

1. BÖLÜM

Madde Kullanım Bozukluklarının Nörobiyolojik Temelleri

İ. Tayfun UZBAY¹

Giriş

Bağımlılık bir beyin hastalığıdır. İnsan bir çok haz verici nesneye niteliğine ve maruziyet süresine bağlı olarak değişik şiddetlerde bağımlılık geliştirir. Bu bölümün konusunu oluşturan ilaçlar ve yasa dışı bazı kimyasallara karşı gelişen bağımlılık en yaygın ve sorunlu bağımlılık türüdür ve “madde bağımlılığı” olarak adlandırılır. Madde bağımlılığı başlangıçta belli bir madde veya maddeleri “kötüye kullanma” (suiistimal) süreci ile başlar. Süreç takıntılı bir şekilde kullanım bozukluğuna evrilir. Zaman içinde beyin nöroplastisinin değişmesi ile oluşan “ters adaptasyon” veya “yeniden modellenme” ile nöropsikiyatrinin en önemli ve tedavisi güç hastalıklarından birine dönüşür.

Diğer bağımlıklarda olduğu gibi madde kullanım bozukluğunun sürdürülmesinde ilgili maddenin öforizan etkileri ve verdiği haz ön plana çıkar. Bu süreç “beyin ödül sistemi” dediğimiz beynin bazı anatomik bölgelerini, sinir yollarını ve bu yollar üzerinden yürütülen nörokimyasal aşırımı kapsayan temel bir nörobiyolojik mekanizma ile yakından ilişkilidir. Beyin ödül sistemine yönelik ilk kanıtlar 1950’lerin ortalarında McGill Üniversitesi’nden Olds ve Miller’in çalışmaları ile ortaya konmuştur (1). Bu sistemin içinde yer alan ve beynin “haz/ödül merkezi” gibi tarif edilen ventral tegmental bölge ve nükleus akumbensi uyaran ilaç ve kimyasallar yeme ve içme gibi doğal

¹ Prof. Dr. Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM), tayfun.uzbay@uskudar.edu.tr

veya “terörist” nöronlarının oluşumunu önleyen veya bunları normal nöronlara dönüştüren, ya da hatalı/değişmiş genleri tamir edebilen bir tedavi bağımlılık sorunu için önleyici veya radikal bir çözüm sağlayabilir (32,40).

Sonuç

Beyin ödül sistemini doğrudan etkileyerek güçlü pozitif pekiştiri yapan ilaç veya çeşitli kimyasallar madde kullanım bozukluğuna ve bağımlılığına yol açabilirler. Ortaya çıkan bağımlılığın şiddeti kötüye kullanılan maddenin niteliğine, kullanıcının genetik yatkınlığına, gen-çevre etkileşimine ve kullanım süresine göre değişebilir. Bazı maddeler çok kısa süre içinde oldukça şiddetli bir bağımlılığa neden olabilirken bazılarında bu süre görece biraz daha uzun olabilir. Madde kullanım bozukluğu bir beyin hastalığıdır. Ortaya çıkmasında merkezi sinir sisteminde karmaşık nörobiyokimyasal süreçlerde rol oynayan çeşitli nörotransmitter ve sinir yollarının katkıları söz konusudur. Dopamin başta olmak üzere monoamin nörotransmitterlerin yanı sıra, mezolimbik yolak ve doğuştan gelen ya da sonradan kazanılmış bazı genetik değişiklikler madde kullanım bozukluğu süreçlerinde etkilidir. Madde kullanım bozukluğunun radikal bir tedavisi yoktur. Relaps ve nükslerle seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalığın kronik olması beynin nöroplastisitesine bağlı olarak ortaya çıkan yeniden modellenme ile yakından ilişkilidir. Bu yeniden modellenmeye “ters adaptasyon” da denir. Kronik madde kullanım bozukluğu bu ters adaptasyonun daha kalıcı şekilde yerleşmesine neden olabilir. Bu durum görev tanımı ve morfolojisi değişmiş, “terörist nöronların” yanı sıra sinaptik bağlantılarda ortaya çıkan sıra dışı, istenmeyen değişikliklerle ilişkili olabilir. Bu süreçleri tersine çevirebilecek bir aşı, ilaç veya başka bir yaklaşım (gen onarımı gibi) madde kullanım bozukluğunun tedavisine etkili bir katkı sunabilir.

KAYNAKLAR

1. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954;47: 419-427.
2. Edwards S. Reinforcement principles for addiction medicine; from recreational drug use to psychiatric disorder. *Prog Brain Res* 2016;223: 63-76.
3. Meyer PJ, King CP, Ferrario CR. Motivational processes underlying substance abuse disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2016; 27: 473-506.
4. Uzbay İT. Beyin nasıl bağımlı oluyor. *MİSED (Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi)* 2009;Aralık (21-22): 34-48.
5. Uzbay İT. *Madde Bağımlılığı*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. p. 18-138.
6. Koob FG. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13: 177-184.

