

MADDE KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN PSİKOTİK BOZUKLUKTA ATİPİK ANTİPSİKOTİK TEDAVİSİ: BİR GÖZDEN GEÇİRME

Atypical Antipsychotic Treatment In Substance Induced Psychotic Disorder: A Review

Demet Dankı¹, Nesrin Dilbaz², Tuncer Okay³, Çağlar Açıköz³,
Işıl Bilgin Erdiç³, Şükran Telci¹

ÖZET

Psikoaktif madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olanlardaki psikiyatrik bozukluk görülme sıklığı bağımlılığı olmayanların psikiyatrik bozukluk sıklığından 2.7 kat daha fazladır. Psikoaktif madde kullanım bozukluğuna en az bir psikiyatrik bozukluk eşlik etme sıklığı %70-75 arasında değişmektedir. Psikiyatrik bozukluk ve madde kullanım bozukluğunun birlikteliği klinik olarak önemlidir çünkü birlikteliğin hastalığın süresini ve tedavinin gidişatını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Psikoaktif madde kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluğun tanı konma ve tedavi edilme sıklığı artmaktadır. Mezokortikolimbik dopaminerjik yolak ve nükleus akkumbens gibi limbik yapıların madde bağımlılığının gelişmesinde rol oynayan pozitif pekiştirici etkiyi ortaya çıkaran ortak nöronal devre olduğuna inanılmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçların ortak nöronal devreye etki göstermelerinin bulunması bu ilaçların madde bağımlılığında kullanılması yolunda araştırmalara yol açmıştır. Psikoaktif madde kullanımı sonucu gelişen psikotik bozukluğun tedavisinde atipik antipsikotiklerin bu özellikleri de göz önünde bulundurulmakla birlikte D2 reseptörüne seçici etki göstermeleri, kognitif fonksiyonlara olumlu etkileri, serotoninerjik ve noradrenerjik reseptörler üzerindeki etkinlikleri -dolayısıyla duyu durum üzerinde olumlu etkilerinin olması, madde arama davranışı mekanizmasında rolü olabileceği düşünülen 5 HT3 reseptörüne afinite göstermeleri madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk tedavisinde sıklıkla tercih edilmelerine neden olabilmektedir.

Bu gözden geçirme yazısında öncelikle madde kullanımına bağlı psikiyatrik bozukluklar, madde kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluğun patofizyolojisi ve kliniğinden bahsedilmesi sonrasında da literatürler ışığında madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik kullanımının tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Psikoaktif madde, psikotik bozukluk, atipik antipsikotik.

ABSTRACT

The risk of diagnosing a comorbid psychiatric disorder among people who abuse or are dependent on any substance is 2.7 times higher than the normal population. The prevalence of a comorbid psychiatric diagnosis varies between 70-75% in psychoactive substance use disorder. The detection of the psychiatric disorder coexisting with substance use disorder is clinically important due to the negative implications on prognosis, treatment approaches and outcome. The rates of diagnosing and treating psychoactive substance induced psychotic disorder are increasing. It is believed that, limbic structures like, mesocortical dopaminergic pathway and nucleus accumbens are the common neuronal pathways that may have a positive reinforcing effect in the development of substance dependence syndrome. The finding that atypical antipsychotics effect this common neuronal pathways resulted in research on use of these drugs in the treatment of substance dependency. In addition to considering these properties of atypical antipsychotics, other reasons for commonly preferring these drugs in substance induced psychotic disorder are, their selective effect on D2 receptors, positive effects on cognitive functions, their effects on serotonergic and noradrenergic receptors—therefore, their positive effects on mood—their affinity on 5 HT3 receptor which is implicated in substance seeking behavior.

This paper aims to review the psychiatric disorders related to substance addiction, the pathophysiology and the clinical features of substance induced psychotic disorder and to discuss the use of atypical antipsychotic medications as a new approach in the treatment of substance dependency through an extensive literature search.

Key Words: Psychoactive substance, psychotic disorder, atypical antipsychotic.

