

NASIL BAĞIMLI OLUYORUZ?

Bağımlılık, belirli maddelerin (alkol ya da bağımlılık yapan diğer maddeler) tekrarlayan dozlarda alınmasıyla ortaya çıkan kalıcı (kronik) ve tekrarlayıcı bir bozukluktur. Bağımlılığın gelişimi sürecinde pek çok farklı nörobiyolojik olay gerçekleşir. Bu nörobiyolojik süreçler, kişisel özelliklere ve kullanılan maddenin özelliklerine göre farklılık gösterir.

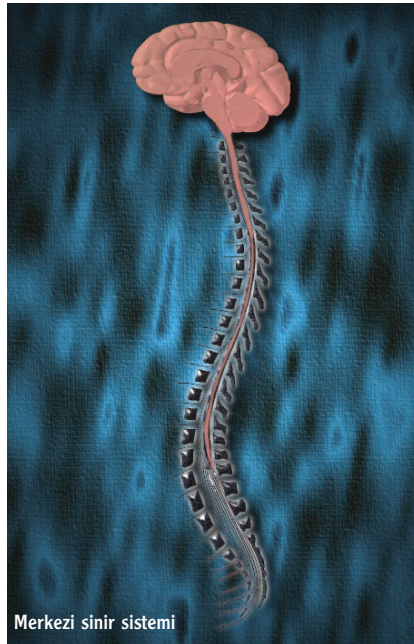
Madde bağımlılığı, kendisini üç temel bulguyla gösterir:

1. Zorlayıcı ve içten gelen madde arama davranışı;
2. Madde alımı sırasında kişisel kontrolün kaybolması;
3. Sinirlilik, gerginlik gibi duygudurum bozuklukları.

Merkezi sinir sistemi, beyin ve omurilikten oluşur. Beyin fonksiyonları milyarlarca sinir hücresi (nöron) tarafından meydana getirilir. Sinir hücreleri gövde, akson ve dendrit de-

nilen hücre yapılarından oluşur.

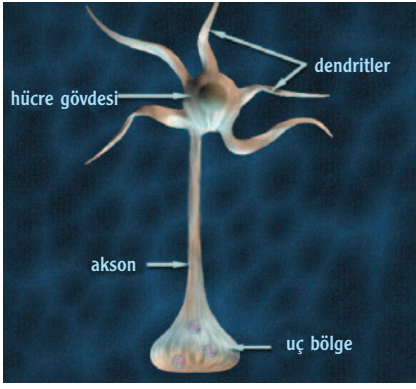
Dendritler, komşu sinir hücresin-



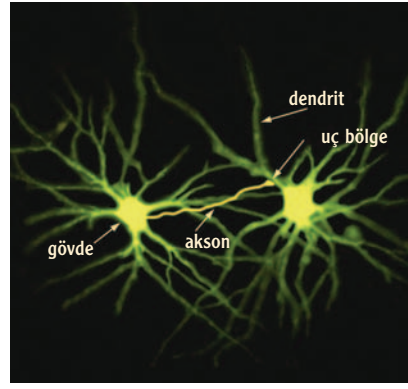
Merkezi sinir sistemi

den gelen kimyasal uyarıları alırlar. Bu uyarılar, hücre gövdesinde elektriksel uyarıya dönüştürülür. Sinir hücresi zarı boyunca kendini gösteren bu elektrokimyasal değişime "aksiyon potansiyeli" adı verilir. Oluşan aksiyon potansiyeliyle dendritten aksone ve oradan akson boyunca ilerleyen uyarı akson ucuna geldiğinde, içleri kimyasal iletilerle (sinirsel iletiler-nörotransmitter) dolu kesecikleri uyarır. Uyarılmış olan bu kesecikler, hücre zarıyla bütünleşerek içerdikleri iletilerle salgırlar. Böylece elektriksel uyarı, sinirsel iletilerle kimyasal bir uyarı haline dönüştürülmüş olur.

