

İLÂÇ BAĞIMLILIĞININ BİYOLOJİK TEMELLERİ

Seher SOFUOĞLU*

Ö Z E T :

Bu makalede opiat bağımlılığında meydana gelen merkezi sinir sistemi nörotransmitter trafiği ve reseptör yerleri değişiklikleri özetlenmektedir.

S U M M A R Y :

THE BIOLOGICAL BASES OF DRUG DEPENDENCE :

A mini overview

In this paper, changes in neurotransmitter traffic and receptor sites of CNS occurring in opiate dependence has been outlined.

İlâç bağımlılığı (Drug dependence)** fenomeninde biyolojik ve psiko - sosyal faktörlerin birlikte rol oynadıkları kabul edilmektedir (3, 4). Konuya kısa bir bakış amacını güden bu yazıda, ilâç bağımlılığının ortaya çıkmasında ve sürdürülmesinde önemi olabilecek biyolojik faktörler hakkındaki teorilerden, ilâç bağımlılığı tiplerinin prototipi kabul edilen «opiat bağımlılığı» ile ilgili olanlar özetle aktarılacaktır.

A) İLÂÇ BAĞIMLILIĞI SEBEPLERİ (Tablo)

1. **Farmakolojik etkiler :** Psikoaktif ilâç kullanımını teşvik eden en önemli farmakolojik faktör, bazı ilâçların öfori (aşırı iyilik hissi)» diye tarif edilen subjektif bir değişiklik husûle getirme özelliğidir. Bu durumun nörokimyasal ve nörofizyolojik temeli hakkında az şey bilinmekte, MSS (merkezî sinir sistemi) reseptör yerlerindeki biyojenik aminlerin aktivitesinde meydana gelen değişikliklere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (4).

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Yard. Doç.

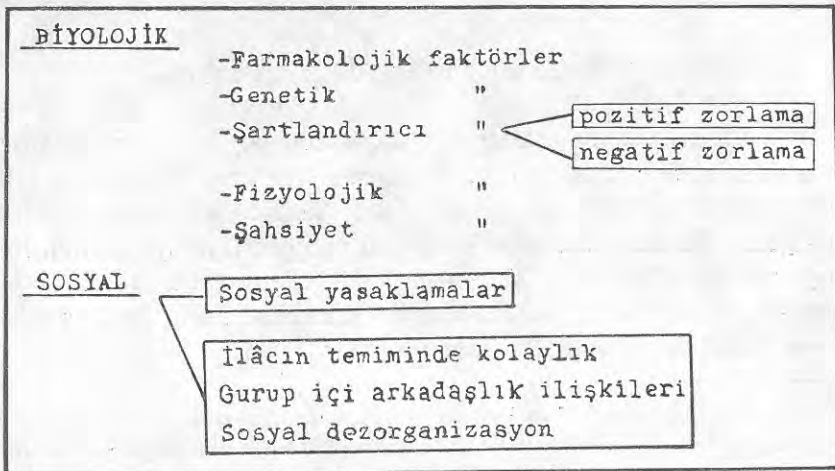
(**) Bugün sadece fiziki bağımlılık «ilâç bağımlılığı» olarak kabul edilmektedir (3, 4).

Kompulzif ilaç kullanımında ilâcın pozitif zorlaması (positive reinforcement), yani daha evvel ilâçla elde edilmiş olan öforinin tekrar sağlanmaya çalışılması, gittikçe dozun artırılmasına sebep olur. Bu durum kendini klinikte «tolerans gelişmesi» ile ifade eder. Tolerans geliştirmiş şahıs, dozu azalttığında veya artırmadığında yaşadığı abstinans (yoksunluk) semptomlarından kaçınmak için, ilâcın farmakolojik zorlamasının gerektirdiğinden fazla miktarda ilâç kullanmaya başlar, ki, bu negatif zorlama (negative reinforcement) bağımlılığın boyutlarının büyümesine yol açar (4).

2. **Genetik faktörler** : İlaç metabolizma hızı, ilâca hassasiyet gibi hususları etkileyen genetik özellikler keşfedilmiştir (4). Bununla beraber, şahısları ilâç bağımlılığına karşı öneğilimli (predisposed) hale getiren genetik faktör araştırmaları henüz çok azdır.