¹ Araş. Gör. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği

² Doç. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği

³ Uzm. Dr. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği

GİRİŞ

Bağımlılık yapan maddeler, Santral Sinir Sistemi (SSS)'nde önemli derecede uyarma veya depresyon oluşturan, algılama, duygu durum, mental durum, davranış ve motor fonksiyonlarda bozukluk yapan psikoaktif maddelerdir. Bu maddeler arasında alkol, amfetamin ve benzeri maddeler, kafein, kannabis, kokain, halusinojenler, liserjik asit dietilamid (LSD), inhalanlar, nikotin, opiyatlar, fensiklidin, sedatifler, hipnotikler, anksiyolitikler, anabolik steroidler, nitroz oksid ve henüz diğer kategorilere girmeyen reçeteli veya reçetesiz ilaçlar sayılabilir (1). Madde kullanımı çeşitli psikiyatrik hastalıklara yol açabilmekte, hastaların yaşam kalitesini daha da olumsuz etkileyebilmektedir. Meyer'in 1986'da madde kullanımı ve psikopatoloji arasında tanımladığı klinik durumlardan birisi de "Madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı sonucu gelişen psikiyatrik semptom veya bozukluklar" dır (2). Bunlardan birisi de madde kullanımına bağlı psikotik bozukluktur. Son yıllarda madde kullanımına bağlı psikotik bozuklukta atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklere göre daha sık kullanılmaktadır.

Bu gözden geçirme yazısında öncelikle madde kullanımına bağlı psikiyatrik bozukluklar, madde kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluğun patofizyolojisi ve kliniğinden bahsedilmesi sonrasında da madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik kullanımının literatür ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

I-Psikoaktif Madde Kullanımı ve Psikiyatrik Bozukluk Birlikteliği

Psikoaktif madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olan hastalardaki psikiyatrik bozukluğun görülme sıklığı bağımlılığı olmayan hastalarda psikiyatrik bozukluk görülme sıklığından 2.7 kat daha fazladır (3). ECA (the National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area) çalışmasında bireylerin %72'sinde madde kullanım bozukluğuna en az bir psikiyatrik bozukluk eşlik ettiği belirtilmiştir. Psikiyatrik bozukluk ve madde kullanım bozukluğunun birlikteliği klinik olarak önemlidir çünkü birlikteliğin, hastalığın süresini ve tedavinin gidişatını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Major depresif bozukluk, bipolar bozukluk, şizofreni, anksiyete bozukluğu ve antisosyal kişilik bozukluğu gibi belirli psikiyatrik bozukluklar ortak patogeneze teorisiye yol gösterir biçimde madde kullanım bozuklukları

ile ilişkilendirilirler.

Psikoaktif madde kullanımına bağlı gelişen psikiyatrik hastalıklarda klinisyen açısından en önemli sorunlardan birisi bu hastalıkların sınıflandırılmasında birincil-ikincil ayrımıdır. Birincil-ikincil sınıflandırması; psikiyatrik hastalığın temelindeki psikopatolojinin tanımlanması ve onun psikoaktif madde kullanım bozukluğu ile ilişkilendirilmesi amacıyla önerilmiştir (4). Bu sınıflandırma hem psikiyatrik hastalığın hem de psikoaktif madde kullanım bozukluğunun klinik görünümünün kronolojik sıralamasını yapmakla meydana gelmektedir. Bazı araştırmacılar psikoaktif madde kullanımının birincil ve esas patoloji olduğunu, diğer psikiyatrik bozukluklara yol açtığını ve bu durumun zamandizinden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (5). Bunun aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (6-8). Bu çalışmalara göre psikiyatrik bozukluk madde kullanım bozukluğuna ikincil gelişmekten ziyade madde kullanımını başlatan asıl etkidir. Birlikte görülebilen bu iki tür psikiyatrik rahatsızlığın birbirlerine yönelik etkileri çift yönlüdür. Bu da ikili tanı ya da çoklu tanı olarak adlandırılır. "Çoklu tanı" denmesinin sebebi psikoaktif madde kullanım bozukluğu ile birlikte olan psikiyatrik bozukluk tanısının genelde birden fazla olmasıdır.

