

Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp  
Türkiye Bilimler Akademisi

Şeref Üyesi

## MADDE BAĞIMLILIĞINDA TEMEL KAVRAMLAR

Karadeniz Teknik Ü. Tıp Fakültesi  
Trabzon, 24 Ekim 2007

İlaç ve diğer psikotrop (psikoaktif) maddelere **bağımlılık**, **oluşmasında ve sürdürülmesinde**, nörobiyolojik ortak noktaları yanında, maddenin beyin üzerindeki etki kalıbının ve genetik, kültürel, çevresel ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı mültifaktöriyel bir durumdur.

Bağımlılık yapıcı maddeye kısa veya uzun süre maruz kalma sonucu **beyindeki motivasyonel süreçlerin** normal düzenlenmesi bozulmaya (disregülasyon) başlar. Bu nedenle bir görüşe göre bağımlılık tekrarlayan madde zehirlenmesine bağlı **karmaşık bir beyin hastalığıdır**; psikiatrik ve nörolojik doğal hastalıkları taklit eder. Yeni bir hastalık adı doğmuştur:

**Madde Kullanım Bozukluğu (Substance Use Disorder)**

**Bağımlılık terimi yerine klinik bağlamda “addiction” (tutkunluk) sözcüğü** daha sık kullanılır. Bu bağlamda bağımlılık olayın biyolojisi ile ilişkili bir terim olarak kabul edilir.

Tutkunluk ile nedensel ve zamansal bakımdan ilişkili olabilen bir davranışsal durum olan **madde kötüye kullanımına** mutlaka kişide bağımlılık gelişmiş olması **eşlik etmez.**

## TANIMLAR

**DSÖ'nün konu ile ilgili bir komitesinin yaptığı tanıma göre madde bağımlılığı,**

- psikotrop bir madde ile SSS arasındaki etkileşmeden doğan ve
- ilacın **keyif-artırıcı (“duygudurumu yükseltici”)** psikolojik etkilerini **duyumsamak** için ve bazen de yokluğunun vereceği **huzursuzluktan sakınmak** için
- maddeyi devamlı veya periyodik olarak **alma dürtüsü ya da kompülsiyonu** başta olmak üzere **çeşitli motivasyon, duygudurum ve algılama bozukluklarının ve diğer reaksiyonların** eşlik ettiği
- psişik ve bazen de ilave olarak somatik (fiziksel) nitelikli bir durumdur.

Psiyatri nozolojisinde en yetkili bir kaynak sayılan **Amerikan Psikiyatri Derneğinin (APD) DSM IV (1994) Kılavuzunda,**

motivasyonel davranışsal bozukluk belirtilerine ve bireylerarası etkileşimdeki bozuklukların türüne ve derecesine göre madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı için **somut tanımlar** yapılmıştır.

**Madde kötüye kullanımının tanımında,** *kriter olarak* APD , özellikle, tekrarlayan madde kullanımı sonucu işte, okulda ve aile içinde kişinin temel yükümlülüklerini yerine getirememesi ve fiziksel bakımdan tehlikeli olan durumlarda maddeyi tekrar tekrar kullanmasını , maddeyle ilişkili yedi sorundan en az üçünün son 12 ay veya daha uzun süre içinde meydana gelmiş olmasını esas alır.

**Madde tutkunluğu/bağımlılığı tanımında** ise APD uzun süreli kullanılış sonucu

- maddenin etkisinin belirgin şekilde azalmasını ve maddenin fazla miktarda ve uzun süre alınmasının gerekmesini,
  - madde temin etmek için ve etkisinden toparlanmak için fazla zaman sarfedilmesini,
  - madde kullanımına zaman ayırmak için önemli sosyal, mesleki ve dinsel etkinliklerden vazgeçilmesini ya da bunların azaltılmasını ,
  - maddeyle ilişkili olası dört sosyal, yasal veya kişilerarası sorundan herhangi birinin son 12 ay içinde meydana gelmiş olmasını esas alır.
  - **Her iki durumda da** ilkinde görece hafif, ikincisinde daha  **ciddi sorunlara karşın** madde kullanımının *bırakılmaması veya bırakılmaması* sözkonusudur.

### **FARMAKOLOJİK ORTAK ÖZELLİKLERİ:**

Bağımlılık-yapıcı (adiktif) maddelerin ortak farmakolojik özelliklerinden en önemlisi bunların farmakolojik bakımdan **keyif-verici veya keyif-artırıcı (“mood-elevating”) psikoaktif maddeler** olmasıdır. Santral sinir sistemini etkileyen farmakolojik ajanlardan bazıları *psikoaktif değildir* ve ya da psikoaktif nitelikte olsalar bile psikişik etkileri *keyif-artırıcı şekilde değildir*. Bunlar *bağımlılık yapmazlar*.