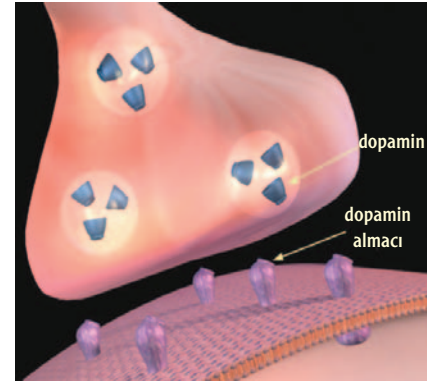
Akson ucundan bu şekilde salgılanan sinirsel iletiler, iki sinir hücresini birbirine bağlayan özelleşmiş bölgeye geçer. Bu bölgeye "sinaps aralığı" denir. Sinaps aralığını oluşturan sinir uçlarından sinirsel uyarı-



Sinir hücresi (nöron)



Nöronlar arası sinaps



Sinaps aralığı

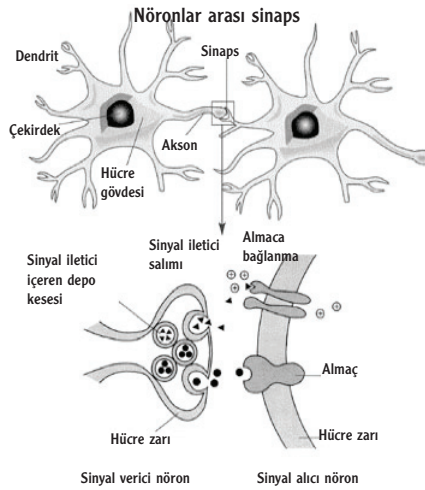
yı aktaran uca “sinaps-öncesi (presinaptik) uç”, sinirsel uyarıyı alan uca da “sinaps-sonrası (postsinaptik) uç” adı verilir.

Elektriksel uyarı akson ucuna vardığında, sinaps-öncesi uçtan salgılanan sinirsel iletiler, sinaps-sonrası uçta bulunan almaçları (reseptörleri) uyarırlar. Almaçlar, hücrelerde dış (ör. ilaçlar) ya da iç kaynaklı kimyasal madde moleküllerini seçici bir şekilde bağlayan, etkinin başlamasına aracılık eden yapılardır. Uyarılmış olan almaç, kendisine bağlı olarak çalışan çeşitli enzim sistemlerini etkinleştirerek ya da baskılayarak; ya da hücre yüzeyinde bulunan iyon kanallarını açıp kapatarak, hücrede aksiyon potansiyeli oluşmasını sağlar. Uyarma işlemi tamamlandıktan sonra, süreçte rol oynayan sinirsel iletiler ya sinaptik aralıkta bulunan enzimlerce yıkılır ya da sinaps-öncesi uca geri alınırlar.

Beynin belli bölgeleri konuşma, görme, ısı düzenleme gibi işlevler için özelleşmişlerdir. Beyinde bulunan “ödüllendirme sistemi” de benzer şekilde özelleşmiş bir sistem olup, bağımlılığın oluşmasında ortak ve merkezi bir mekanizma konumdadır. Etkinleştiği zaman kişiye haz duygusu veren sistem, bu nedenle beyin “haz merkezi” olarak da adlandırılır. Ödüllendirme sisteminin iki ana alanı olan “accumbens çekirdeği” ve “ventral tegmental alan (VTA)” limbik sistem denilen ve temelde vücudun iç düzenlemesi, bellek, öğrenme ve duygularla ilgili işlevsel bütünün parçalarıdır. Limbik sistem, ayrıca güdüler, cinsel davranışlar ve beslenme davranışlarının yönlendirilmesinde rol oynar. Beynin alın lobunun ön bölgesinde yer alan

“prefrontal korteks” ise sistemin diğer ana bileşendir.