Psikoaktif madde kullanımına bağlı psikiyatrik bozukluk ile birincil psikiyatrik bozukluk ayrımını yapmak ve doğru tanıyı koyabilmek bu tür hastaları değerlendirmekteki en zor konulardan birisidir (9). Psikotik semptomlar ile psikoaktif maddenin arttırdığı belirtiler tanısız belirsizliğe yol açabilirler. Self medikasyon nedeni ile kullanılan psikoaktif maddenin psikiyatrik belirtileri psikotik bir tablo izlenimi verebilmektedir. Bazı psikoaktif maddelerin kronik ve yoğun olarak kullanımı psikiyatrik bir hastalığa olan genetik yatkınlığı maskeleyebilir ya da psikoaktif maddenin yoksunluğu veya bu madde kullanımı sonucu oluşan zehirlenme psikotik bozukluğu taklit edebilir. Bu bağlamda psikoaktif maddeden yoksun kalma zamanının net tanı konulması açısından tanımlayıcı bir değişken olabileceği fark edilmelidir. Psikoaktif maddenin indüklediği geçici semptomları psikoaktif madde kullanımından bağımsız gelişen psikiyatrik hastalıktan ayırmanın en iyi yolu yoksunluk süresini gözlemlemektir. Maddeden yoksun olunan zaman hem kullanılan psikoaktif maddenin klinik özelliklerine hem de tanıya dayanmalıdır. Örneğin uzun yarı zamanlı maddeler (benzodiazepin, metadon) doğru tanı konulabilmesi açısından çekilme belirtilerinin geçmesi için haftalar gerektirebilirler. Daha

kısa etkili maddelerin (kokain, alkol) akut zehirlenme ve yoksunluk süreleri daha nettir ve yoksunluğun geçirilen kısa dönemleri açısından bu hastalara uzun yarı zamanlı madde kullanan hastalara oranla daha doğru ve geçerli tanı konulabilmektedir. Psikiyatrik bozukluğun aile öyküsünün olması, psikiyatrik belirtilerin başlangıcının psikoaktif madde kullanımı ve madde bağımlılığının başlangıcından önce olması ve yoksunluk dönemlerinin uzunluğu süresince psikiyatrik belirtilerinin devam etmesi bizi birincil psikiyatrik hastalığa yaklaştırır. Hastayı ayrıntılı değerlendirmek psikiyatrik bozukluk ile madde kullanımının birlikteliğinin yüksek oranlarda olmasından dolayı önemlidir. Erken tanı ve tedavi hastalığın gidişatını olumlu yönde etkiler.

II-Psikoaktif Madde Kullanımına Bağlı Gelişen Psikotik Bozukluk

Psikostimülanlar (kokain, amfetamin, MDMA), anestezi maddeler (PCP, ketamin) ve halüsinojenler (kannabis, LSD) psikomimetik etkilerden sorumlu tutulan maddelerdir. Rabinowitz ve arkadaşları ilk psikotik atakla gelen hastalardaki psikoaktif madde kullanım bozukluğu sıklığını araştırmışlar ve hastaların % 23.6'sında halen psikoaktif madde kullanım öyküsü varlığını saptamışlardır (10).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda psikoaktif madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk gelişmesinin diğer psikotik bozukluk türlerine göre görülme sıklığının % 20-30 arasında değiştiği bildirilmiştir. Psikotik bozukluğa sebep olabilen maddeler arasında en sık cannabis maddesi ile ilgili çalışmalara rastlanmaktadır. Cannabis alımına bağlı geçici psikotik tepkime anlamına gelen "akut toksik psikoz" ile şizofreni benzeri ve daha uzun seyri olan kalıcı psikotik tepkimenin birbirinden ayrılması ayrıntılı bir öykü ve klinik izlemi gerektirmektedir.

