

MADDE BAĞIMLILIĞININ PSİKOFARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Psychopharmacologic Characteristics of Substance Dependence

Dr. Esra Sağlam¹, Dr. Tayfun İ. Uzbay², Dr. Mansur Beyazyürek³

ÖZET

Madde bağımlılığının psikofarmakolojisinin büyük kısmında dopamin nörotransmisyonunun aracılık yaptığı düşünülmektedir. Bununla beraber madde bağımlılığındaki nöronal sistemin düzenlenmesinde GABA, serotonin ve nitric reseptörler gibi santral sinir sistemindeki diğer reseptörlerdeki nörotransmisyon rol alabilir.

Madde bağımlılığındaki psikofarmakolojik çalışmalar kötüye kullanım ve ödüllendirmenin ortak hücrel ve moleküler mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir. Nükleus akkumbens gibi mesokortiko - limbik dopamin yolağının beynin "haz alma merkezi" olduğu kabul edilmektedir. Alkol, opioidler, amfetaminler, sedatif - hipnotikler ve nikotin mesolimbik dopaminergik sistem üzerinde etkiye sahiptir.

Dopamin, serotonin, GABA, norepinefrin sistemleri ile etkileşen psikotropik ilaçlar madde bağımlılığının tedavisi ile ilgili olabilir. Bu sistemler etkili ve yeni ilaçların geliştirilmesinde hedef olarak dikkate alınmaktadır. Bununla birlikte nitrik oksit sentetaz inhibitörleri madde bağımlılığı tedavisinde bir rol alabilir. Bu yazıda biz ilgili literatürü gözden geçirdik.

Anahtar kelimeler: Madde bağımlılığı, psikofarmakoloji, mekanizmalar.

SUMMARY

Dopamin neurotransmission is thought to mediate in large part the psychopharmacology of substance dependence. However, neurotransmission at other receptors in central nervous system (CNS), as GABA, serotonin, and nitric receptors may be involved in regulating neuronal systems in substance dependence.

Psychopharmacologic studies in substance dependence show that abuse and reward have common cellular and molecular mechanisms. It is considered that mesocortico-limbic dopamine pathway like n. accumbens is the "pleasure center" of the brain. Alcohol, opioids, amphetamines, sedative-hypnotics and nicotine all have an impact on this mesolimbic dopaminergic system.

Psychotropic drugs that interact with dopamine, serotonin, GABA, and norepinephrine systems may be involved in the treatment of substance dependence. Thus, these systems are considered as targets in the development of effective and new drugs. Moreover, inhibitors of nitric oxide synthetase could play a role in the treatment and substance dependence. In this article, we reviewed the related literatures.

Key words: Substance dependence, psychopharmacology, mechanisms.

Bağımlılık Dergisi 2003; 4: 81-87

Journal of Dependence 2003; 4: 81-87

¹ Yrd. Doç. Dr. Maltepe Üniversitesi Tıp Fak. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji A.D.

² Prof. Dr. GATA Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji A.D. Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi

³ Prof. Dr. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Esra Sağlam, Maltepe Üniversitesi Tıp Fak. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji

A.D. Feyzullah Cad. No:39 81530 Maltepe – İstanbul – TÜRKİYE

Elektronik Posta Adresi / E-mail address: esras@maltepe.edu.tr Telefon / Phone: +90 (216) 370 96 15 / 128

Kabul tarihi / Date of acceptance: 17 Temmuz 2003 / July 17, 2003

GİRİŞ

Madde bağımlılığı Santral sinir sistemini (SSS) etkileyen ilaç niteliğine sahip bir maddenin keyif verici etkilerini duyumsamak veya yokluğundan kaynaklanabilecek huzursuzluktan sakınmak için, maddeyi devamlı ya da periyodik olarak alma arzusu ile kendisini gösteren psişik ve somatik bir sendromdur (1). Madde bağımlılığı, psikotrop ilaç kullanımının, kullanan kişinin günlük etkinlikleri içinde öncelik sırasının arttığı, olağan etkinlik ve davranışlarının önüne geçtiği bir sendromdur. Bağımlılığın derecesi, ilaç arama davranışının şiddeti ve bu davranışın günlük etkinlikler içindeki öncelik sırası ile ölçülebilir. Bağımlılık yapan maddeler, santral sinir sisteminde önemli derecede psişik stimülasyon veya depresyon oluşturan, algılama, duygudurum, mental durum, davranış ve motor fonksiyonlarda bozukluk yapan psikoaktif maddelerdir (2).

Madde bağımlılığına yol açan etmenler üç başlık altında toplanabilir:

1-Maddenin pozitif pekiştiri etkisi: Bir maddenin ruhsal durumda ve davranışta yaptığı farmakolojik etki, kişiyi onu tekrar tekrar kullanma ve onsuz yapamama davranışına yönlendiriyorsa o madde pekiştiricidir. Maddenin oluşturduğu keyif artması pozitif pekiştiri olarak adlandırılır. Pozitif pekiştiri ilaç arayışı davranışına katkıda bulunan en önemli ve karmaşık özelliktir. Bir maddenin pozitif pekiştirici özelliği olduğunun söylenebilmesi için en önemli koşul "madde arayışı davranışı" oluşturmaktır. Pozitif pekiştiri madde arayışı davranışının ortaya çıkmasında önemli katkıya sahiptir. Keyif alma gibi pozitif ödüllendiriciler pekiştiri gelişmesine ve ilaç arayışı davranışına önemli katkı sağlarlar (1). Pozitif pekiştiri; davranışsal, nöronal mekanizmalar ve modüle edici sosyal ve genetik faktörlerin katkıları ile gerçekleşir. Öfori yapıcı etki, anksiyeteyi giderme, zihinsel ve fiziksel fonksiyonları artırıcı etkiler maddenin daha çok keyif verici özellikleri ile ilişkilidir ve pozitif pekiştiriye katkıda bulunur. Daha önceleri bağımlılık oluşmasına önemli katkı sağladığına inanılan ve negatif pekiştiri oluşturduğu öne sürülen yoksunluk sendromu yeni görüşe göre pozitif pekiştiriye katkı sağlayan birçok davranışsal mekanizmadan sadece biri olarak ifade edilmektedir (1,3).