7. Wise RA, Bozart MA. A Psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987;94: 469-492.
8. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30: 215-238.
9. Uzbay IT. Nöropsikofarmakoloji – Akılcı Nöropsikiyatrik İlaç Kullanımı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2019. p. 34.
10. Hoehn-Saric R. Neurotransmitters in anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39: 735-742.
11. Uzbay IT, Akarsu ES, Kayaalp SO. Effects of flumazenil (Ro 15-1788) on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Arzneim Forsch-Drug Res* 1995;45: 120-124.
12. O'Brien CP. Drug addiction and abuse. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* içinde New York: McGraw-Hill; 1996. p. 557-577.
13. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995;152: 332-340.
14. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991;251: 85-87.
15. Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyığıt 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.
16. 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.
17. Uzbay IT. Serotonergic antidepressants and ethanol withdrawal syndrome: A review. *Alcohol Alcohol* 2008;43: 15-24.
18. Uzbay TI. Atypical antipsychotic drugs and ethanol withdrawal syndrome: A review. *Alcohol Alcohol* 2012;47: 33-41.
19. De Deurwaerdère P, Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications. *Prog Neurobiol* 2017;151: 175-236.
20. Linnoila M, Mefford I, Nutt D, et al. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med* 1987;107: 875-889.
21. Jain N, Kemp N, Adeyemo O, et al. Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *Br J Pharmacol* 1995;116: 2127-2133.
22. Wilson J, Little HJ. CCK(B) antagonists protect against some aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;59: 967-973.
23. Uzbay IT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25: 43-52.
24. Uzbay TI. Pharmacological importance of agmatine in brain. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36: 502-519.
25. Uzbay T. A new target for diagnosis and treatment of CNS disorders: Agmatineric system. *Curr Med Chem* 2012;19: 5116-5121.
26. Yeşilyurt Ö, Uzbay IT. Agmatine potentiates the analgesic effect of morphine by an alpha-2-adrenoceptor-mediated mechanism in mice. *Neuropsychopharmacology* 2001;25: 98-103.
27. Arıcıoğlu-Kartal F, Uzbay IT. Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sci* 1997;61: 1775-1781.
28. Uzbay IT, Erden BF, Tapanyığıt EE, et al. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci* 1997;61: 2197-2209.

29. Uzbay IT, Kayir H, Goktalay G, et al. Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *J Psychopharmacol* 2010;24: 923-929.
30. Uzbay T, Goktalay G, Kayir H, et al. Increased plasma agmatine levels in patients with schizophrenia. *J Psychiat Res* 2013;47: 1054-1060.
31. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 3rd Edition, New York: Cambridge University Press; 2008.
32. Uzbay İT. Bağımlılığın nörobiyolojisi. Dilbaz N, Göğcegöz I, Noyan CO, Kazan Kızılkurt Ö (eds.) *Bağımlılık Tanı ve Tedavi Temel Kitabı* içinde. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevi; 2021. p. 9-21.
33. Carter R, Aldridge S, Page M, et al. *Beyin Kitabı*. Çeviren: Güneş Kayacı, İstanbul: Alfa Yayınları; 2013. p. 124-128.
34. Morrow JD, Flagel SB. Neuroscience of resilience and vulnerability for addiction medicine: From genes to behavior. *Prog Brain Res* 2016;223: 3-18.
35. Hurley TD, Edenberg HJ. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. *Alcohol Res* 2012;34: 339-44.
36. Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC, et al. Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 2008;165: 1163-1171.
37. Wang J-C, Kapoor M, Goate AM. The genetic of substance dependence. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012;13: 241-261.
38. Hall FS, Drgonova J, Jain S, et al. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? *Pharmacol Ther* 2013;140: 267-279.
39. Renthal W, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in drug addiction. *Trends Mol Med* 2008;14: 341-350.
40. Uzbay T., Öz P, Gözaydinoğlu Ş. Genoplasticity and neuropsychiatric diseases. *Curr Top Pharmacol* 2019;23: 69-82.
41. Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci* 2011;12: 623-637.
42. Nestler EJ, Lüscher C. The molecular basis of drug addiction: Linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms. *Neuron* 2019;102: 48-59.
43. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am J Med Genet* 2005;132B: 29-37.
44. Uzbay IT. Madde bağımlılığı ve dopaminerjik sistem. *Türkiye Klinikleri, Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri (Alkol ve Madde Bağımlılığı Özel Sayısı)* 2006;1(47): 65-72.
45. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, et al. Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol* 1991;8: 409-416.
46. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116: 103-125.
47. Blum K, Braverman ER, Holder JM, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000;32(Suppl. i-iv): 1-112
48. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000;126: 325-341.
49. Gelernter J, O'Malley S, Risch N, et al. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA* 1991;266: 1801-1807.
50. Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, et al. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22: 505-512.

51. Rutherford HJ, Williams SK, Moy S, et al. Disruption of maternal parenting circuitry by addictive process: rewiring of reward and stress systems. *Front Psychiatry* 2011;2: 37.
52. Kovács KJ. Microglia and drug-induced plasticity in reward-related neuronal circuits. *Front Mol Neurosci* 2012;5: 74.
53. Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: Pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;17: 377-393.
54. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993;14: 69-77.
55. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001;158: 2015-2021.