Kannabis psikozu terimi literatürde geniş bir şekilde yer almaktadır ve bu terim geçen yüzyıldan bu yana kullanılmaktadır (11). Cannabis kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluğun patofizyolojisinde araştırmacılar beyinde özellikle lateral putamen, pallidum ve substantia nigra'da daha yoğun olmak üzere bulunan ve cannabis preparatlarının etkilediği cannabinoid 1 reseptörünü (CB 1) incelemiştir (12). CB 1 reseptörü aktivasyonu glutamaterjik ve dopaminerjik sistem başta olmak üzere şizofreni etyolojisinde rol oynayan bir çok nörotransmitter sistemi etkiler. Dean ve arkadaşları şizofreni gelişimi ve cannabis kullanımı arasındaki ilişkiyi

incelemişler ve cannabis kullanımı sonrası psikoz gelişen hastaların beyinlerindeki CB 1 reseptörlerinin bölgesel yoğunluğunda özgül değişiklikler rapor etmişlerdir (13).

Ekstazi de cannabis benzer olarak şizofreni etyolojinde rol oynayan birçok nörotransmitterin salınımını etkilemektedir. Ekstazi kullanımı ve psikotik bozukluk gelişimi ile ilişkili olarak ekstazinin uzun dönem kullanımı ile gelişen psikotik özelliklerin araştırıldığı bir çalışmada 12 ağır, 16 hafif ekstazi kullanıcısını ve 22 ekstazi kullanmayan kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve ağır kullanıcıların psikotik özellikler açısından testlerde daha yüksek puanlar aldıklarını saptamışlardır. Bu çalışmada aynı zamanda ekstazi kullanımı sonrası çoklu madde kullanımı ve psikotik bozukluk riskinin arttığı belirtilmiştir (14). Ekstazi kullanımına bağlı psikotik bozukluğun semptomları birincil psikotik bozukluğa klinik açıdan benzemekle birlikte görsel varsanılar ve çarpık algılamaların ekstazi kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluğa primer psikotik bozukluğa oranla daha sık eşlik ettiği gözlenmiştir (15).

Kullanıcı üzerinde psikotik etkiler gösterebilen psikoaktif maddelerden birisi de kokaindir. Kokainin dopamin sinaptik kavşağında artmış dopamin konsantrasyonuna dolayısıyla D1 ve D2 reseptör aktivitelerinde artışa sebep olduğu ve böylelikle kullanıcılarda psikotik belirtiler oluşturduğu bilinmektedir. Kokain kullanımı ve kokain kullanımına bağlı psikotik bozukluk gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada kokain kullanımına bağlı psikotik bozukluğa olan hassasiyetin madde bağımlılığı şiddetinin ölçekleri ile ters ilişki gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışma madde bağımlılığının psikotik bozukluk oluşturma özelliği ile ilişkili olmamakla beraber kokain kullanımının şizofren hastalarda psikotik belirtileri şiddetlendirdiği, hastanede kalma süresini uzattığı belirtilmiştir (16).

Başkabirpsikostimülanolanmetamfetaminin kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluğun etyopatogenezi araştıran bir çalışmada metamfetamin kullanan hastaların orbitofrontal ve dorsolateral prefrontal kortekslerindeki dopamin transport yoğunluğundaki azalmanın psikotik bozukluk gelişiminden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (17).

III-Psikoaktif Madde Kullanımına Bağlı Gelişen Psikotik Bozukluğun Klinik Özellikleri

Psikoaktif madde kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluğun psikoaktif madde kullanımına bağlı olmadan gelişen diğer

psikotik bozukluklara göre klinik görünümünün karşılaştırılması ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Thacore ve Shukla kannabis kullanımına bağlı psikotik bozukluk gelişen hastalarla paranoid şizofreni tanısı olan hastaları karşılaştırmışlar ve kannabis kullanan hastalarda tuhaf davranışların, şiddetin, paniğin ve içgörünün paranoid şizofrenlere göre daha sık sayıda olduğunu saptamışlardır (18). Rottanburg ve arkadaşları da olarak kannabis kullanan ve kullanmayan psikotik hastaları araştırmışlar ve bir önceki çalışmaya benzer bir sonuç olarak kannabis kullanan hastalarda hipomanik özelliklerin ve ajitasyonun daha fazla bulunduğunu rapor etmişlerdir. Kannabis psikozu olan hastalarda işitsel varsanların, duygulanımda düzleşmenin, anlamsız konuşmanın ve histerinin psikoaktif madde kullanımı olmayan psikotik bozukluk tanılı hastalara oranla daha az görüldüğü belirtilmiştir (19). Yazarlar kannabisi yüksek dozlarda ve uzun süre kullanan hastalarda düşük doz ve kısa zamanlı kullanan hastalara oranla psikozun daha sık geliştiğini belirtmişlerdir. Arseneault ve arkadaşları 15 yaşın altında kannabis kullanımına başlamanın ve uzun süre düzenli kannabis kullanımının psikotik bozukluk gelişme riskini artırdığını belirtmişlerdir (20). İsveç'te yapılan bir epidemiyolojik veri çalışmasında yüksek doz kannabis kullanan hastalardaki düşük doz kannabis kullanımına oranla psikotik bozukluk gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (21).