Bir maddenin deney hayvanlarında pozitif pekiştiri yaptığının gösterilmesi onun bağımlılık yapma potansiyeli hakkında fikir verebilmektedir. Bu özellik deney hayvanlarında en yaygın olarak kendine-verme (self-administration) deneyleri ile test edilebilir. Burada deney hayvanı bir pedala bastığında bağımlılık yapıcı maddeyi alabileceği, başka bir pedala bastığında ise serum fizyolojik alabileceği özel bir kafese konur. Deney hayvanının hangi pedalı tercih ettiği ve pedala basış sıklığı test edilen maddenin pozitif pekiştirici özelliği hakkında fikir verir (3).

Pozitif pekiştiri ile ilişki nöroanatomik bölge beyin mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistemidir. Amfetaminler ve kokain gibi dopaminerjik etkinliği doğrudan doğruya arttıran ilaçlardan başka nikotin, alkol, hipnosedatifler ve opioidler gibi maddelerin yaptığı pozitif pekiştiriden de mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistem sorumludur (3-5).

2-Kullanıcının kişisel özellikleri: Toplumdaki bazı bireylerin bağımlı olmaya genetik yatkınlığı vardır. Bağımlılık yapan maddenin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini oluşturan enzim, reseptör ve diğer fonksiyonel proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizm kişinin madde bağımlı-

lığına olan genetik yatkınlığını belirler. Farmakokinetik etkileşmeye örnek verecek olursak, etil alkolün metaboliti olan asetaldehiti yıkan aldehid dehidrojenaz enziminin düşük etkinlikli ALDH₂ mutantını taşıyan kişilerde, alkol alındığında, kanda asetaldehit birikmesine bağlı olarak kişide rahatsız edici semptomlar oluşur. Bu kişilerin alkol kullanma oranları düşüktür (6). Yine pozitif pekiştiri oluşumunda önemli bir sinir yolağı olan mezokortikolimbik dopaminerjik yolakda, dopamin reseptör proteinini kodlayan genlerin polimorfizmi kişinin bağımlı olmasında rol oynayan farmakodinamik etkileşmeye örnek olarak verilebilir (2).

3-Sosyokültürel etmenler: Kişinin yaşadığı toplumun gelenek, görenek ve değer yargılarının madde bağımlılığının gelişmesinde katkıları vardır. Bazı topluluklarda bağımlılık yapan maddenin kullanılması olağan sayılır. Ortadoğuda yoğun şekilde kahve, nargile ve sigara içmenin, Avrupada yemek öncesi ve yemeklerde şarap ve benzeri içkilerin içilmesinin olağan karşılanması (2).

Madde bağımlılığının başlıca iki yönü vardır; psişik ve fiziksel yönler (1). Psişik (psikolojik) yön; maddenin pozitif pekiştiri yapmasına bağlıdır. Kişide maddeyi almaya devam etme arzusu (craving) vardır. Madde alma özlemi kişiyi şiddetli bir madde arama davranışına iter. Madde alımının kontrolü ile ilişkili irade kaybolmuştur. Madde kişiyi kontrol eder hale gelmiştir. Psişik bağımlılığın derecesi kişiye ve maddeye bağlı olarak farklılık gösterir.

Fiziksel (fizyolojik) yön de psişik yönden süre ve şiddet olarak bağımsız ama genellikle psişik yöne eşlik eden bir durumdur. Maddenin belirli bir süre vücutta bulunmasına bağlı olarak SSS'deki; nöronlar, reseptörler ve reseptör sonrası olaylarda meydana gelen adaptif değişiklikler sonucu oluşur. Fiziksel komponent aslında bir nöroadaptasyon durumudur. Madde kesilmediği sürece belirti vermez ve fark edilemez. Bu adaptasyon maddeye yanıt niteliğinde olduğu için konradaptasyon olarak da adlandırılır. Bağımlılık yapıcı maddeler agonist niteliğindedir. Agonist etki ve kontra-adaptif değişiklikler birbirini dengeler ve yeni bir homeostaz oluşur. Maddenin kesilmesi ya da antagonistinin verilmesiyle yoksunluk sendromu ortaya çıkar. Buna kesilme sendromu (withdrawal) adı da verilir (2).

Yoksunluk sendromunu oluşturan psişik ve somatik tüm belirtiler, agonistin nöronal sistemde yaptığı tüm değişikliklerin tersi şeklinde kendini gösterir. Bu nedenle yoksunluk sendromu bir rebound tepki olarak da kabul edilebilir. Yoksunluk sendromu maddeyi tekrar vermekle düzeltilebilir. Eğer bu yapılamıyorsa yoksunluk sendromu, nöronlarda meydana gelmiş adaptif değişikliklerin başlangıçtaki duruma dönmesine kadar veya antagonistin elimine edilmesine kadar sürer. Madde bağımlılığında oluşan fiziksel bağımlılığın derecesi, madde kesildiğinde meydana gelen yoksunluk sendromunun şiddeti ile ölçülür. Madde kullanımının süresine ve dozuna bağlı olarak fiziksel bağımlılığa bağlı semptomlarının şiddeti artmakla beraber yoksunluk sendromunda bir tavan mevcuttur. Örneğin günde 500 mg morfin kullanan bir bağımlı ile, günde 1-3 gr morfin kullanan başka bir bağımlının yoksunluk sendromlarının şiddeti aynı olabilir (2).

