 55  
 koşullu ilaç toleransı, 54  
 kotenin, 155  
 kristal, 127, 230, 234, 238, 278  
 kritik yanıp-sönme frekansı, 245  
 ksilen, 307, 309, 312, 314  
 kraniyofasiyal anomalite, 320  
 kronik alkol zehirlenmesi, 109, 110

kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 166, 167  
 kusma merkezi, 138, 156  
 kötüye kullanma, 2, 5, 6, 7  
 kötüye kullanma potansiyeli, 75  
 kronik tolerans, 104, 249  
 ksilen, 307, 309, 312, 314  
 kumar bağımlılığı, 373, 379, 380, 381, 384  
 kurbağa yalama çılgınlığı, 266  
 kurşun tetracil, 316  
 kuyruk sertliği, 338, 340  
 kürar, 155, 156

## L

L-alfa-asetilmetadol (LAAM), 135  
 L-karnitin, 302  
 Laudanum, 62, 131, 362  
 LD<sub>50</sub> değeri, 252, 297  
 L-DOPA, 184  
 Leo Sternback, 180  
 Leonhart Fuchs, 203  
 Lephophora williamsii, 270, 271  
 leptin, 377  
 Letarji, 185, 251, 318, 319  
 levoamfetamin (l-amfetamin), 230  
 levodopa, 183, 184  
 levonantradol, 209  
 levorfanol, 129  
 leydi (lady), 237  
 libido kaybı, 251  
 limbik sistem, 19, 20, 381  
 liserjik asid amid (LSA), 263  
 liserjik asid dietil amid (LSD), 257, 263  
 lityum, 184  
 locker room, 311  
 lokal anestezi, 240, 247, 250  
 lokomotor, 330, 331, 332  
     aktivite, 159, 294, 330, 331, 332  
     hiperaktivite, 331, 338, 339  
     stimülasyon, 160, 312  
 lorazepam, 184, 189, 190  
 lö-enkefalin, 136  
 LSD, 257, 258, 259, 260  
 lüteinleyici hormon, 102, 224

## M

Mace, 273  
 madde arayışı davranışı, 48, 64, 65, 251, 324  
 madde bağımlılığı, 62, 321, 376  
     ölçütleri, 62, 321, 376

madde kötüye kullanma, 62  
     ölçütleri, 62  
 madde kullanımının tercih edilmesi, 85  
 ma huang, 231  
 malformasyonlu doğum, 183, 198  
 malformasyonlu doğum, 183, 198  
 malonik asid, 178, 179  
 malonilüre, 179  
 Mandragora officinarum, 274  
 Mandrake kökü, 274  
 MAO-A, 173  
 MAO-B, 173  
 MAO inhibitörü, 109, 248, 268  
 Mariani Şarabı, 235, 236, 362  
 Marihuana, 208, 209, 211, 222, 225  
 Maté, 288  
 Materia Medica, 130  
 MDA, 270, 273  
 MDMA, 272  
 medial preoptik alan, 381  
 medulla, 102, 136, 291  
 mefenzin, 180  
 megaloblastik anemi, 318  
 mekamilamin, 155, 158, 160  
 mekanik ağrı, 138  
 mekonium, 130  
 Meksika mantarları, 262  
 Melek tozu, 278  
 mental gerilik (mental retardasyon), 199  
 mepakrin, 109  
 meperidin, 129, 135  
 meprobamat, 109, 180  
 mercan fasulyesi, 272  
 Meryemana diken, 302  
 Meskala, 271, 272  
     alkollü ekstrezi, 271  
     butonları, 271  
     fasulyesi, 271, 272  
     içeceği, 288  
 meskalin, 270  
 met, 136, 230  
 met-enkefalin, 136  
 methemoglobinemi, 318, 319  
 metabolik asidoz, 315  
 metadon, 129, 135, 147, 148  
 metakolon, 109  
 metamfetamin, 230, 231  
 metan, 308, 309  
 metanol, 93, 123