IV-Neden Atipik Antipsikotik İlaçlar?

Psikoaktif madde kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluğun tedavisinde tipik antipsikotiklerin kullanımının etkilerini araştıran çalışmalara bakıldığında yüksek etkili tipik antipsikotiklerin psikotik belirtileri düzeltmede etkili oldukları halde madde kullanım oranını arttırdıkları, düşük etkili antipsikotiklerin ise madde kullanım miktarını azaltmalarına rağmen psikotik belirtilerde yeterince etkili olmadıkları görülmektedir (22, 23). Bu duruma sebep olarak mezokortikolimbik ödül yolağında yüksek etkili antipsikotiklerin düşük etkili antipsikotiklere oranla daha yüksek derecede dopamin antogonizması göstermeleri sebep olabilmektedir (24). Atipik antipsikotik ilaçların dopamin reseptörü antogonizmalarındaki seçicilikleri, serotonin, histamin ve noradrenalin yollarındaki belirgin etkilerinin kliniğe yansması bu ilaçları tipik antipsikotik ilaçlara göre psikoaktif madde kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluk tedavisinde daha tercih edilir bir konuma sokmaktadır. Antihistaminik

etkinlikleri ile uyku hali ve kaygılılıkta azalma oluşturlarken, antiserotoninerjik etkinlikleri ile hastaların psikoaktif madde kullanımına yönelik obsesif düşüncelerini azaltabilmektedirler (25). Olanzapin, ketiyapin ve klozapinin serotonin 5 HT1A parsiyel agonisti olmaları sebebiyle bağımlılarda anksiyeteyi dolayısıyla madde arama isteğini azalttığı yolunda görüşler mevcuttur (26, 27). Serotonin 5 HT3 reseptör antagonisti olan ondansetronun madde bağımlılığı tedavisinde psikoaktif madde arama davranışını azalttığı denek hayvanlarında gösterilmiştir (28). Atipik antipsikotiklerin tipiklerden farklı olarak 5 HT3 reseptörüne bağlandıkları ve bu yolla ondansetrona benzer bir etki ile psikoaktif madde arama davranışını azaltabildiği hipotezi öne sürülmüştür (29). Atipik antipsikotik ilaçların aynı zamanda bilişsel fonksiyonlara olumlu etkilerinin olması da psikoaktif madde kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluğun tedavisinde tipik antipsikotik ilaç kullanımına göre olan üstünlüklerinden birisidir. Özellikle beynin dikkat, motor beceriler, sözel hafıza ve sözel akıcılıkla ilgili bölümlerindeki bozukluklarında atipik antipsikotik tedavisi sonrası düzelmeler görüldüğü belirtilmiştir (30). Atipik antipsikotik ilaçlarla yapılan çalışmalarda başta klozapin ve ketiyapin olmak üzere ödül sistemine özgül etki göstermeleri, D2 reseptöründen hızlı olarak ayrıldıkları, bu sebepten dolayı daha çok tercih edildikleri bildirilmektedir.

Psikoaktif madde kullanımı olan psikotik bozukluk tanılı hastaların psikoaktif madde kullanımı olmayan psikotik bozukluk tanılı hastalara oranla EPS (Ekstrapiramidal Sistem) belirtilerini daha sık oluşturdukları belirtilmiştir (31). Atipik antipsikotik ilaçlar tipik antipsikotik ilaçlara oranla EPS'ye daha seçici olarak etki göstermektedirler ve bu özellikleri de madde bağımlılığı sonucu gelişen psikotik bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik kullanımını tipik antipsikotiklere oranla avantajlı kılmaktadır (32).