Ortabeyinde yer alan VTA, accumbens



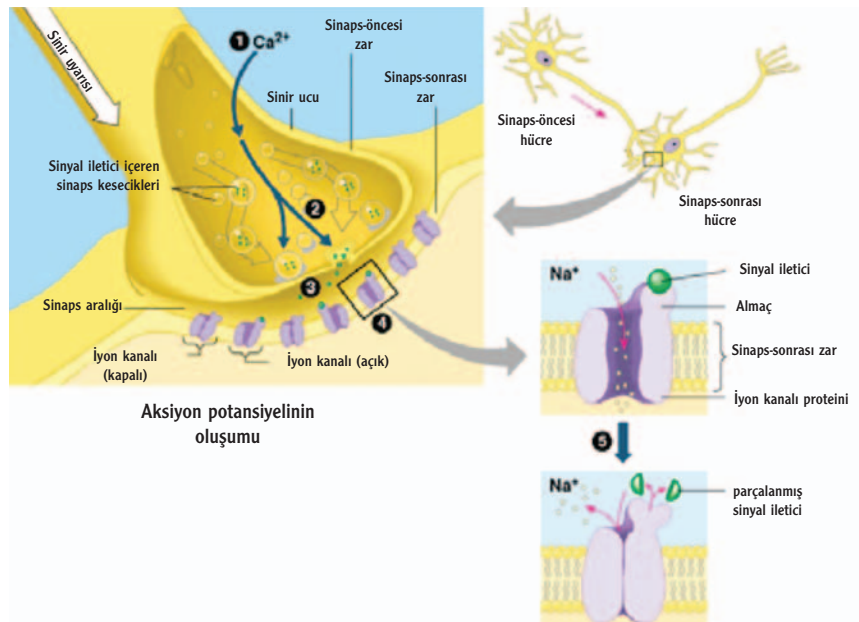
Sinyal iletileri salınımı ve almaçların uyarılması

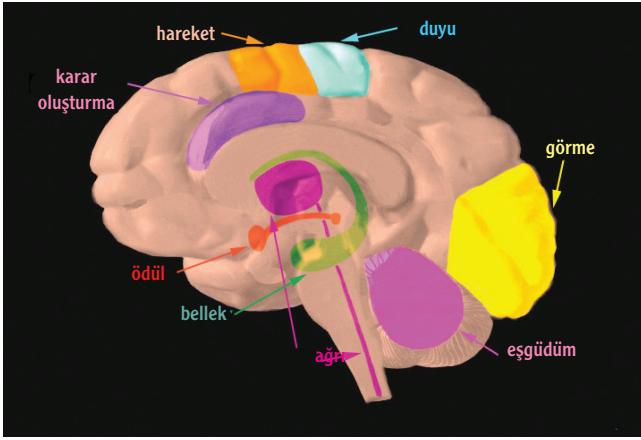
accumbens çekirdeği ve prefrontal korteksle ilişki içindedir. İçerdiği sinir hücreleri sinirsel iletiler olarak dopamin kullanırlar. VTA, accumbens çekirdeği ve prefrontal korteks ile arasında bulunan yollar sayesinde bu iki merkeze dopamin salgılar.

Ödüllendirme merkezi, hayvanlarla yapılan deneyler sırasında keşfedildi. Accumbens çekirdeklerine elektrot yerleştirilen sıçanlar bir düğmeye bastıklarında, çekirdeğe küçük miktarda elektriksel uyarılar gönderiliyordu. Bu küçük uyarıyla kendisini iyi hisseden hayvan, düğmeye basmaya devam etmişti. Aynı elektrot accumbens çekirdeğinden çıkarılıp yakınılarında bir bölgeye yerleştirildiğindeyse sıçanın düğmeye basmaktan vazgeçtiği gözlenmişti. Çünkü, artık düğmeye bastığında keyif alamıyordu.

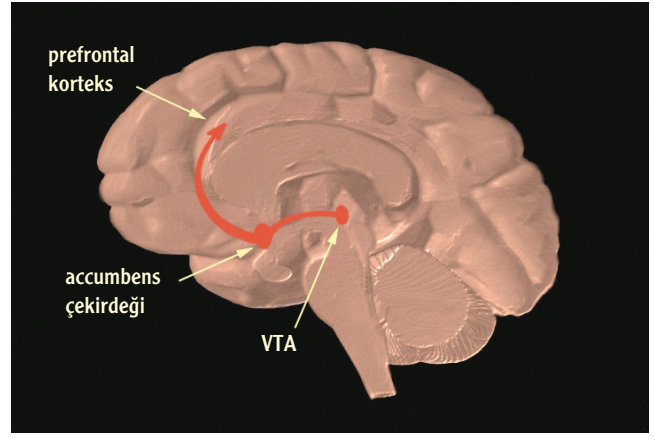
Dopaminin bu süreçteki önemi anlamak için, aynı deney sırasında elektrot yine accumbens çekirdeğine yerleştirildi, ancak bu sefer dopamin salgılanması çeşitli ilaçlarla engellendi. Hayvan, accumbens çekirdeği uyarıldığı halde dopamin salınımı ilaçlarla engellendiğinden, düğmeye basmaktan vazgeçti.