Farmakolojik olarak aynı gruptaki ilaçlar farklı şiddetlerde fiziksel komponente ait semptomlara neden olabilirler. Örneğin; kodein, morfinden çok daha düşük oranda fiziksel semptomlara neden olur. Yine farmakokinetik farklarından dolayı metadonun kesilme sendromu belirtileri, morfininkinden çok daha az şiddetli olur. Çünkü metadonun yarılanma ömrü daha uzundur. Morfine göre daha uzun sürede elimine edilir. Bu durum opioid bağımlı-

larında, detoksifikasyon sürecinde metadon kullanılmasının farmakolojik temelini oluşturur. Bir opioid antagonisti olan naloksonun belirli dozda intravenöz olarak enjekte edildiğinde, hem morfin hem de metadon bağımlılarında aynı şiddetle yoksunluk sendromuna neden olması her iki ilacın da aynı şiddette fiziksel kompanete ait semptomları tetiklediğinin göstergesidir (2).

TOLERANS GELİŞİMİ

Bağımlılık yapıcı maddenin, başlangıçta alınan dozlarda alınmasına rağmen keyif artırıcı etkinliğinin giderek azalmasına ve etki süresinin kılmasına tolerans denir. Toleransı önlemek için kullanıcılar giderek artan dozlarda madde almaya başlarlar.

Tolerans doğuştan tolerans ve kazanılmış tolerans olarak iki kısma ayrılır (2):

1-Doğuştan Tolerans: Genetik polimorfizm nedeni ile o maddenin oluşturması beklenen farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerin kişide meydana gelmemesi halidir.

2-Kazanılmış Tolerans: Farmakodinamik, farmakokinetik ve öğrenilmiş tip kazanılmış tolerans olarak 3 kısma ayrılır (2):

-Farmakokinetik Tolerans: Maddenin devamlı alınmasına sekonder olarak metabolizmasının hızlanması ve dağılım hacminin artmasına bağlıdır.

-Farmakodinamik Tolerans: Maddenin agonisti olduğu maddeye kronik maruz kalma sonucu reseptörlerin, sayısının, azalmasına, desensitize olmasına veya postreseptör olaylardaki değişikliklerine bağlıdır.

-Öğrenilmiş Tip Tolerans: Madde kullanımının yol açtığı, fiziksel bozuklukların kullanıcı tarafından öğrenilmesi sonucu kendi çabası ile bağımlılığın bastırılması ile oluşur. Kişi maddeyi almadan önce, maddenin yapacağı etkilere karşı, zıt refleks bir etki meydana getirir. Bu değişmiş bazal durumda, verilen maddenin etkisi daha az olur.

BAĞIMLILIĞIN FİZİKSEL YÖNÜNÜN OLUŞMASI İLE İLGİLİ TEMEL MEKANİZMALAR

1-Nöromediyatörün Sentez ve Salınımının Azaltılması: Presinaptik uçtan sinaps aralığına salınan nöromediyatör, postsinaptik uçtaki kendine ait reseptörleri aktive ederken, aynı zamanda presinaptik ucta bulunan yine kendine ait olan otoreseptörü de aktive eder. Aktive olan otoreseptör ise nöromediyatör maddenin presinaptik uçtan salınımını inhibe eder. Dışarıdan alınan morfin, sinaptik aralıkta fazla miktarda bulunacağından kendine ait otoreseptörleri uyarak endojen morfin salınmasına engel olarak fiziksel bağımlılık oluşmasına neden olur. Bağımlı olunan ilaç eksitator nitelikte ise (amfetamin gibi), ilaç kesildiğinde SSS'nin inhibisyonuna bağlı belirtiler, eğer bağımlı olunan ilaç inhibitör nitelikte ise (morfin gibi), ilaç kesildiğinde SSS eksitasyonuna bağlı belirtiler ortaya çıkacaktır. Bağımlı olunan ilaç kesildikten sonra birkaç gün içinde nöromediyatör sentezi, normal düzeye gelir. Buda yoksunluk sendromunun kısıtlı bir süre devam etmesini açıklar (2).

2-Sinyal Transdükleme Sisteminin Artması: Agonist ilaç tarafından devamlı olarak uyarılan ilgili reseptörlere bağlı efektör makro moleküller inhibe yada aktive olurlar. Örneğin morfin bağımlılarında nöronlarda opioid reseptörlerin devamlı uyarımına bağlı olarak adenilat siklaz inhibe

olur. Uzun süreli kullanımda ise hücre tepkisel olarak adenilat siklaz yapımını arttırırken morfin etkisindeki Gi-proteini adenilat siklazı baskı altında tutar. Morfin kesilmesi ile baskı altında tutulan adenilat siklaz nöronları stimüle etmeye başlar. Böylece nöronlarda aktivasyon ve yoksunluk sendromu başlar (2).