Klozapinin ilk atipik antipsikotik ilaç olmasından ötürü psikoaktif madde kullanımı üzerindeki etkisi ile ilgili yapılan çalışma sayısı diğer atipik antipsikotik ilaçlardan daha fazladır. Zimmet ve arkadaşlarının madde bağımlılığı olan psikotik bozukluk tanısı olan 38 hastanın klozapin kullanımının madde bağımlılığına olan etkilerini inceledikleri bir çalışmada hastalardaki madde arama davranışının klozapin tedavisinden sonra tedavi başlangıcına göre % 85 oranında azaldığını gözlemişlerdir (33). Klozapin kullanımının madde bağımlılığı ve psikotik bozukluk birlikteliği olan hastalar üzerindeki etkinliğini araştıran yukarıdaki çalışmaya benzer başka bir çalışmada psikoaktif madde kullanımı

olan psikotik bozukluk tanılı 151 hasta klopazapin kullanan ve tipik antipsikotik ilaç kullanan olarak iki gruba ayrılmış ve 3 yıllık zamanda klopazapin kullanan hastaların %79'nun tam iyilik hali gösterdikleri belirtilmiştir. Bu iyilik halinin tipik antipsikotik kullanan hastalarda sadece % 33 olduğu saptanmıştır (34).

Klopazapinden farklı bir atipik antipsikotik ilaç olan ketiyapinin özellikle madde arama davranışı üzerinde oldukça etkili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Roy ve arkadaşları kannabis kullanımına bağlı psikotik bozukluk tanısı olan 8 hastanın ketiyapin tedavisi sonucu esrar arama davranışlarının ve esrar tüketme miktarının azaldığını bildirmişlerdir (35). Ketiyapinin psikoaktif madde kullanımının tedavisinde psikotik bozukluğu olmayan hastalar üzerinde de olumlu etkileri olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (36).

Olanzapin tedavisinin de diğer atipik antipsikotikler gibi psikoaktif madde kullanımı olan psikotik bozukluk tanısı olan hastalarda olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Noordsy ve arkadaşlarının madde bağımlısı olan ve olanzapin tedavisi alan psikotik bozukluk tanısı mevcut 67 hasta ile ilgili yayınladıkları olgu serisinde hastalarda olanzapin tedavisi öncesine oranla psikoaktif madde yoksunluk belirtilerinde ortalama % 20'lik bir azalma meydana geldiği belirtilmiştir (37).

SONUÇ

Psikoaktif madde kullanımına bağlı gelişen psikotik bozukluk ve tedavisiyle ilgili ülkemizde yeterli sayıda araştırma yoktur. Yurt dışındaki yayınlar da sınırlı sayıdadır. Özellikle bu hastalığın tedavisi ile ilgili olarak hem yoksunluk belirtilerini ve psikoaktif madde arama davranışını gidermede, hem de psikotik bulgu ve belirtileri düzeltmede etkili ajanlara ihtiyaç vardır. Atipik antipsikotik ilaçlar psikoaktif madde kullanımına bağlı psikotik bozukluğun tedavisi ve hastalığın gidişatında olumlu gelişmelere yol açmaktadırlar.

KAYNAKLAR

- 1- Kayaalp SA. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji.(8. baskı, 2. cilt) Ankara, Feryal Matbaacılık Sanayi ve Ticaret A.Ş., 1998: 1005- 1012.
- 2- Meyer RE. How to understand the relationship between psychopathology and addictive disorders: Another example of the chicken and the egg. In: Psychopathology and Addictive Disorder , Meyer RE (Ed) New