Günlük hayatımızda, beynimizdeki ödül sistemi çeşitli yollarla ve defalarca doğal olarak uyarılır. Yemek yemek, cinsel yaşam, elde edilen çeşitli başarılar, sevilen bir müziğin





Beynin çeşitli merkezleri



Beyin ödül mekanizmasında rol oynayan temel yapılar

dinlenmesi buna örnek olarak verilebilir. Ödül sisteminde, “doğal yükselme” adı verilen bu haz durumlarına aracılık eden, beyin kendisinin sentezlediği dopamindir. Bağımlılık yapan maddelerse, bu yükselmelere aracılık eden sinirsel iletili olan dopamini ya doğrudan ya da dolaylı olarak uyarırlar. Örneğin, kokain ve amfetaminler dopamin salınımını doğrudan uyarırken, morfin türevi maddeler de endorfin grubu maddelerin salınımını uyararak, dopamin salınımını dolaylı yoldan artırır.

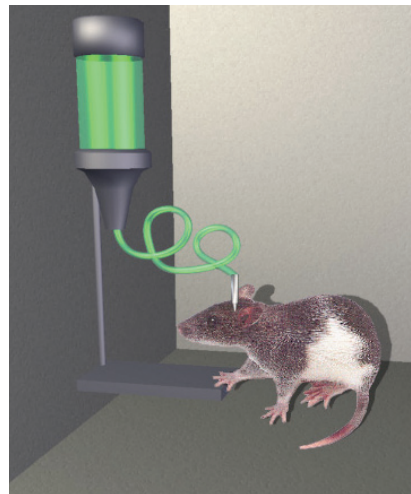
Beynin ödül sisteminde bağımlılık yapan maddeler aracılığıyla salgılanan dopaminin etkisi, doğal yolla salgılanan dopamine kıyasla daha ani, daha şiddetli ve bu nedenle daha haz verici olur. Bu durumda, kendi sinirsel iletilerine benzeyen ve onlarla aynı etkiyi, üstelik de daha yoğun biçimde gösteren maddeleri dışarıdan kolayca sağlayan kişi, ödülünü doğal yollardan kazanma gereği duymaz. Ancak doğal bir yükselmeden farklı olarak, kötüye kullanılan maddeyle etkinleşen ödül sistemi dopaminle normalden çok daha fazla uyarıldığı için, vücut kendi fizyolojisini sürdürmek amacıyla birtakım uyum mekanizmaları geliştirmek zorunda kalır. Bunun iki yolu vardır:

1) Almaç sayısını azaltma ya da artırma: Kötüye kullanılan madde sinir hücrelerini uyarıyorsa, hücre, bu yoğun uyarıdan kendisini korumak için almaç sayısını azaltır; ya da kullanılan madde sinir hücrelerinin işlevlerini baskılıyorsa hücre yine kendisini korumak için almaç sayısını artırır. Örneğin kokain tarafından şiddetli bir şekilde uyarılan sinir hücreleri, dopamin almaç sayısını azaltır, alkol tara-

findan şiddetli bir şekilde baskılanan sinir hücreleri, belirli almaçlarının sayılarını artırır.

2) İkincil iletili değişiklikleri: Sinir hücresi, uyarıları hücre içine taşıyan ikincil mesajcı sistemlerinde değişiklikler oluşturabilir. Morfin, uyuşturucu almaçlarından birine bağlandığında, hücrede ikincil mesajcı olan adenilat siklaz enzimini baskılar. Hücre normal işlevlerini sürdürmek amacıyla enzim sisteminde değişiklik yapar. Bu nedenle, adenilat siklaz enzimi de morfin uyarısına eskisi kadar şiddetli yanıt vermemeye başlar.