### **Bağımlılık oluşmasında pozitif pekiştirinin önemi ve negatif pekiştirisi:**

Adiktif maddelerin önemli **ortak bir farmakolojik özelliği pekiştirici (“reinforcer”) olmalarıdır**. Bir maddenin duygudurumda yaptığı değişme, onu tekrar tekrar kullanma veya onusuz edememe davranışını teşvik ediyorsa ya da kullanımını pekiştiriyorsa böyle bir madde pekiştiricidir. Bu tür bir pekiştirici, **pozitif pekiştirici** (positive reinforcement) **veya ödüllendirme (“reward”)** sayılır. Maddenin yaptığı **keyif artması (“mood elevation”)** veya **öfori**, pozitif pekiştirici ana etkidir. Buna maddenin **ödüllendirici etkisi** adı da verilebilir.

Pekiştirinin **madde kullanmayı sürdürmede** rol oynayan **negatif pekiştiri** türü de vardır. Bağımlılık yapan maddeyi kesmenin veya bulamamanın keyifte yapacağı azalma bağımlı için **negatif (olumsuz) bir durum veya sendromdur** (yoksunluk sendromu). Bağımlı bu duruma düşmekten sakınmak için maddeyi almaya devam eder.

Yorumsal bir ifadeyle, negatif pekiştiri bağımlının istediği bir durum değildir.

**Bir maddenin pozitif pekiştiri yapıp yapmadığı sıçanlarda ve maymunlarda kendi-verme (“self-administration”) deneyleri ile konulabilir;** yer tercih etme yöntemi ve diğer bazı yöntemler de bu bakımdan işe yarayabilir.

Pozitif pekiştiri fenomeni **ilk olarak** 1954'te (Olds ve Milner, Comp. Physiol. Psychol. 47: 419-427) hareket edebilen sıçanlarda septal bölge ve medyal ön beyin demeti veya ventral tegmental alan gibi beyin ödüllendirici (“zevk verici”) bölgelerine bir uyarıcı elektrod yerleştirdikten sonra hayvanın kendi kendini stimüle etmesine olanak veren bir düzenekte gerçekleştirilen **intrakranyel self-stimülasyon yöntemi** kullanılarak tanımlanmıştır.

Elektriksel veya kimyasal (madde vererek yapılan) **pozitif pekiştirinin ortak nörobiyolojik özelliği** beyinde genellikle mezokortikolimbik dopaminerjik sistemin aktive edilmesidir (dinlentsel kötüye kullanımda tek mekanizma sayılabilir).

Ancak beyinde nöronal sistemler arasındaki yoğun etkileşme (adaptif değişiklikler, bu arada nöron plastisitesi ) nedeniyle dopamin hipotezi bağımlılık patojenezinde simplistik (kolaya kaçan) bir yaklaşım sayılır. **Aslında bağımlılığın nörobiyolojisi karmaşıktır ve başlangıç döneminden sonra karmaşıklık daha da artar; İleri dönemde, prefrontal korteksten n. accumbens'e giden glutamerjik eksitatör yolağın aktivasyonu patojenezde öne geçer.**

**Bağımlılık kazanmış bir kimsede ilacın kesilmesi veya farmakolojik antagonistinin verilmesi** maddenin farmakolojik grubuna göre az veya çok belirgin ve ciddi semptom ve işaretlerle kendini gösteren **bir yoksunluk sendromuna neden olur. Buna kesilme (withdrawal) sendromu veya olayı da denilir.**

**Yoksunluk belirtilerinin yönü** maddenin sinir sisteminde yaptığı etkinin yönünün tersidir.Örneğin depresan ilaçlarla ilişkili yoksunluk sendromunda SSS stimülasyonu belirtileri ve stimulan ilaçlarla ilişkili sendromda depresif belirtiler egemendir. **İlaç aşırı madde özlemi ("craving") bütün madde kesilmesi olaylarının ortak semptomudur.**