- York, Guilford, 1986 : 284-291.
- 3- Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current psikiyatri tanı ve tedavi , Birsöz S (çeviren), 1. baskı, Ankara, Öncü Basımevi 2003; 18: 240.
- 4- Winokur G, Reichl T, Rimmer J, et al. Alcoholism: Diagnosis and familial psychiatric illness in 259 alcoholic probands. Arch Gen Psychiatry 1970 ; 23: 104- 111.
- 5- MacDonald DI. Drugs, drinking and adolescence. Am J Dis Child 1984; 138:117- 125.
- 6- Boyle MH, Offord DR. Psychiatric disorder and substanc use in adolescence. Can J Psychiatry 1991; 36: 699-705.
- 7- Deykin EY, Buka SL, Zeena TH. Depressive illness among chemically dependent adolescents. Am J Psychiatry 1992; 149:1341-1347.
- 8- Kessler RC, Nelson CB, Warner LA, et al. Lifetime co-occurrence of the DSM III R abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 313-321.
- 9- Hugh Myrick, Kathleen Brady, Editorial Review:Current review of the comorbidity of affective, anxiety and substance disorders. Current Opin Psychiatry 2003; 16: 261-270.
- 10- Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavella J et al. Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. Psychol Med. 1998;28 :1411-1419.
- 11- Mathers DC, Ghodse AH, Caan AW. Cannabis use amongst a large sample of acute psychiatric admissions. Br J Addict 1991; 86: 779-784.
- 12- Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharmacol 1988; 34: 605-13.
- 13- Dean B, Sundram S, Bradbury R, et al. Studies on (3H) CP-55940 binding in the human central nervous system; regional specific changes in dansity of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. Neuroscience 2001; 103: 9-15.
- 14- Parrot AC, Sisk E, Turner JJ. Psychobiological problems in heavy ecstasy (MDMA) polydrug users. Drug Alcohol Depend 2000 ;60:105-110.
- 15- Mc Guire PK. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy). Br J Psychiatry 1994; 165: 837.
- 16- Reid MS, Ciple D, O'Leary S, et al. Sensitization in the psychosis-inducing effects of cocaine compared with measures of cocaine craving and cue reactivity. Am J Ad-

- dict. 2004; 13(3):305-15.
- 17- Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, et al. Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with amphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160: 1699-1701.
 - 18- Thacore VR, Shukla SR. Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 383-386.
 - 19- Rottanburg D, Robins AH, Ben-Arie O, et al. Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet* 1982; 2: 1364- 1366.
 - 20- Arsenault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325 :1212-1213.
 - 21- Andreasson S, Allbeck P, Rydberg U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis: a longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79:505-510.
 - 22- Janssen PA. Addiction and the potential for therapeutic drug development. *EXS* 1994; 71: 361-370.
 - 23- McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995; 119 :124-126.
 - 24- Green AI, Zimmet SV, Strous RD, Schildkraut JJ. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a higher reward deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry* 1999; 6:287-296.
 - 25- Potvin S, Stip E, Roy JY. Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: Towards testable hypotheses. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 121-132.
 - 26- Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61: 111-161.
 - 27- Cutler AJ. Quetiapine effective in reducing anxiety: clinical evidence. Paper presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting; 5-10 May 2001; New Orleans.
 - 28- Johnson BA, Roache JD, Ait Daout N, et al. Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology* 2000; 160: 408-413.
 - 29- Bymaster FP, Bauzon D, Kennedy JS, et al. Potent antagonism of 5 HT₃ and 5 HT₆ receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol* 2001; 430: 341-349.
 - 30- Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 233-255.
 - 31- Bailey LG, Maxwell S, Brandabur MM. Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1027 patients. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:177-181.
 - 32- Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug targets CNS neurol Disord.* 2002 ;1:129-139.
 - 33- Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, et al. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. A retrospective study. *J Clin Psychopharm* 2000; 20: 94-98.
 - 34- Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The Effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26: 441-449.
 - 35- Potvin S, Stip E, Roy JY. The effect of quetiapine on cannabis use in 8 drug-dependent psychotic patients. *Can J Psychiatry* 2004, 49:711.
 - 36- Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *Rev Psychiatr Neurosciences* 2004; 29: 452-457.
 - 37- Noordsy DL, O'Keefe C. Effectiveness of combining atypical antipsychotics and psychosocial rehabilitation in a community mental health center setting. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 19): 47-51.