MADDE BAĞIMLILIĞI İLE İLİŞKİLİ SANTRAL NÖROKİMYASAL SİSTEMLER

Araştırmacılar çeşitli maddelerin oluşturduğu bağımlılık sendromlarında görülen benzer davranışsal kriterlere ve hayvanlarda yapılan bağımlılık deneylerindeki kanıtlara dayanarak, bağımlılık sendromunun ortak hücresel ve moleküler mekanizmaları olduğunu düşünmüşlerdir. Bu amaçla kokain, alkol ve opiatın self-stimülasyonu ile hayvan modelleri oluşturularak her üç maddeyi biyolojik mekanizmaları açısından karşılaştırmışlar ve aralarında pek çok benzerlik olduğunu görmüşlerdir (6). Wise ve Bozarth (7); Glickman ve Schiff'in (8) bağımlılık teorisine dayanarak psikomotor stimulan ilaçların bağımlılık yapıcı etkilerini "psikostimulan bağımlılık teorisi" ile açıklamaya çalışmışlardır. Bu teoride, bütün bağımlılık yapıcı ilaçların psikomotor stimulan etkiye sahip olduğu, farklı ilaçların stimulan etkilerinde paylaşılmış bir biyolojik mekanizmanın bulunduğu ve bu stimulan etki mekanizmalarının pozitif pekiştiride görülen biyolojik mekanizmayla benzer olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Madde bağımlılığında rolü olan santral nörokimyasal sistemler aşağıda sıralanmıştır:

- I. Dopamin ve Dopaminerjik Sistem
- II. Glutamat ve Glutamaterjik Sistem
- III. Endojen Opioidler ve Opiyaterjik Sistem
- IV. Serotonin ve Serotonerjik Sistem
- V. GABA ve GABAerjik Sistem
- VI. Noradrenalin ve Noradrenerjik Sistem
- VII. Nitrik Oksit ve Santral Nitreterjik Sistem

I. Dopamin ve Dopaminerjik Sistem: Dopamin, SSS'de yaygın olarak bulunan bir katekolamindir. Dopaminerjik nöronlar affekt, lokomotor fonksiyon ve ön hipofizin hormonal fonksiyonlarında önemli rol oynarlar. Kokain, alkol, opioidler ve amfetamin gibi maddelerin pozitif pekiştirici etki meydana getirmesinde nükleus akkumbens ve mezolimbik sistemde dopaminerjik uyarıyı artırmaları rol oynar. Bu maddelerin nükleus akkumbens ve mezolimbik dopaminerjik sistemde dopamin saliverilmesini artırdıkları hayvan deneylerinde mikrodializ yöntemi ile de gösterilmiştir (6). Nükleus akkumbensin tahrib edilmesi veya D1 ve D2 reseptör antagonistlerinin verilmesi kokain, amfetamin ve alkolün pozitif pekiştirici etkilerini ortadan kaldırır (6). Mezokortikolimbik dopaminerjik yolak ve onun innerve ettiği nükleus akkumbens gibi limbik yapıların alkol, amfetamin, opioidler, hipnotikler, sedatifler ve nikotin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin keyif verici etkisini artıran ortak nöronal devre olduğuna inanılmaktadır.

Ventral tegmental alan (VTA) ve Substantia nigra'da bulunan dopaminerjik hücrelerdeki aktivasyon artmış lokomotor aktiviteye neden olur (9). Kokain, dopamin taşıyıcısına bağlanır ve sinir ucuna dopamin alımını etkili bir biçimde bloke ederek sinaptik aralıkta dopaminerjik etkinliği artırır (10). Dopamin taşıyıcı geninin çıkarıldığı 'knock out' fareler kokain ve diğer stimulanların farmakolojik etkilerine duyarısızdır (11). Nükleus akkumbens ve VTA'daki dopaminerjik nöronlarında lezyon oluşturulmuş sıçanlar self-stimülasyonu (kendini uyarma) öğrenememektedirler (12). Dopamin

antagonistlerinin parenteral yoldan uygulanması, stimulan ilaçların self-stimülasyonunda bir artışa yol açar. Bu artış amfetamin veya kokain dozlarındaki azalma ile doğru orantılıdır (13). Bu durum Nükleus akkumbens üzerinde gerçekleştirilen in vivo mikrodializ çalışmalarıyla da desteklenmiştir (14). Bu bölgedeki ekstrasellüler dopamin konsantrasyonu, intraperitoneal veya intravenöz olarak uygulanan kokain ve amfetaminle birlikte artmıştır (14,15). Kokain bağımlılığında, D1 ve D2 dopamin reseptörlerinin mezolimbik dopaminerjik sistemdeki aktivasyonunun relapsı tetiklediği gösterilmiştir (4,16). Nöroanatomik yönden bakıldığında nükleus akkumbensteki dopamin nöronlarının pozitif pekiştirici aracılık ettiği, amygdalanın da ilaç bağımlılığında ve ödüllendirme de önemli bir rol oynadığını söylenebilir (3,17).

II. Glutamat ve Glutamaterjik Sistem: Glutamat beyin ve omurilikte bulunan eksitator bir nöromediatördür. Glutamaterjik sistemin en önemli reseptörleri NMDA (N-metil-D-Aspartat) reseptörleridir. Serebral korteks, hipokampus ve bazı limbik yapılarda eksitasyon ve inhibisyon, inhibitör GABAerjik ve eksitator glutamaterjik sistemler arasındaki dengeye bağlıdır. Glutamaterjik antagonistler GABAerjik agonistler gibi terapötik etkinlik gösterirler. Morfin ve benzeri opioidler glutamaterjik sisteme ait NMDA reseptörlerini indirek olarak aktive ederler. Bu da morfine tolerans gelişmesine neden olur. Morfinle beraber NMDA agonisti ilaç verilmesi deney hayvanlarında morfine tolerans gelişmesini önler (18).

