

Madde Kullanımında Çapraz Tolerans: Denetimli Serbestlik Kapsamında Bir Olgu

53. BÖLÜM

Duygu ALTIN
Görkem YARARBAŞ

Tedavi sürecinde bir maddenin bir diğerinin yerine konması, özellikle yerine konan madde orijinalinden daha zararlıysa klinik bir sorundur. Bağımlılık uzmanları tarafından esrar kullanımı alkol ve sigaradan daha az zararlı olarak değerlendirilmiştir (1). Karşılaştırmalı hastalık ve ölüm oranları alkol ve tütün kullanımında esrara kıyasla daha yüksektir (2,3). Alkol en zararlı psikoaktif maddeler sıralamasında yer alırken alkolün kanser ve siroz gibi akut ve kronik olarak sağlık açısından zararları söz konusudur. Sosyal ve ekonomik sonuçları olduğu gibi başkalarına verilen zararlar da ilişkili bulunmuştur. Bazı araştırmacılar esrarı orta-düşük riskli madde olarak sınıflandırmaktadır (4,5), ancak son 20 yıl içerisindeki araştırmalar düzenli esrar kullanımının da önemli derecede sağlık ve psikososyal etkileriyle, düşük okul performansı, psikoz, yetişkinlikte bilişsel bozulma ve eğilimli kişilerde kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu kanıtlamıştır (6).

Alkol, tütün ve esrar kullanımı sıklıkla bir arada görülmektedir (7) ve en sık kötüye kullanılan maddelerdir. 2015 yılı itibarıyla, 63.5 milyon insanın dünya genelinde alkol kullanım bozukluğu olduğu, 19.8 milyon kişinin ise esrar kullanım bozukluğu olduğu tahmin edilmektedir (8).

Alkol ve esrar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok gözden geçirme çalışması mevcuttur. Bazı araştırmalar esrarın yasallaşmasından sonra di-

ğer maddelerle esrarın artan birlikte kullanımını göstermektedir (9). Değişen yasal çerçeve esrarın bazı Birleşik Devletler eyaletleri, Kanada, Uruguay'da esrarın yasallaşmasıyla birlikte bu tartışmayı gündeme getirmiştir. Dolayısıyla esrar ve alkol kullanımı arasındaki ilişkinin iyi anlaşılması önem arz etmektedir (10).

Esrar abstinensinde alkolün yerine konmasına ilişkin kanıtlar karmaşıktır. Toplum içerisinde takibi yapılan esrar tedavisine başvuran hastalarda artan alkol kullanımı bulunurken (11), tedavi gören esrar bağımlısı bireylerin yer aldığı iki çalışma ve tedavi görmeyen esrar bağımlısı olan bireylerin yer aldığı iki çalışmada esrar kullanımındaki azalmaya artan alkol kullanımı eşlik etmemektedir (12-15). Fakat başka bir araştırma (16) tedavi görmeyen günlük esrar kullanımını sonlandıran kişilerde artan alkol kullanımı olduğunu göstermektedir. Esrarın yerine alkol ve tütün kullanımının konulması hakkındaki kapsamlı bir çalışmada, 28 tedavi altında olmayan esrar kullanıcısının 14 günlük kimyasal olarak doğrulanmış esrar abstinens döneminde alkol kullanımlarının arttığı tespit edilmiştir (17). Ancak çalışma kısa süreli esrar yoksunluk dönemini incelemiş olup uzun vadeli abstinensi incelememiştir. Daha uzun vadeli abstinensi inceleyen bir başka çalışmada ise esrar kullanımında kayma yaşayanlarda kullanımın yeniden başlamasıyla

min D1 reseptörlerini aktive etme ve gen ekspresyonunu değiştirme yoluyla öğrenmede rol alan ortak moleküler mekanizmalarda etkili olmaktadır (45). Madde kullanımı madde anılarını artırarak aşermeye neden olabilmektedir (46). Farklı psikoaktif maddelerdeki karmaşık etkileşimler göz önünde bulundurulduğunda, çapraz tolerans eğilimini artırarak epigenetik değişikliklere yol açabilmektedir (47). Kaymayı önleme çerçevesinde, olası hipotezler alkol kullanmanın madde aşermesiyle başa çıkmak için gerçekleştirildiğini kapsamaktadır (48). Araştırmada yer alan olguda da benzer yönde şiddetli aşermeye başa çıkma yöntemi olarak alkol kullanımı görülmektedir.

