



## BÖLÜM 29

# Bağımlılığın Nörobiyolojisi ve Temel Psikofarmakolojik İlkeler

Mustafa DANIŞMAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Alkol ve madde kullanım bozuklukları (AMKB) gelişiminde kişisel, çevresel ve toplumsal birçok etkenin rol oynadığı hem madde kullanan bireyi hem de toplumu ilgilendiren sonuçlar doğuran, önemli bir halk sağlığı problemidir (1).

Bağımlılık yapıcı maddeler beyinde ödül yollarını aktive edip keyif verici etkiler yaratmalarından ötürü ilgili maddeleri kullanan bireylerde tekrar kullanımlara yönelik motivasyon oluştururlar. Bununla birlikte tekrarlayan kullanımlarda ödül eşiği yükselen bireylerin aynı etkiyi yaşayabilmek için daha yüksek dozlarda madde kullanması gerekir. Çekilme veya yoksunluk döneminde oluşan olumsuz yaşantılar, olumsuz pekiştirici rolü görürler ve bağımlılık süreci böylece pekişmiş olur (2).

Bu bölümde bağımlılık sürecinin nörobiyolojik temelleri ve bağımlılık tedavisindeki temel psikofarmakolojik ilkelerden bahsedilmesi planlanmıştır.

### BAĞIMLILIĞIN NÖROBİYOLOJİSİ

Bağımlılık; kullanılmaya başlandıktan sonra yaşanan tüm olumsuz durumlara karşın, ilgili

maddelerin alımını durdurmada zorlukların yaşandığı, ilgili maddelerin kullanımının kesilmesi durumunda yoksunluk adı verilen olumsuz kimi duygusal ve fiziksel belirtilerin gözlemlendiği genetik, nörogelişimsel, bireysel ve sosyokültürel bileşenleri de olan kronik bir hastalıktır. Bağımlılık yapıcı maddeler aralarında ödül sistemi, karar alma ve hafıza ile ilgili beyin yapılarının da olduğu çoklu beyin bölgelerinde çeşitli değişikliklere yol açmaktadır (2).

Madde kullanımının nörobiyolojik temelleri hususunda yapılan ilk dönem çalışmalarının çoğu bağımlılığı, maddelerin haz verici etkilerine yoğunlaşarak beyin ödül sistemleri üzerinden açıklamışlardır. Sonrasında madde kullanımlarından benzer şekilde haz aldıkları halde bağımlılık geliştirmeyen kişilerin de olduğu gözlemlenerek bağımlılık gelişiminde ödül sistemi dışındaki süreçlerin de rolü olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda aşırma kavramı başlarda bir yoksunluk belirtisi olarak ele alınmış fakat sonrasında madde kullanımını uzun yıllar önce bırakan kişilerde de hala görülüyor olduğu gözlemlendiğinden yoksunluk süreçlerinden bağımsız ayrı bir fenomen olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (1).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Kliniği, drmustafadanisman@gmail.com

## KAYNAKLAR

1. Uzbay İT. Madde bağımlılığı: Tüm boyutlarıyla bağımlılık ve bağımlılık yapan maddeler: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.
2. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):760-73.
3. UZBAY İT. Madde Bağımlılığının Tarihçesi, Tanımı, Genel Bilgiler Ve Bağımlılık Yapan Maddeler. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*. 2009;5-15.
4. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *American journal of psychiatry*. 2001;158(11):1783-93.
5. Berlin GS, Hollander E. Compulsivity, impulsivity, and the DSM-5 process. *CNS spectrums*. 2014;19(1):62-8.
6. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature neuroscience*. 2005;8(11):1445-9.
7. Turton S, Lingford-Hughes A. Neurobiology and principles of addiction and tolerance. *Medicine*. 2016;44(12):693-6.
8. MacNicol B. The biology of addiction. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2017;64(2):141-8.
9. Kovacs KJ. Microglia and drug-induced plasticity in reward-related neuronal circuits. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2012;5:74.
10. Uzbay İ. Madde bağımlılığı ve dopaminerjik sistem. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(47):65-72.
11. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2006;30(2):215-38.
12. Uzbay H, Akarsu E, Kayaalp S. Effects of flumazenil on ethanol withdrawal syndrome in rats. 1995.
13. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. Brunton LL, Lazo JS & Parker KL, Goodman & Gilman's 11th Ed *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2006:607-28.
14. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *The American journal of psychiatry*. 1995.
15. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science*. 1991;251(4989):85-7.
16. Uzbay I, Usanmaz S, Tapanyigit E, Aynacioglu S, Akarsu E. Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs. *Drug and alcohol dependence*. 1998;53(1):39-47.
17. Uzbay I, Usanmaz S, Akarsu E. Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. *Neurochemical research*. 2000;25(2):257-62.
18. Jain N, Kemp N, Adeyemo O, Buchanan P, Stone TW. Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *British journal of pharmacology*. 1995;116(3):2127.
19. Wilson J, Little H. CCKB antagonists protect against some aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1998;59(4):967-73.
20. Uzbay IT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2001;25(1):43-52.
21. Uzbay TI. The pharmacological importance of agmatine in the brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36(1):502-19.
22. Yeşilyurt Ö, Uzbay IT. Agmatine potentiates the analgesic effect of morphine by an  $\alpha$ 2-adrenoceptor-mediated mechanism in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(1):98-103.
23. Aricioglu-Kartal F, Uzbay IT. Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life sciences*. 1997;61(18):1775-81.
24. Uzbay T, Kayir H, Goktalay G, Yildirim M. Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *Journal of Psychopharmacology*. 2010;24(6):923-9.
25. Uzbay T, Goktalay G, Kayir H, Eker SS, Sarandol A, Oral S, et al. Increased plasma agmatine levels in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(8):1054-60.
26. Morrow JD, Fligel SB. Neuroscience of resilience and vulnerability for addiction medicine: from genes to behavior. *Progress in brain research*. 2016;223:3-18.
27. Hurley TD, Edenberg HJ. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. *Alcohol research: current reviews*. 2012;34(3):339.
28. Wang J-C, Kapoor M, Goate AM. The genetics of substance dependence. *Annual review of genomics and human genetics*. 2012;13:241.
29. Hall FS, Drgonova J, Jain S, Uhl GR. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? *Pharmacology & therapeutics*. 2013;140(3):267-79.
30. Renthall W, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in drug addiction. *Trends in molecular medicine*. 2008;14(8):341-50.
31. Uzbay T, Öz P, Gözaydinoğlu Ş. Genoplasticity and neuropsychiatric diseases. *Pharmacology*. 2019;23.
32. Nestler EJ, Lüscher C. The molecular basis of drug addiction: linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms. *Neuron*. 2019;102(1):48-59.
33. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005;132(1):29-37.
34. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, et al. Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol*. 1991;8(5):409-16.
35. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2003;116(1):103-25.

36. Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler HR, Krystal J, Merikangas K, et al. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *Jama*. 1991;266(13):1801-7.
37. Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, Goate A, Rice J, Van Eerdewegh P, et al. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1998;22(2):505-12.
38. Rutherford HJ, Williams SK, Moy S, Mayes LC, Johns JM. Disruption of maternal parenting circuitry by addictive process: rewiring of reward and stress systems. *Frontiers in psychiatry*. 2011;2:37.
39. Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17(6-7):377-93.
40. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*. 1993;14(2):169-77.
41. Volkow ND, Chang L, Wang G-J, Fowler JS, Ding Y-S, Sedler M, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(12):2015-21.
42. López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G, Cuenca E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(1):205-8.