Kokain ve diğer stimulanların farmakolojisi araştırıldığında dopaminin önemine ilave olarak glutamatın da maddelere bağımlılık gelişmesindeki önemine işaret eden çalışmalar yapılmıştır. Dopaminerjik sinir gövdelerine ve sinir uçlarına giden glutamaterjik nöronlar hipokampus, amgdala ve korteksten yola çıkar (19-21). Glutamaterjik agonistlerin dopaminerjik sinir gövdelerine veya sinir uçlarına uygulanmasının dopamin salınımında artışa yol açtığı gösterilmiş, stimulan uygulamasından sonra görülen striatumdaki nöronların eksitasyonundaki artış inen kortikostriatal glutamaterjik yolaktaki aktivasyona bağlanmıştır (22-24). Glutamat antagonistlerin akut olarak uygulanan psikomotor stimulanların davranışsal etkilerini değiştirdikleri ve stimulan nitelikli ilaçların ekstrasellüler eksitator aminoasit düzeylerinde artışa yol açabildikleri bildirilmiştir (25-27).

Bozarth, 1984 yılında yaptığı çalışmada NMDA reseptörlerinin non-kompetitif antagonisti MK-801'in amfetamine ve morfine karşı gelişen toleransı bloke ettiğini bulmuştur (28). Steward ise (18) bu çalışmayı izleyen araştırmasında MK-801'in sistemik enjeksiyonunun kokain ve amfetamine duyarlılık gelişmesini bloke ettiğini göstermiştir. İlaça bağlı glutamat salınımının pekiştirici, şartlandırılmış ilaç etkileri ve sensitizasyon hakkındaki rolünü daha net açıklayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

III. Endojen Opioidler ve Opiaterjik Sistem: SSS'deki opiyaterjik reseptörler aracılığı ile etki oluşturan peptitlere endojen opioid peptitler veya endorfinler adı verilir. Beyindeki opiyaterjik nöronların uyarılması pozitif pekiştirici artırır. Morfin ve diğer opioid bağımlılığında opioid maddelerle uyarılmış olan endojen opioid sistemin yetersizliği söz konusudur (6). Opiyatın primer olarak bağımlılık yapıcı özelliğinin olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Morfin enjeksiyonlarından sonra gelişecek fiziksel bağımlılığın belirtilerini göstermek için bir opioid antagonisti olan nalokson ile denemeler yapılmıştır (29).

Opiyatların bağımlılık yapıcı etkileri hem VTA hem de nükleus akkumbens üzerindeki etkileri ile doğrudan iliş-

kilidir (30). Lokus seruleus opiatların akut etkilerine oldukça duyarlıdır. Opiyatlar lokus seruleus aktivasyonunun baskılanmasına yol açar. Aynı şekilde, opiyat yoksunluk sendromu esnasında lokus seruleus aktivasyonunda yüksek bir artış gözlenmiştir. Bir α_2 presinaptik reseptör agonisti olan klonidin lokus seruleus aktivasyonunu baskılar ve opioid yoksunluk sendromu belirtilerini tedavi etmek için kullanılır (6).

Opiyatların pozitif pekiştirici etkileri dopaminerjik nöronlarının aktivasyonu ile gerçekleşir. Stimulanlarda olduğu gibi, parenteral opiyat uygulaması da nükleus akkumbensteki ekstrasellüler dopamin artışına yol açar. Bu artış in vivo mikrodializ yöntemiyle ölçülmüştür (14,15). Bununla birlikte, sıçanlarda 6-hidroksidopamin kullanılarak, nükleus akkumbensteki dopamin nöronlarının hasarlanması, stimulan nitelikli ilaçların self stimülasyonunu bloke ederken, opiyatların self-stimülasyonunu etkilemez (31). VTA ve nükleus akkumbensteki μ -reseptörlerinin aktivasyonu opiyatların dopaminerjik nöronlarını uyarır.

Opiyatların kronik olarak uygulanmaları halinde depresan etkilerine tolerans gelişmesine rağmen bu ilaçların bağımlılık yapıcı özelliklerine duyarlılığın artmasına yol açar (6). Son çalışmalar, hem kronik opiyat uygulanmasının hemde kronik stimulan uygulamasının, hücrelerdeki ikincil ulaklar olan guanin nükleotid bağlayan proteinler (G proteinler) ve cAMP ile ilgili gen ekspresyonunu etkilediğini göstermektedir (6). İkincil ulakların fonksiyonlarında moleküler düzeyde meydana gelen bu değişiklikler opiyatların etkilerine duyarlılık gelişmesiyle bağlantılı olabilir.

Opioid peptidler ile birlikte serotonin, dopamin ve GABA'nın alkol bağımlılığında rol aldığını gösteren birçok kanıt bulunmaktadır (31). Alkol self stimülasyonu için kullanılan hayvan modellerindeki farmakolojik çalışmalar bu kanıtlardan biridir. Alkolün self stimülasyonu morfin uygulanması ile artar (32). Narkotik antagonistler alkol tüketim davranışı üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir. Yapılan deneysel çalışmalarda, narkotik antagonist bir ilaç olan naltrekson, alkol bağımlılığı olanlarda denenmiş ve bu ilacın alkol relapsını önleyici etkisi olduğu bulunmuştur (33,34).

IV. Serotonin ve Serotonerjik Sistem: Serotonin beyinde nörotransmitter ve nöromodulator görevi yapan bir monoamindir. Beyinde Raphe sistemi içinde yer alır. Serotonerjik sistemin normal davranış kalıbının sürdürülmesinde önemli rolü vardır. 5HT_{2A} ve 5HT_{2C} reseptörleri, dopaminerjik etkinliğin modülasyonunda rol oynarlar. Serotonerjik sistem, mezo-kortiko-limbik dopaminerjik sistem ve nigro-striatal dopaminerjik sistem ile önemli etkileşimler gösterir (35).