metil alkol, 94, 123  
 metilendiamin, 289  
 metilen mavisi, 318  
 metiletil keton, 307  
 metilfenidat, 254, 255, 256  
 metilizobutylketon, 307  
 metilkasantin, 285, 286, 289, 291, 295  
   intoksikasyonu, 297  
 metil-n-butylketon, 307  
 metkatinon, 231, 239, 240  
 metoheksital, 179  
 metronidazol, 109  
 mezolimbik  
   dopamin sistemi, 43, 79, 83  
   dopaminerjik yolak, 27, 32, 240  
   yolak, 34, 36, 381  
 mGluR5, 188  
 midazolam, 183, 189, 190, 201  
 mikrosefali, 103, 320  
 mikrozomal etanol oksidleyici sistem  
   (MEOS), 96  
 Milk thistle, 302  
 Miltown, 180  
 Miraa, 231  
 Miristin, 273  
 Mirtazepin, 185  
 Modanafil, 246, 253  
 Moklobemid, 109, 122, 173, 183  
 momoamin taşıyıcılar, 241, 247  
 monoasetil morfin, 134  
 mono etilenglikol, 93  
 morfin, 341, 342  
   diasetat, 132  
   sülfat, 341  
 pelletleri, 341  
   yoksunluk sendromu, 341, 342  
 Morpheus, 126  
 Morphem, 126  
 motivasyon sistemi, 43  
 motor koordinasyon, 184, 194, 201, 245  
 motor korteks  
 motor performans, 105, 159, 192, 193  
 motor sistem, 33, 41, 244  
 mu reseptörler, 136, 137, 141  
 multiple skleroz, 190  
 muscimol, 278  
 muskarin, 155, 157, 278  
 muskarinik reseptörler, 155, 278  
 mutluluk hormonu, 25, 26,

myoglobinüri, 114  
 Myristica fragrans, 273

## N

n-butan, 307  
 n-hekzan, 316, 317  
 nabilon, 209  
 NADPH, 96  
 Nafta, 307, 309, 319  
 Naftailindiol, 208, 212  
 Naftalen, 307, 309  
 Naftalin, 309, 319  
   toplari, 319  
 naftoil pirol, 226  
 nalmefen, 120, 121  
 nalokson, 25, 49, 135, 137  
 nalorfin, 129, 137  
 naltrekson, 119, 120, 121, 255  
 narkolepsi, 232  
 narkotik analjezikler, 107, 125, 183  
 n-asetil sistein, 254  
 neft, 317  
 negatif pekiştirici, 16, 17, 18  
 nekrofil, 383  
 Nesbitt paradoksu, 158  
 Neonatal depresyon, 320  
 Nevralji, 104, 205, 317  
 NGB2904, 173, 253  
 NIAAA, 112  
 Nicotiana rustica, 151  
 Nicotiana tabacum, 151  
 NicYAX, 171  
 nigrostriatal dopaminerjik yolak, 240  
 nikotianin, 152  
   aşılari, 151, 154, 160, 163, 165  
   bağımlılığı, 151, 160, 163, 168, 169  
   bağımlılığının tedavisi, 154, 168, 169  
   bolus teorisi, 161  
   cikleti, 159, 164, 169, 170  
   infüzyonu, 157, 342  
   kendine uygulama, 160, 161  
   tartarat, 342  
   yerine koyma tedavisi, 169, 170, 173  
   yoksunluk sendromu, 157, 158, 163, 342  
 nikotin-1-N-oksit, 155  
 nikotinamid adenin dinükleotid (NAD),  
   94, 95  
 nikotinik, 161, 162, 170, 171,  
   alfa4-beta2 reseptörler, 161, 162, 170, 171

alfa 7 reseptörler, 161  
 parsiyel agonistler, 170, 171, 188, 253  
 reseptörler, 155, 156, 157, 161, 162  
 tam agonist, 170  
 nistagmus, 98, 99, 313  
 nitrazepam, 180, 189, 191  
 nitrofurantoin, 109  
 nitroz oksid, 308, 318, 320  
 N-asetil aspartat, 118  
 N-metil-D-aspartat (NMDA), 279, 280, 281  
 reseptörleri, 279, 280, 281  
 noel sarmaşığı, 263  
 noradrenalin, 27, 248, 270, 381  
 nordazepam, 183, 192  
 nose candy, 237  
 novokain, 240  
 nöropati, 316, 317, 318  
 nöropeptid, 30, 377, 381  
 nöroetik  
 nörogenesis, 5  
 nöroplastisite, 70, 71  
 nutmeg, 273, 274  
 nükleus akumbens, 34, 155, 189, 326  
 nüks (relaps), 253