Yasadışı maddelere ilişkin araştırmalar genellikle birinci tercih maddesi üzerinedir, diğer yasa dışı maddeler kısıtlı şekilde göz önünde bulundurulmaktadır. Alkol ve tütün gibi yasal maddeler ise daha da düşük oranda dikkate alınmaktadır. Ancak bu veriler ışığında bütüncül bir yaklaşımın daha etkin olacağı değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, bir madde kullanım bozukluğundan tedavi gören ve iyileşen bir bireyin başka bir madde kullanım bozukluğu geliştirme riskinin yüksek olduğu değerlendirilmektedir (49). Madde bağımlılığı, yaygınlıkla, farklı şekillerde ortaya çıkan tek bir sendrom olarak değerlendirilmektedir ve maddenin yerine başka bir maddenin geçmesi klinik olarak önemsenmektedir (50,51). Madde kullanımında yerine koyma açısından risk faktörleri ve yaygınlığının daha iyi anlaşılması klinik gözlem ve yönetim bazında bilgilendirici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Nutt D, King LA, Saulsbury W, et al. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet*. 2007; 369:1047-1053.
2. Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, et al. The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 study. *PLoS One*. 2013;8:e76635.
3. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2013;382:1064-1074.
4. Nutt DJ, King LA, Phillips LD, et al. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010;9752:1558-1565.
5. van Amsterdam J, Opperhuizen A, Koeter M et al. Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population. *European addiction research*. 2010;16(4):202-207.
6. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?. *Addiction*. 2015;110(1):19-35.
7. Prince van Leeuwen A, Creemers HE, Verhulst FC, et al. Legal substance use and the development of a DSM-IV cannabis use disorder during adolescence: the TRAILS study. *Addiction*. 2013;109:303-311.
8. Peacock A, Leung J, Larney S, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018;113(10):1905-1926.
9. Yurasek AM, Aston ER, Metrik J. Co-use of Alcohol and Cannabis: A Review. *Addiction Reports*. 2017;4(2): 184-193.
10. Risso C, Boniface S, Subbaraman MS, et al. Does cannabis complement or substitute alcohol consumption? A systematic review of human and animal studies. *Journal of Psychopharmacology*. 2020.
11. Kadden RM, Litt MD, Kabela-Cormier E, et al. Increased drinking in a trial of treatments for marijuana dependence: substance substitution?. *Drug Alcohol Depend*. 2009; 105: 168-171.
12. Hammer T, Vaglum P. Further course of mental health and use of alcohol and tranquilizers after cessation or persistence of cannabis use in young adulthood: A longitudinal study. *Scand J Soc Med*. 1992;20: 143-150.
13. Hughes JR, Peters EN, Callas PW, et al. Attempts to stop or reduce marijuana use in non-treatment seekers. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 97:180-184.
14. Marijuana Treatment Project Research Group. Brief treatments for cannabis dependence: Findings from a randomized multisite trial. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72: 455-466.
15. Stephens RS, Roffman RA, Curtin L. Comparison of extended versus brief treatments for marijuana use. *J. Consult. Clin. Psychol*. 2000; 68:898-908.
16. Copersino ML, Boyd SJ, Tashkin DP et al. Quitting among non-treatment-seeking marijuana users: Reasons and changes in other substance use. *Am J Addict*. 2006; 15: 297-302.
17. Peters EN, Hughes JR. Daily marijuana users with past alcohol problems increase alcohol consumption during marijuana abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 2010; 106:111-118.
18. Allsop DJ, Dunlop AJ, Saddler C. Changes in cigarette and alcohol use during cannabis abstinence. *Drug and alcohol dependence*. 2014; 138:54-60.
19. Hursh SR, Galuska CM, Winger G. The economics of drug abuse: A quantitative assessment of drug demand. *Molecular Interventions*. 2005;5:20-28.
20. Subbaraman MS. Substitution and complementarity of alcohol and cannabis: A review of the literature. *Substance use & misuse*. 2016; 51(11):1399-1414.
21. DiNardo J, Lemieux T. Alcohol, marijuana, and American youth: the unintended consequences of government regulation. *Journal of Health Economics*. 2001;