Alkol tercih eden sıçanlar ile tercih etmeyen sıçanlar karşılaştırıldığında alkol tercih eden sıçanların nükleus akkumbens bölgelerinde serotonin ve dopamin seviyelerinin azaldığı bulunmuştur (36). Yapılan başka bir çalışmada ise alkolik hastaların beyin omurilik sıvılarındaki (BOS) 5-HIAA seviyesi alkolik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında serotoninde göreceli bir eksiklik olduğu görülmüştür (34). BOS'daki düşük 5-HIAA alkolizm için yüksek riskleri bulunan impulsif bir grup kişide de gösterilmiştir (37).

Kronik alkol alımı ve alkol yoksunluk sendromunun beyinin çeşitli bölümlerindeki serotonerjik aktivite üzerine olan etkileri deneysel olarak alkolik yapılmış sıçanlar üzerinde incelenmiştir. Özellikle striatumda gerek kronik alkol alımı esnasında (38) gerekse alkol yoksunluğunun ilk 6 saatlik erken döneminde (39) serotonin düzeylerinde anlamlı ölçüde azalmalar gözlenmiştir. Kronik alkol alımı esnasında striatal serotonin düşüklüğü 10. günde maksimum seviyeye ulaşırken 21. günde serotonin düzeyleri normal değerlere yaklaşmıştır (38). Bu gözlem alkolün davranışsal etkilerine

gelişen toleransta serotoninin katkısını düşündürmektedir. Striatum özellikle alkolün dopaminerjik sistemle etkileşmesi bakımından önemli bir anatomik bölgedir (40). Yapılan çalışmaların sonuçları alkole tolerans ve bağımlılık gelişiminde striatal serotoninin de önemli ölçüde katkısı olduğunu göstermektedir.

V.GABA ve GABAerjik Sistem: GABA beyin ana inhibitör nöromediyatörüdür. GABA etkinliğini artıran ilaçlar sedatif, anksiyolitik ve antikonvülzan olarak kullanılırlar. GABA-B antagonistleri yoksunluk sendromuna bağlı konvülsiyonları azaltır. Çünkü GABA-B reseptörleri GABAerjik otoreseptörler olduklarından GABA'nın sinir ucundan salınımını inhibe ederler. GABA-B reseptör antagonisti CGP-35348 hipnosedatif ilaçlara bağlı kesilme sendromu tedavisinde kullanılmış ve nöbetleri azalttığı görülmüştür (35). Çoğunluğu ara nöron olan GABAerjik nöronlar diğer sistemlerdeki nöronları kontrol etmek suretiyle inhibisyon yaparlar. Örneğin, nigrostriatal yolakta dopaminerjik nöronlarla sinaps yaparak dopaminerjik sistemi inhibe ederler (35).

Alkolün anksiyolitik etkilerinin benzodiazepin-GABA reseptörü ve klorür iyonoforu yoluyla sağlandığını gösteren bulgular vardır (41). Yapılan in vitro çalışmalarda, alkolün, iyon kanalları boyunca klor akışını artırdığı görülmüştür (42,43). Yapılan deneysel çalışmalarda benzodiazepin parsiyel antagonisti olan Ro 15-4513'ün alkolün iyon kanalları boyunca klor akışını artırıcı etkisini önlediği ve alkol tüketiminde doza bağlı azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (44-46).

VI.Noradrenalin ve Noradrenerjik Sistem: Noradrenalin içeren nöronların büyük bir çoğunluğu SSS'de lokus seruleusda lokalize olmuştur. Noradrenalinin alkol ve morfin başta olmak üzere birçok maddeye bağlı yoksunluk sendromu sırasında ortaya çıkan sempatik hiperaktiviteden sorumludur. Bağımlılık yapıcı maddelerin belli bir süre kullanımı sonucu lokus seruleus gibi önemli noradrenerjik yapılarda adaptasyon oluşur. Bağımlılık yapan maddenin ani olarak kesilmesi ile hiperaktivite ve ajitasyon gibi kesilme semptomlarının ortaya çıkmasında bu adaptasyonun rolünün olması kuvvetle muhtemeldir (1, 47).

Santral presinaptik α_2 adrenerjik reseptörler presinaptik nöronlardaki noradrenerjik salınımı inhibe eden otoreseptörlerdir. Bu reseptörlerde gelişen bir duyarlılaşmanın alkol yoksunluk sendromunun ajitasyon, hiperaktivite ve hipereksitabilite gibi semptomlarından sorumlu olabileceğini düşündüren birçok bulgu vardır. Klonidin gibi santral α_2 agonistlerinin alkol yoksunluk sendromunda faydalı etkilerinin olması ve alkol yoksunluk sendromu sırasında noradrenalin döngüsünün artması bu görüşü destekler (48).

VII.Nitrik Oksit ve Santral Nitrerjik Sistem: Son zamanlarda santral nitrerjik sistemin morfin ve alkol bağımlılığında rolü olabileceğine ilişkin bazı veriler elde edilmiştir. Nitrik oksit (NO) sentezini katalizleyen NO sentaz (NOS) enzimini inhibe eden ilaçları deney hayvanlarında oluşturulan morfin (49,50) ve alkol yoksunluk sendromunda (51,52) ortaya çıkan semptomların şiddetini azaltmışlardır. Amfetamin gibi psikostimulanlarla indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi bloke etmişlerdir (53). Bütün bu bulguların yanında sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunda ortaya çıkan odiyoenik tutarıklarda nitrik oksidin endojen bir mediyatör olabileceğini düşündüren bulguların elde edilmiş olması (52), santral nitrerjik sistemin madde bağımlılığının tedavisi konusunda umut verici, yeni ve incelenmeye değer bir alan olduğu izle-

nimini vermektedir.