## O

Oksazepam, 118, 183, 189, 199  
 Oksitosin, 102, 381, 382  
 Olanzapin, 122, 253  
 Ololiuqui, 263, 264  
 Omeprazol, 182, 183, 184  
 opioid reseptörleri, 25, 135, 143, 218  
 opiyat kendine verme davranışı, 143  
 opiyatlar, 125, 133, 138, 141  
 opiyatlara tolerans gelişimi, 141  
 opiyat yoksunluk sendromu, 142, 143  
 opiyum, 125, 129, 131  
 ekstresi, 61, 236, 271, 278  
 tentürü, 131  
 operant koşullanma, 55  
 optik atrofi, 316  
 optik sinir atrofisi, 318  
 optik izomer, 230  
 orbitofrontal korteks, 374, 377, 380  
 orfenadin, 277  
 ototoksin, 63, 64

## Ö

ödül koşullaması, 168

ödül sistemi, 23, 32, 161, 219  
 öfke reaksiyonu, 200  
 öfori, 268, 280, 318  
 öldürücü aplastik anemi, 315  
 öngörüsül yeterlilik, 324  
 özlem (craving), 14  
 özendiricilik, 75

## P

Paneolis, 262  
 Paracelsus, 130  
 Paradiklorobenzen, 307, 309, 319  
 Parafili, 383  
 Paraguay çayı, 302  
 paraheksil, 209  
 paraksantin, 290  
 paraldehid, 108, 109, 193  
 paranoid düşünceler, 223, 245, 251  
 paranoid şizofreni, 244, 247  
 parestezi, 114, 302, 316  
 Parkinson, 228, 277, 317  
 paroksimal galeyen (öfke krizi), 200  
 pars retikülata, 213  
 pasif bağımlı kişilik yapısı, 111  
 patellar refleksi, 156  
 Paullinia cupana, 301, 302  
 Pavlov, 53  
 Paullaina cupana, 288  
 PCP, 278, 281, 283  
 Pedofili, 383  
 Pegannum harmala, 267  
 Pekiştirici, 2, 56  
 Pekiştirici, 2, 16, 43, 69  
 Pellegra, 113, 114  
 pellet implantasyonu, 341  
 pençe yalama testi, 54  
 pentan, 307, 309  
 pentazosin, 129, 137, 140  
 pentilentetrazol, 108, 165, 327  
 pentobarbital, 76, 80, 160  
 periferik nöropati, 316, 317, 318  
 periferik nörit, 114  
 PET, 119, 163, 316, 362, 378  
 Peyote, 270, 271, 272  
 Pierre Jean Robiquet, 127  
 pilor spazmı, 101  
 Pinde, 267  
 piruvat/laktat oranı, 95  
 pitozis, 221, 341, 343

pKa, 133,153, 238  
 polisinaptik refleks, 190  
 POMK, 377  
 poporo, 233  
 postsinaptik membran, 21, 22, 23, 52  
 pozisyonel nistagmus, 99  
 pozitif kontrol, 331  
 pozitif pekiştirici, 32, 66, 85, 328  
   modeli, 61, 66, 68  
   paradoksu, 68  
 pozitron emisyon tomografi (PET),  
   119, 316, 362, 378  
 prazepam, 180  
 preeklampsi, 320  
 prefrontal korteks, 37, 162, 374, 379  
 Prefrontal korteks, 34, 162, 246, 362  
 presinaptik uç, 21, 187, 241, 292  
 pridoksin, 113  
 pro-dinorfin, 136  
 pro-enkefalin, 136  
 pro-opiomelanokortin, 136  
 prokain, 234, 240  
 prokarbazin, 109  
 prolaktin, 102, 155, 240  
 propan, 307, 309, 314  
 propofol, 194  
 propoksifen, 129, 143  
 propranolol, 118, 183  
 prosilidin, 277  
 Prozac, 26  
 Psikedelik, 257, 272, 359  
 psikedelik grafik sanatlar, 359  
 psikotik atak, 245, 283, 303  
 psikoz, 164, 244  
 psikolojik bağımlılık, 363  
 psikolojik yaklaşım teorisi, 161  
 psikomotor stimulan, 230, 242, 250, 253  
 psikostimulan, 23, 44, 233, 296, 329  
 psikotomimetik, 136, 257, 282  
 psilosibe, 262, 270  
   mexicana, 262  
 psilosibin, 262, 359  
 psilosin, 262, 263  
 postür bozukluğu, 221, 338  
 prolaktin, 102, 155, 240  
 pulmoner hipertansiyon, 315  
 punding, 244