Bu korunma mekanizmaları, kişide madde alımıyla gelişen haz duygusunun azalmasına neden olur. Bu durumda kişi, haz duygusunu aynı şiddette yaşamak için daha fazla ve daha sık madde almaya başlar. Buna tolerans (direnc) denir. Tolerans, bağımlılık yapıcı maddenin, başlangıçtaki dozlarda alınmasına rağmen haz artırıcı etkisinin giderek azalması ve etki süresinin kısaltmasıdır. Toleransa karşı koymak için kullanıcı-



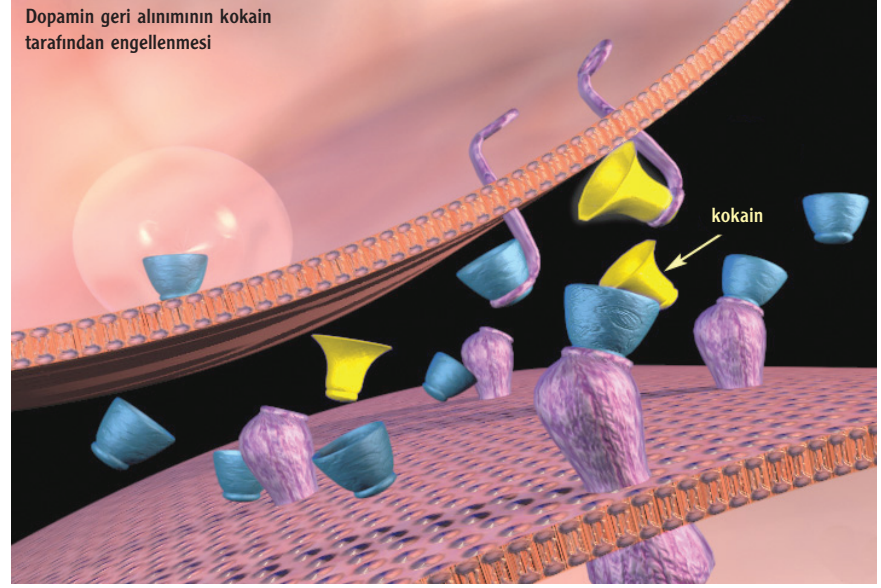
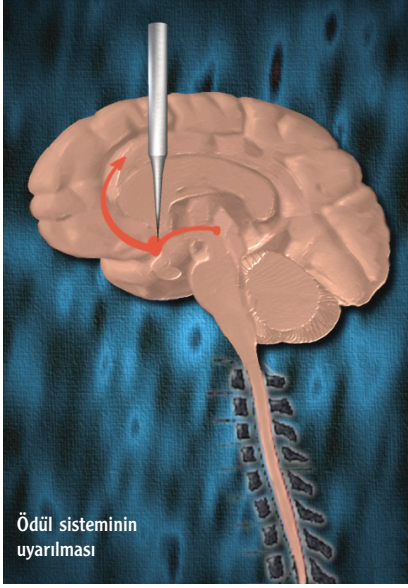
Hayvan deneyleri

lar, giderek artan dozlarda madde almaya başlarlar. Savunma mekanizmaları devreye girip almaçlarda birtakım değişiklikler meydana geldikten sonra, vücudun kendi doğal dopamini artık yetmez hale gelir. Çünkü vücudun doğal dopamin salgısı yeni oluşan almaç sayısı için yetersizdir ve dopamin üretici sistemi uyarıcı maddeden daha fazlasına ihtiyaç vardır. Bu noktada kişi artık bağımlı hale gelmiştir. Ya dışarıdan bağımlı olduğu maddeyi almaya devam edecektir ya da vücudun doğal olarak salgıladığı dopaminin yetersizliğine bağlı belirtilere maruz kalacaktır. Bu belirtilerin ortaya çıkışına engel olmak için madde arama davranışı gösterir.

Bağımlılığın en önemli özelliği, madde arama davranışının ortaya çıkması ve bağımlı olunan maddenin alımındaki kontrolün kaybolmasıdır. Vücut, koruma mekanizmalarını devreye soktukça kişi daha fazla madde almaya başlar.

Dopamin üretici sistemi doğrudan uyararak bağımlılık meydana getiren maddelerden biri olan kokain, sinaps aralığına salgılanmış olan dopaminin sinaps-öncesi sinir ucuna geri alınmasına engel olur. Bunu, dopaminin sinaps-öncesi uca geri alınmasını sağlayan pompaya bağlanarak yapar. Böylece sinaps aralığında bol miktarda dopamin birikir ve ödüllendirme sistemi uyarılmış olur.