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 (54). Eksitator aminoasit reseptörlerinin özellikle de NMDA reseptörlerinin glutamat aracılığı ile uyarılması postsinaptik nöron membranında hücre içine Ca^{2+} girişini artırarak NO sentezini katalizleyen enzim olan NOS'un Ca^{2+} /Calmodulin aracılı aktivasyonuna neden olur. NOS'un aktive olması da NO sentezlenmesi ve üretimindeki artışla sonuçlanır. Postsinaptik nöronda sentezlenen ve salıverilen NO retrograd olarak presinaptik uca difüze olur ve guanilat siklazı (GC) uyararak, presinaptik uçtan cGMP aracılı glutamat salınımını provoke eder (55). Özellikle alkol ve opioid bağımlılığı üzerine gerçekleştirilen bazı çalışmanın sonuçları santral eksitator aminoasiderjik sistemin stimülasyonunun yoksunluk sendromunun belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (53).

Beyin ödüllendirme sistemi içinde etkin nörotransmitterler olan, dopamin, noradrenalin ve serotoninin madde bağımlılığının gerek oluşumunda gerekse sürdürülmesinde önemli role sahip nörotransmitter sistemlerdir. GABA sistemi ve endojen opioid peptidlerin de bağımlılık oluşumunda önemli ölçüde katkıları söz konusudur. Bu nörotransmitterler ve ilişkili oldukları sistemler gerek birbirleri ile gerekse glutamaterjik sistem gibi başka sistemlerle de etkileşebilmektedir. Bu durum madde bağımlılığının altında yatan santral farmakolojik mekanizmaların anlaşılmasını güçleştirmekte ve etkili bir farmakolojik tedavinin geliştirilmesinde önemli engel teşkil etmektedir.

Glutamat ve NO bağımlılığın oluşumundan çok yoksunluk sendromu belirtileri ile ilişkili gibi görünmektedir. Yoksunluk sendromu esnasında karşılaşılan istenmeyen belirtilerin çoğu bu sistemlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Gerek glutamat antagonistleri gerekse NOS inhibitörleri deney hayvanlarında alkol ve morfin yoksunluk sendromu esnasında gözlenen, yoksunluk sendromu belirtilerini tedavi edici etkilere sahiptir. Ancak bu tür ilaçların yoksunluk sendromunun kontrolünde kullanılabilmesi için kontrollü klinik çalışmaların sonuçlarına gereksinim vardır. Özellikle NOS inhibitörlerin deney hayvanlarında ciddi yan etkilere sahip olması bu ilaçların preklinik çalışmalara girişini geciktirmektedir.

Bağımlılığın oluşumu ve sürdürülmesine katkı sağlayan farmakolojik mekanizmalar oldukça karmaşıktır. Bu durum madde bağımlılığının kökten tedavisini oldukça güçleştirmekle beraber, araştırmalar gelecek için umut vermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Uzbay İT, Yüksel N. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. Yüksel, N. (editör) Psikofarmakoloji, , Değiştirilmiş 3. baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003: 485-520.
- 2- Kayaalp SA. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. (8.Baskı, 2.cilt), Ankara, Feryal Matbacılık Sanayi ve Ticaret A.Ş., 1998: 1005-1012.
- 3- Koob FG. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol Sci,1992; 13: 177-184.
- 4- Koob GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. Kalivas PW, Samson HH (editors). The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction. New York, Academy of Sciences, 1992: 171-191.