- 20(6):6, 991–1010.
22. Crost Bve Guerrero S. The effect of alcohol availability on marijuana use: Evidence from the minimum legal drinking age. *Journal of Health Economics*.2012;31(1):1112–121.
23. Simons-Morton B, Pickett W, Boyce W, et al. Cross-national comparison of adolescent drinking and cannabis use in the United States, Canada, and the Netherlands. *The International journal on drug policy*.2010; 21(1): 64–69.
24. Kühn S, Gallinat J. Common biology of craving across legal and illegal drugs— a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *European Journal of Neuroscience*.2011; 33:1318–1326..
25. Miller NS, Gold MS. A hypothesis for a common neurochemical basis for alcohol and drug disorders. *Psychiatr Clin North Am*.1993; 16(1)105–117.
26. Betz C, Mihalic D., Pinto ME, et al. Could a common biochemical mechanism underlie addictions?.*Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*.2000; 25:11–20.
27. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 24(2): 97–29.
28. Di Chara G, Bassareo V, Fenu S, et al. Dopamine and drug addiction:the nucleus accumbens shell connection, *Neuropharmacology*.2004;47: 227–241.
29. R. A. Wise, «Dopamine, learning and motivation,» *Nature reviews*, cilt 5, 2004.
30. Volkow ND, Fowler JS, Wang, GJ, et al. Dopamine in Drug Abuse and Addiction Results of Imaging Studies and Treatment Implications. *Arch Neurol*.2007;64(11): 1575–1579.
31. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction?. *Nature Neuroscience*.2005;8(11): 1445–1449.
32. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol*.2003;54: 25–53.
33. Everitt BJ, Wolf ME.Psychomotor Stimulant Addiction: A Neural Systems Perspective, *The Journal of Neuroscience*.2002;22(9):3312–3320.
34. Jeffrey DB. Treatment evaluation issues in research on addictive behaviors. *Addict Behav*.1975;1:23–36.
35. Kadden RM, Litt MD, Kabela-Cormier E, et al. Abstinence rates following behavioral treatments for marijuana dependence, *Addict Behav*.2007;32:1220–1236.
36. Staiger PK, Richardson B, Long CM, et al. Overlooked and underestimated? Problematic alcohol use in clients recovering from drug dependence. *Addiction*.2012;108(7): 1188–1193.
37. Model KE. The effect of marijuana decriminalization on hospital emergency drug episodes: 1975–1978. *Journal of the American Statistical Association*.1993;88;737–747.
38. Blanco C, Okuda M, Wang S, et al.Testing the Drug Substitution Switching-Addictions Hypothesis A Prospective Study in a Nationally Representative Sample. *JAMA Psychiatry*.2014;71(11): 1246–1253.
39. Breslau N, Peterson E, Schultz L, et al. Are smokers with alcohol disorders less likely to quit?. *Am J Public Health*.1996;86: 985–990.
40. Agosti V, Levin FR. Does remission from alcohol and drug use disorders increase the likelihood of smoking cessation among nicotine dependent young adults?. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*.2009; 44(2):120–124.
41. Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney L, et al. Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend*.2013;132(1-2):127–133.
42. García-Rodríguez O , Secades-Villa R, Flórez-Salamanca L, et al. Probability and predictors of relapse to smoking:results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend*.2013; 132(3):479–485.
43. Brigham GS, Schroeder G, Schindler E. Addressing smoking in community drug abuse treatment programs: practical and policy considerations. *J Psychoactive Drugs*.2007;39(4): 435–441.
44. Lindsay JA , Stotts AL, Green CE, et al. Cocaine dependence and concurrent marijuana use: a comparison of clinical characteristics. *Am J Drug Alcohol Abuse*.2009; 35(3): 193–198.
45. Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem*.2002; 78(3):637–647.
46. Baucó P, Wise RA. Potentiation of lateral hypothalamic and midline mesencephalic brain stimulation reinforcement by nicotine: examination of repeated treatment,. *J Pharmacol Exp Ther*.1994; 27(1):294–301.
47. Aguilar-Valles A, Vaissière T, Griggs EM. Methamphetamine-associated memory is regulated by a writer and an eraser of permissive histone methylation,.*Biological psychiatry*.2014;76(1): 57–65.
48. Stastny D Potter M. Alcohol abuse by patients undergoing methadone treatment programmes. *Br J Addict*.1991;86: 307–310.
49. Sussman S, Black DS. Substitute addiction: a concern for researchers and practitioners. *J Drug Educ*.2008;38(2): 167–180.
50. Peters EN, Hughes JR. Daily marijuana users with past alcohol problems increase alcohol consumption during marijuana abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 2010;106(2-3):111–118.
51. Haylett SA, Stephenson GM, Lefever RM. Covariation in addictive behaviours: a study of addictive orientations using the Shorter PROMIS Questionnaire. *Addict Behav*. 2004;29(1):61–71.
52. Haney M, Bedi G, Cooper ZD, et al. Predictors of marijuana relapse in the human laboratory:robust impact of tobacco cigarette smoking status. *Biol.Psychiatry*.2013;73:242–248.
53. Crost B, Rees DI. The minimum legal drinking age and marijuana use: new estimates from the NLSY97. *Journal of Health Economics*.2013; 32(2); 474–476.