Beyin, kendisini bu abartılmış dopamin salgısına karşı korumak için dopamin almaç sayısını azaltır. Bu dönemde vücudun fizyolojik ödüllendirme sistemleri devreye girse bile (cinsellik, yemek yemek, müzik dinlemek vb), salgılanan dopaminin kendi-



sine ait almaç sayısı azaldığından, dopamin üretici sistemi yeterince uyaramazlar. Bu durumda kişi hiçbir şeyden zevk alamaz ve depresyona girer. Kokaine bağlı yoksunluk sendromu, depresyon şeklinde ortaya çıkar. Kişi, bu sefer depresyondan sakınmak için kokain kullanmaya devam eder. (Bilimsanlarının, kokainin beyin fonksiyonları üzerindeki etkisini görmek için pozitron emisyon tomografisi - PET görüntüleme yöntemiyle yaptıkları çalışmalar, kokain alımıyla beyin metabolik etkinliğinin azaldığını göstermiş bulunuyor.)

Amfetamin ve türevlerinin bağımlılık yapıcı etkileri, kokainin etkilerine çok benzer. Oluşturdukları haz duygusu, kokaininkine göre daha az şiddetli, ama daha uzun sürelidir. Vücuda alınan nikotin, yine belirli almaçlar aracılığıyla ödüllendirme sistemindeki dopamin üretici sistemi uyarır.

Bağımlılık oluşturan maddelerden biri olan eroin, haz verici etkisini, beyindeki ödüllendirme sistemini dolaylı olarak uyararak gösterir. Alınan eroin, kan yoluyla hızla beyne ulaşır ve burada birtakım enzimler yoluyla morfine dönüştürülür. Morfinse beyin çeşitli bölgelerinde, özellikle ödüllendirme sisteminde bulunan belirli uyuşturucu almaçlarına bağlanır. Etkinleşen almaçlar, dopamin üretici sinir hücrelerini daha fazla dopamin salgılamaları için uyarır ve böylece ödüllendirme sistemi devreye girmiş olur.

Dopamin üretici sistemi dolaylı yoldan uyararak bağımlılık oluşturan maddelerden bir diğeri olan alkol, merkezi sinir sisteminde "uyarıcı aminoasit" (EAA) almaçlarına ve GABA-A almaçlarına bağlanır. EAA almaçlarından alkole en çok duyarlı olanı ise glutamat-NMDA almaçlarıdır. Glutamat, merkezi sinir sistemindeki en önemli uyarıcı ileticidir. Al-

kol bu almaçları ters yönde etkileyerek sakinleştirici ve bellek azaltıcı etki yapar. Sürekli alkol alımı sonucu bu almaçların sayısı artar. Alkolün kesilmesi sonucundaysa sinirlilik, ellerde titreme, kendine hakim olama, halüsinasyon görme gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu durum, sıklığı artan NMDA almaçlarının alkolün basıkılayıcı etkisinden kurtulup etkinlik kazanmalarıyla açıklanır.

Bağımlılık, tekrarlayan madde alınımına bağlı olarak meydana gelen bir sinirsel uyum sürecidir. Bu yeni uyumun oluşturduğu ortamda madde alımı devam ettiği sürece, beyin normal işlevlerini sürdürür. Madde alımı kesildiğindeyse, yeterli maddenin bulunmadığı bu yeni ortamda, pek çok istenmeyen tepki ortaya çıkar. Bu duruma "yoksunluk sendromu" (withdrawal) adı verilir. Bu tepkiler kafeinde olduğu gibi görece ılımlı olabilse de, alkolde olduğu gibi yaşamı tehdit edici boyutlara da varabilir.

Bağımlılık, bir beyin hastalığıdır ve beyin içindeki hedef bölgesi de ödüllendirme sistemidir. İlaç ve madde bağımlılığıyla ilgilenen biliminsanlarının en önemli hedefi, bağımlılığın moleküler, biyolojik ve kimyasal nedenleri hakkındaki bilgilerini geliştirerek uygun tedavi yöntemleri geliştirmektir.

Yard. Doç. Dr. Esra Sağlam
Maltepe Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Anabilim dalı, İstanbul

Kaynak: <http://www.drugabuse.gov/pubs/teaching/Teaching2/Teaching2.html>