## Q

Quadripleji, 316

## R

R-metanandamid, 216  
 Rafe  
   nükleusu, 26, 157  
   sistemi, 157  
 Rebound, 190, 195, 250  
 REM, 139, 157, 190  
 RGH, 188, 173, 253  
 Renal yetmezlik, 124, 316  
 Replasman, 154, 169  
 Reseptör, 71, 136, 187, 274, 382  
 retiküler aktive edici sistem, 156  
 reseptör upregülasyonu, 106, 162, 277  
 rifampisin, 182, 183, 185  
 rimonabant, 31, 172  
 rinore, 342  
 risperidon, 122, 165, 386  
 ritalin, 231, 246  
 Rivea corymbosa  
 Ro 5-0690  
 Ro 15-1788  
 Robusta, 263  
 Rock, 144, 306, 360  
 Rohipnol, 197  
 rotarod performans testi, 58  
 rotenon, 317  
 Roxanne, 239  
 Rushes, 243, 348

## S

sabit kan düzeyi teorisi, 161  
 sabun ağacıgiller, 301  
 sağ beyin, 18, 361, 364  
 salbutamol, 319  
 salisilik asit, 132  
 salivasyon, 176  
 salyada belirgin artışı, 342  
 Saphora secundiflora, 271  
 Sapindaceae, 301  
 sarı kantaron, 122  
 sarılık, 250, 316  
 Sarpa salpa, 266  
 satın alma bağımlılığı, 378  
 SB277011A, 173, 253  
 seçenek yöntemi, 77  
 sedasyon, 46, 139, 194, 226, 312  
 sedatif, 177, 181, 190, 198, 202  
 sedatif-hipnotikler, 177, 190, 202



sedatif-hipnotik tipi yoksunluk, 196  
 sefalosporinler, 109  
 sekobarbital, 179, 192, 200  
 seks bağımlılığı, 381  
 seksüel mazoşizm, 383  
 seksüel sadizm, 383  
 selejilin, 173  
 seminal ejakülasyon, 343  
 semptomimetik aminler, 230  
 sensorimotor gating, 279  
 senkop, 318  
 sentetik kannabinoidler, 216, 367, 396  
 serebellar, 315  
   ataksi, 316  
   fonksiyon testi, 99  
 serebral atrofi, 113  
 serotonin, 26, 214, 247, 270  
 serotonin taşıyıcılar (SERT), 241  
 sıçrama (jumping), 341  
 sıvı diyet tekniği, 68, 335  
 sigma reseptörler, 119, 136  
 sihirli mantarlar, 262, 263  
 siklofosfamid, 184  
 silia, 167  
 siklazosin, 129, 141  
 siklohekzan, 309  
 sildenafil, 148, 349, 409  
 simetidin, 183, 184  
 sinaps, 71, 157, 240, 281  
 sinek mantarı, 277  
 sineksil, 209  
 sinirden titreme sendromu  
   (tremolous syndrome), 116  
 sinnamon, 176  
 sinirlilik, 120, 164, 235, 295  
 sinyal transdüksiyon kaskadı, 137  
 siroz, 113, 116  
 sitalopram, 122, 182  
 sitizin, 170  
 sitokrom P-450, 155, 182, 194  
 Skinner kutusu, 56, 85, 138  
 Skopolamin, 257, 274, 281  
 Snow, 237  
 sodyum iyon kanalları, 240  
 sodyum valproat, 183  
 Solanaceae, 274  
 sol beyin, 18, 361  
 Solunum güçlüğü, 289, 314  
 solunum kolları, 298

solunum merkezi, 101, 138, 188  
 sosyal içici, 50, 61, 97  
 speed, 230  
 Spice, 226  
 spontan düşük, 168  
 SR-141716A, 31, 214, 221  
 Stereotipi, 122, 338  
 stereotipik aktivite, 338  
 stereopik hareketler, 58, 221, 242, 338  
 stres, 70, 79, 283, 321  
   hormonları, 79  
 STP, 272  
 Striatum, 106, 213, 326  
 Stropharia, 262  
 stroskobik etki, 283  
 stupor, 98, 318  
 substantia nigra, 113, 213, 240  
 suistimal, 2, 382  
 sürtünmecilik, 383