**Yoksunluk sendromunun altında yatan patolojik zemin , maddenin beyinde sürekli olarak bulunmasına karşı maddenin etkilediği merkezlerde onun etkisini nötralize etmek için zıt yönde etki yapan mekanizmalarının bir süredir aktive edilmiş olması ve madde kesilince bu mekanizmaların egemen duruma geçmeleridir. Bu dengesizlik yeni bir homeostaz oluşması ile kısa zamanda düzeltildiği için yoksunluk belirtileri madde özlemi hariç genellikle uzun sürmez. Ancak yıllar süren bırakmadan sonra bile nükse (“relapse”) yatkınlık geçmez**

**Psişik ve fiziksel bağımlılık:** Bir maddeye tutkunluk gösteren bir kişide bilimsel bakımdan analitik (veya didaktik) yaklaşımla iki tür bağımlılık ayırt edilir:

**Psişik bağımlılık , maddenin pozitif pekiştiri yapmasına bağlıdır ve tutkunluğun onsuz olmaz komponentidir.** Maddeyi almaya devam etme arzusu ile kendini belli eder. Kişide maddeye karşı, maddenin türüne göre değişen bir derecede az veya çok şiddetli, **baskılanması zor bir özlem (“craving”)** gelişmiştir. Madde özlemi kişiyi **ilaç arama davranışı** (“drug seeking behaviour”) içine sokar. Psişik bağımlılığın derecesi maddenin **farmakolojik grubuna ve bazen grup içindeki konumuna** göre değişir. Heroin, kokain ve sigara dumanı içinde alınan nikotin güçlü ilaç özlemi ve psişik bağımlılık oluşturur.

Madde alındığı zaman oluşan keyif artmasının (“high”) ve kesildiği zaman oluşan özlemin **hızı ve boyutu** maddenin **farmakokinetiği** ile yakından ilişkilidir.

Şöyle ki:

**Madde beyne hızlı giriyorsa** keyif artması (“high”) şiddetli olur. Örneğin **inhalasyon yoluyla** (“crack) **ya da i.v. alınan** kokain veya heroinin **cinsel orgazmına yakın derecede keyif oluşturduğu söylenir.** Beyne **fazla girme** doz-yanıt ilişkisine göre **etkinin şiddet ve süresini artırır.**

**Fiziksel bağımlılık,** maddenin kısa veya uzun bir süre boyunca bulunması sonucu beyinde etkilediği merkezlerdeki nöronlarda ona karşı zamanla **adaptif değişiklikler , (nöroadaptasyon), bu arada belirli nöronlarda plastisite,** meydana gelmesine bağlıdır. Bu adaptasyon maddeye **zıt-yanıt şeklinde** olduğu için **kontradaptasyon** adını da alır.

Fiziksel bağımlılık **nöron düzeyinde meydana geldiğinden** vücut dışında kültürü yapılan nöronları bir süre maddeye maruz bırakarak **in vitro olarak meydana getirmek mümkündür**. Fiziksel bağımlılık, psişik bağımlılığın aksine **aslında bağımlının istemediği bir durumdur**. **Fiziksel bağımlılığın şiddeti**, madde kesildiği zaman ortaya çıkan **yoksunluk sendromunun somatik (fiziksel) belirtilerinin şiddeti ile ölçülür**.

**Tolerans:** Adiktif ilaçların bazıları sürekli kullanıldıklarında hızlı veya yavaş bir **şekilde etkilerinin şiddeti azalır, süresi kısalır**. Bu nedenle kullanan kişi maddenin **dozunu artırma gereği duyar**.

Tolerans **belirli bir tavan düzeye kadar oluşur**, ondan sonra durur.

**Aynı nöronal mekanizmayla etki yapan ilaçlara karşı çapraz-tolerans oluşur**. **Toleransın gelişme hızı ve boyutu da**, tıpkı fiziksel bağımlılık gibi, **maddelerin farmakolojik sınıfına göre değişiklik gösterebilir**.

**Düzenli (kesintisiz) alınması durumunda** bazı ilaçlara karşı yüz kez veya daha çok kez fazla tolerans gelişebilir (örneğin opioid maddeler gibi). İlaça maruziyetin **kesintili olması** toleransı olumsuz etkiler.

**İlaç kötüye kullanımı ve tutkunluğunda kişisel ve sosyal zarar:** Bu olayların topluma maliyeti ile topluma ve kişiye zararı birçok hastalığından daha fazladır ve önemli **halk sağlığı , sosyal ve hatta siyasi sorunlar** oluştururlar.

Bu nedenle ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile **mücadele ulusal ve uluslararası** düzeyde hükümet ve uluslararası kuruluşların gündeminde önemli bir yer tutar. Mücadele **bölgesel veya global dayanışma gerektirir.**