- 5- Koob GF. Neurobiological mechanism in cocaine and opiate dependence. O'Brien CP, Jaffe JH (editors). Addictive States., New York, Raven Press, 1992: 79-92.
- 6- Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10. Edition, New York, The McGraw Hill Companies, 2000: 622-624.
- 7- Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. Psychol Rev 1987; 94: 469-492.
- 8- Glickman SE, Schiff BB. A biological theory of reinforcement. Psychol Rev 1967; 74: 81-109
- 9- Schatzberg AF, Nemeroff CB. Psychopharmacology. 2. Edition, Washington DC, The American Psychiatric Press, 2000: 654-655.
- 10- Ritz RT, Lamb MC, Oldburg SR, et al. Effects of cocaine on the dopamine transporter. Science 1987; 237: 1219-1223.
- 11- Balter M. New clues to brain dopamine control, cocaine addiction. Science 1996; 271: 909-911.
- 12- Roberts DCS, Koob GF, Klonoff P, et al. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. Pharmacol Biochem Behav 1980; 12: 781-787.
- 13- Yokel RA, Wise RA. Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward. Science 1975; 187: 547-549.
- 14- Weiss F, Herd YL, Ungerstedt U, et al. Neurochemical correlates of cocaine and ethanol self-administration. Kalivas PW, Samson HH (Eds). The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction. New York, New York Academy of Sciences, 1992: 220-241.
- 15- DiChiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci U S A 1988; 85: 5274-5278.
- 16- Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, et al. Opposite modulation of cocaine-seeking behavior by D₁- and D₂-like dopamine receptor agonists. Science 1996; 271: 1586-1589.
- 17- Bechara A, Tranel D, Damasio H, et al. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. Science 1995; 269: 1115-1118.
- 18- Stewart J, Druhan JP. The non-competitive MDA antagonist, MK-801 blocks the development of conditioned activity to amphetamine. Society for Neuroscience Abstracts 1991; 557: 12.
- 19- Almaric M, Koob GF. Functionally selective neurochemical afferents and efferents of the mesocorticolimbic and nigrostriatal dopamine system. Prog Brain Res 1993; 99: 209-226.
- 20- Brog JS, Salaspongse A, Deutch AY, et al. The patterns of afferent innervations of the innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. J Comp Neurol 1993; 338: 225-278.
- 21- Fuller TA, Russchen FT, Price JL. Sources of presumptive glutamatergic/aspartergic afferents to the rat ventral striatopallidal region. J Comp Neurol 1987; 258: 317-338.
- 22- Lonart G, Zigmund MJ. High glutamate concentrations evoke Ca (+ -) independent dopamine release from striatal slices: a possible role of reverse dopamine transport. J Pharmacol Exp Ther 1991; 256: 1132-1138.
- 23- Westerink BH, Santiago M, De VJ. The release of dopamine from nerve terminals and dendrites of nigrostriatal neuron induced by excitatory amino acids in the conscious. Arch Pharmacol 1992; 345: 523-529.
- 24- Youngren KD, Daly DA, Moghaddam B. Distinct actions of endogenous excitatory amino acids on the outflow of dopamine in the nucleus accumbens. J Pharmacol Exp Ther 1993; 264: 289-293.
- 25- Karler R, Calder LD, Chauhry IA. Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MKSOL. Life Sci 1989; 45: 599-606.
- 26- Freed WJ, Cannon SH. A possible role for AA2 excitatory amino acid receptors in the expression of stimulant drug effects. Psychopharmacology 1990; 101: 456-464.
- 27- Kelly AE, Throne LC. NMDA receptors mediate the behavioral effects of amphetamine infused into the nucleus accumbens. Brain Res Bull 1992; 29: 247-254.
- 28- Bozarth MA, Wise RA. Anatomically distinct opiate receptor field mediated reward and physical dependence. Science 1984; 224: 516-517.
- 29- Almaric M, Koob GF. Low doses of methylnaloxonium in the nucleus accumbens antagonize hyperactivity induced by heroin in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1985; 23: 411-415.
- 30- Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science 1988; 242: 715-723.
- 31- Reid LD, Hunter GA. Morphine and naloxone modulate intake of ethanol. Alcohol 1984; 1: 33-37.
- 32- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 881-887.
- 33- Murphy JM, McBride WJ, Luming L, et al. Regional brain levels of monoamines in alcohol-preferring. Biochem Behav 1982; 16: 145-149.
- 34- Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashadi M, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 576-880.
- 35- Kayaalp SA. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 8.Baskı, Cilt 1, Ankara, Feryal Matbacılık Sanayi ve Ticaret A.Ş., 1998, 719-758.
- 36- Li TK, Lumeng L, McBride J. Pharmacology of alcohol preference in rodents. Adv Alcohol Subs Abuse 1998; 7: 73-86.
- 37- Witkin JM. Blockade of the locomotor stimulant effects of cocaine and methamphetamine by glutamate antagonists. J Pharmacol Exp Ther 1992; 261: 476-483.
- 38- Uzbay IT, Usanmaz S, Akarsu ES. Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. Neurochem Res 2000; 25: 257-262.
- 39- Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyigit EE, et al. Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs. Drug Alcohol Depend 1998; 53: 39-47.
- 40- Uzbay IT. Etanol ve dopaminerjik sistem. GATA Bülteni 1995; 37: 124-130.
- 41- Weiss F, Koob GF. The neuropharmacology of ethanol self-administration. Mayer RE, Koob GF, Lewis MJ, et al.(editors). Neuropharmacology of Ethanol: New approaches. Boston, MA, Birkhauser, 1991: 125-162
- 42- Meyer RE. Anxiolytics and the alcoholic patient. J Stud Alcohol 1986; 47: 269-273.

- 43- Crabbe JC, Phillips TJ. He serotonin 5-HT 1 B receptor: a QTL for alcohol preference drinking. Paper presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, December 1996.
- 44- Suzdak PD, Schwartz RD, Scolnick O, et al. Ethanol stimulates gamma amino butyric acid receptor mediated chloride transport in rat brain synaptoneurosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986 ; 83: 4071-4075.
- 45- Suzdak PD, Glowa RJ, Crawley JN, et al. A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science* 1986; 234:1243-1247.
- 46- Seanson HH. Initiation of ethanol reinforcement using a sucrose-substitution procedure in food-and water-sated rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10:436-442.
- 47- Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Int Med* 1987; 107: 875-889.
- 48- Parale MP, Kulkarni SK. Studies with α -2 adrenoceptor agonists and alcohol abstinence syndrome in rats. *Psychopharmacology* 1986; 88: 237-239.
- 49- Adams ML, Kalicki JM, Meyer ER, Cicero TJ. Inhibition of morphine withdrawal syndrome by a nitric oxide synthase inhibitor, N^G-nitro-L-arginine methyl ester. *Life Sci* 1993; 52: 245-249.
- 50- Arıcıoğlu Kartal F, Uzbay İT. Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sci* 1997; 61: 1775-1781.
- 51- Adams ML, Sewing BN, Chen J, et al. Nitric oxide-related agents alter ethanol withdrawal in male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 195-199.
- 52- Uzbay İT, Erden BF, Tapanyığıt EE, Kayaalp SO. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci* 1997; 61: 2197-2209.
- 53- Çelik T, Zagli Ü, Kayir H, Uzbay İT. Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice. *Drug Alcohol Depend* 1999; 56: 109-113.
- 54- Uzbay İT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25: 43-52.
- 55- Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci* 1991; 14: 60-67.