3. **Şartlandırıcı faktörler** : İlaç kullanımı gibi kompulzif davranışla karakterize bir bozuklukla, davranışın devam ettirilmesinde şartlandırıcı faktörler dikkate değerdir. Biyolojik şartlandırıcı faktörlerin en önemlileri ise, farmakolojik etkilerle ilişkili olan pozitif ve negatif zorlamadır (4).

4. **Fizyolojik faktörler** : Opiat abstinans sendromunun fizyolojik bozuklukları ilâç kullanımına devam etmeyi kolaylaştıran subjektif aşırı istekle birlikte. Kan basıncı, nabız, vücut sıcak-



lığı, pupil çaplarındaki değişiklikler 6 aya kadar uzayabilmekte ve bu sürede bağımlılığından kurtulmaya çalışan kişiyi ilaç kullanımına zorlayıcı bir faktör olabilmektedir (4).

5. Şahsiyet faktörleri : Şahsiyet hem biyolojik hem sosyal faktörler tarafından belirlenen bir şeydir. Bugüne kadar ilaç bağımlılığı için spesifik bir şahsiyet tipi gösterilebilmiş değildir. Normal psikolojik durumu olan şahıslardan, psikotiklere kadar bütün şahıslarda ilaç bağımlılığı gelişebilir (4).

B) OPIATLARIN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ :

Morfininkine benzer farmakolojik eylem profili olan bileşiklere «opiat» ismi verilmektedir. Opiatlar etkilerini başlıca MSS ve barsak üzerinde gösterirler. MSS etkileri analjezi, sedasyon ve mood (mizaç) değişikliklerini içine alır. Analjezik aksiyonları ağrıya karşı hoşnutsuzluk şeklindeki emosyonel reaksiyonu azalttığından, mood değiştirme kapasitelerini etkilemektedir. Böylece ağrıya eşlik eden anksiyete ve depresyon gibi mental rahatsızlıkları da azaltırlar. Yani mood değiştirici özellikleri analjezik etkilerine katkı sağlar. Opiatların analjezik etkileri esas olarak talamus üzerindeki aksiyonlarına bağlıdır (4).

Kronik opiat kullanımı kesilince abstinans (withdrawal) sendromu ortaya çıkar. Bu sendrom MSS eksitabilitesi ile karakterizedir. Yoksunluk sendromu, opiatlara bağımlı bir şahsa narkotik antagonist verildiğinde birkaç dakika içinde meydana gelir. Bu sendromun şiddetli fizikî bozukluğun derecesine narkotik antagonistinin dozuna bağlıdır. Bağımlılık şiddetlendikçe abstinans sendromu, spontan kesilmeye tevlihd edilenden daha şiddetli olur. Bu muhtemelen, MSS'nde opiat moleküllerinin reseptör yerlerinden, antagonist moleküller tarafından geniş çapta yer değiştirmeye zorlanmalarından dolayıdır (4).

C) OPIATLARIN AKSİYON MEKANİZMASI : (analjezi, tolerans ve bağımlılıkta)

Opiatların analjezi, tolerans ve fizikî bağımlılık husûle getirme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Analjezik etki genellikle

le öforik etkiye paralel olduğu için analjezinin aksiyon mekanizması, ilaç bağımlılığının ortaya çıkışını anlamada ipuçları sağlayabilmektedir (4).

Fizikî bağımlılık ve tolerans modellerinin çoğu, MSS'nde narkotik ilaçlara cevap olarak ilâcın etkisini azaltan veya tolerans gelişimini sağlayan bazı adaptif değişikliklerin husûle geldiğini düşündürmektedir. Bu adaptif değişiklikler bazı MSS elemanlarında opiatın varlığı ile maskelenen bir nevi hipereksitabilite durumu oluştururlar. Bu hipereksitabilite durumu fizikî bağımlılığı temsil eder (4, 5). Opiat hesildiği zaman bu durum artık daha fazla maskelenemez ve kendisini abstinans sendromu ile ifade eder (4, 5).