## Ş

şeytan elması, 276  
 şizofreni, 12, 71, 165, 245

## T

t-PA, 100  
 Tabernanthe iboga, 268, 269  
 Talamus, 18, 136, 315  
 talidomid faciası, 258  
 TA-NIC, 171  
 taranma, 58, 338, 341  
 taşiflaksi, 45  
 tat kaçınma koşullaması, 218  
 taurin, 301, 302, 305  
 tek yumurta ikizleri, 163  
 temazepam, 180, 189, 190  
 temporal dağılma, 210  
 teofilin, 183, 285, 294  
 teobromin, 285, 294, 297  
 terapötik indeks, 200  
 termoseptif ağrı, 138  
 ters (adverse) psikotik reaksiyon, 223  
 ters (reverse) tolerans, 332  
 testosteron, 102, 145, 224  
 teşhircilik, 383  
 teşvik edici duyarlılaşma, 83, 84  
 teşvik edicilik, 75, 81, 82  
 tetrahidrokannabinol, 51, 226  
 tezgah-üstü (over the counter), 232

THC, 208, 216, 281  
 Theobroma cacao, 287  
 Tırmalama, 343  
 Tiamin, 113, 114  
 Tianeptin, 71, 122  
 tiksinti verici/hoşa gitmeyen (aversif), 68  
 tilki üzümü, 275  
 Tiryak, 130  
 tiryakilik (addiction), 60, 64  
 tiyopental, 179  
 TNF $\alpha$ , 318  
 toksik psikoz, 313  
 tolbutamid, 96, 109  
 tolerans, 44, 104, 141, 193  
   akut, 45  
   çapraz, 45, 142, 194, 281  
   davranışsal, 47, 53, 105  
   farmakodinamik, 45  
   genel, 45  
   fizyolojik, 45, 46  
   hücrel, 45  
   metabolik, 45, 104  
   nonspesifik, 46  
   spesifik, 46, 47  
 ters, 215, 249  
 toluen, 309, 312, 315  
 Tonik Mariani, 236  
 total alkol yoksunluk sendromu skoru, 340  
 toot, 237, 238  
 tooting, 238  
 trakeobronşit, 318  
 trankilizan, 177  
 transdermal kontrollü salınım, 154  
 travestik fetişizm, 383  
 tremor, 31, 122, 196, 338  
 triazolam, 180, 190  
 trigeminal nevralji, 317  
 trikloroetan, 312  
 trikloroflorometan, 307  
 triortokrezil fosfat, 309  
 trisiklik antidepresanlar, 173, 182  
 tschat, 231  
 Turbina corymbosa, 263  
 Turnover, 25, 27, 335  
 Tutku, 3, 38  
 tutkunluk (addiction), 60, 62, 64  
 tükenme, 248  
 tümör nekrozis faktör alfa, 318  
 tütün, 149, 151, 152, 156, 166

## U

uçucu solvent, 307, 314, 321  
   tipi bağımlılık, 307, 310, 315  
 uçuş (freak out), 223  
 Uluslararası Olimpiyat Komitesi, 246, 292  
 Upregülasyon, 105, 162, 277  
 uyanç (arousal), 59, 156  
 uyanıklık, 156, 210, 293  
 uykuya dalma süresi, 190, 191  
 uzun süreli bellek, 18, 192

## Ü

Üre, 179  
 Ürinyasyon, 295  
 üzerlik otu, 267

## V

Vagotomi, 101  
 Varfarin, 109  
 Vareniklin, 170, 171  
 Vazopressin, 155, 381  
 Venlafaksin, 122  
 ventral tegmental alan (VTA), 34  
 Ventromedial, 213, 281  
 ventromedial striatum, 213  
 vertikal aktivite, 330  
 vezikül, 22, 71, 241  
 veziküler monoamin taşıyıcılar (VMAT), 241  
 Virola, 264, 265  
 viseral ağrı, 138  
 vitamin B12 eksikliği, 318  
 vücut ağırlığında azalma, 341

## W

Wernicke Korsakoff sendromu, 113  
 WIN, 55, 212-2, 213, 216, 219, 221

## X

X, 273, 298

## Y

Yage, 267  
 Yalanma, 58, 221, 338  
 yanıt verici koşullandırma, 53  
 yapısal yeterlilik, 324  
 yaratıcılık, 18, 140, 210, 360  
 yarık damak, 198, 320  
 yeme bağımlılığı, 375, 377

yeniden ateşleme (priming), 81  
yenidoğan, 103, 252, 299  
    hastalığı, 168  
    ölümleri, 168  
Yerba mate, 302  
yerine geçme (substitution), 89  
yeşil çay, 287  
yoksunluk krizi, 49, 118, 142, 320, 354  
yoksunluk sendromu, 2, 47, 116, 142  
yopo, 265

yupi drug, 273  
yüksek dansiteli lipoprotein (YDL), 96, 102  
yürüme bozukluğu, 338, 340

## Z

Zevk, 42, 69, 84, 250  
zevkten / keyiften çıldırma, 243  
zevk / keyif zirvesi, 243  
zevk patlaması, 243, 248  
ziprasidon, 122











# MADDE BAĞIMLILIĞI

**Tüm Boyutlarıyla Bağımlılık ve Bağımlılık Yapan Maddeler**



## Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay

1982 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. Gülhane Askeri Tıp Fakültesi (GATA) Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda 1992 yılında doktora eğitimini tamamladı. 1995 yılında doçent ünvanını aldı. 1997-1998 yıllarında TÜBİTAK ve Kuzey Teksas Üniversitesi bursları ile

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Kuzey Teksas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Merkezi, Farmakoloji Bölümü'nde ve 1999 yılında Cagliari Üniversitesi bursu ile İtalya'da, Cagliari Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Bölümü'nde araştırmacı öğretim üyesi olarak çalıştı. 2003 yılında profesör ünvanını aldı. 2003-2011 yılları arasında GATA Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı, 2011-2013 yılları arasında GATA Yüksek Bilim Konseyi üyesi olarak çalıştı. 2013 yılında kendi isteği ile Türk Silahlı Kuvvetleri'nden emekli oldu. Halen Üsküdar Üniversitesi'nde, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Başkanlığı ve Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM) müdürlüğü görevlerini yürütmektedir.

2003-2012 yılları arasında TÜBİTAK Ulakbim Türk Tıp Dizini Kurulu üyeliği ve 2004-2012 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Madde Bağımlılığı Tedavi Usulleri Bilim Komisyonu üyeliği görevlerini yürütmüştür. 2007 yılından buyana Türk Eczacıları Birliği, Eczacılık Akademisi Bilim Kurulu üyesidir.

Çalışmalarını deneysel nöropsikofarmakoloji alanında sürdüren Prof. Uzbay'ın bu alana özgül 8 adet Türkçe ve 1 adet İngilizce kitabı, 3'ü uluslararası 25'i ulusal 28 kitap bölümü ve SCI'da yer alan dergilerde 100'den fazla bilimsel makalesi yayınlanmıştır. Yayınlarına uluslararası düzeyde 2000'den fazla atıfta bulunulmuştur.

Roche Tıp Araştırma Ödülü (1994), Eczacılık Akademisi Bilim Ödülü (2005), Prof. Dr. Rasim Adasal Bilim Ödülü (2005) ve Popüler Bilim Ödülü (2007) sahibidir.

Şizofreni hastalığının oluşumu, tanısı ve tedavisine yönelik olarak ilaç adayı üç molekülün incelemeli patentini almıştır. Bu alandaki araştırmaları Türk Silahlı Kuvvetleri tarafından "Yeni Buluşlar Şerit Rozeti" ve "Karargah Üstün Hizmet Ödülü" ile taltif edilmiştir.

Prof. Uzbay ayrıca Alkol ve Madde Bağımlılığı'na yönelik önemli bilimsel çalışmalar ve yayınlar yapmıştır. Toplumu madde bağımlılığı konusunda bilinçlendirmek ve eğitmek amacıyla çeşitli okullarda ve sivil toplum örgütlerinin organize ettiği toplantılarda doğrudan topluma yönelik 200'den fazla gönüllü konferans vermiş, yazılar yayınlamıştır.

Prof. Dr. Tayfun Uzbay İngilizce bilmektedir, evlidir ve bir çocuk babasıdır.



[www.istanbultip.com.tr](http://www.istanbultip.com.tr)

9 786054 949335