Tolerans ve fizikî bağımlılıkta nörofizyolojik teori opiatların, impulsların normal yollarını bloke etmek suretiyle, başka yolların açılmasına sebep olduğunu ifade etmektedir. İlaç kesildiği zaman hem normal hem de fazlalık teşkil eden yollar işlemeye başlamakta ve bir nöral aktivite fazlalığı ortaya çıkmaktadır (5).

Tolerans ve fizikî bağımlılıkta işe karıştığı ileri sürülen biyokimyasal sistemler protein sentezi, RNA kodlanması, immün mekanizmalar ve nörotransmitterlerdir. RNA ve protein sentezi inhibisyonunun, kronik opiat kullanımında tolerans gelişmesini geciktirdiği veya durduğu gösterilmiştir (4). Hayvanlara RNA prekürsorlerinin verilmesinin ise, opiatların farmakolojik etkilerine karşı tolerans gelişme hızını artırabildiğine dair deliller elde edilmiştir (4, 5). Bunun izahı tam olarak yapılamamakla beraber, nörotransmitter maddeler için yeni reseptörler teşkil etmek üzere veya nörotransmitter metabolizmasına karışan enzim sentezini artırmak üzere, RNA ve protein sentezine ihtiyaç olabileceği ileri sürülmektedir (4).

Tolerans ve fizikî bağımlılık teorilerinden biri opiat verilmesi ile nörotransmitter sentezinde işe karışan bir enzimin inhibe edileceğini ve bunun, enzimin sentezinde kompensatuvar bir artışa yol açacağını ortaya koymuştur. Böylece, ilaç kesildiği zaman fazla enzim fazla nörotransmitter sentezine yol açacak ve abstinans sendromu meydana gelecektir (4).

Biyojenik aminler nörotransmitterler olarak MSS'nde anahtar rol oynadıklarından dolayı, beyin biyojenik aminleri ile opiatların farmakolojik etkileri arasındaki ilişki dikkati çekmektedir. Tolerans ve fizikî bağımlılık gelişmesinde Norepinefrin (NE) in opiatlar üzerine akut etkisinin rolü yoğun şekilde araştırılmaktadır. MSS NE seviyesi değişikliklerinin opiat cevaplarını etkilediği gösterilmiştir. NE seviyelerindeki yükselme opiatların analjezi gibi akut etkilerini artırırken, NE biyosentezinin inhibisyonu böyle etkileri azaltmaktadır (4). Opiatların akut tatbikinin MSS'nde hem NE, hem dopamin (DA) seviyelerini azalttığı, fakat tolerans geliştirmiş hayvanlarda böyle olmadığı da tesbit edilmiştir (4).

Çok sayıda bulgu opiatların farmakolojik aksiyonunda dopaminin işe karıştığını göstermektedir. Potent bir DA antagonisti olan Haloperidol'un doza bağımlı şekilde abstinans belirtilerini bloke ettiği görülmüştür. Akut morfin enjeksiyonları fare beyninde DA sentezini artırmaktadır. Bununla beraber bu etkiye karşı da tolerans gelişmektedir (4).

Tolerans ve fizikî bağımlılık gelişmesinde MSS reseptörlerinin tabiatındaki değişikliklerin rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Toleransın biyojenik amin reseptörlerinin sayısında veya sensitivitesinde bir değişiklikten ileri gelebileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Abstinans sendromunda sayıca artmış veya süpersensitif hale gelmiş reseptörlerin, normal seviyedeki nöral aktiviteye aşırı cevabının sözkonusu olabileceği de ileri sürülmüştür (4, 5). Opiatların yapı - aktivite ilişkileri incelenerek MSS'nde spesifik opiat reseptörlerinin varlığı gösterilmiş, bunların proteo - glikolipid yapısında olduğu bulunmuştur (1, 2, 4). Bu reseptörler üzerine etkili endojen opiatların mevcut olabileceği ileri sürülmüş ve son senelerde bunlar izole edilebilmiştir (1, 4). «Endorfin» olarak isimlendirilen bu polipeptidlerin, nöromodülatör fonksiyonu görüyor olmaları ihtimali de ilgi çekicidir.

Özetle opiat - reseptör ilişkileri, MSS'nde nörotransmitter fonksiyonları ile sinir sisteminin fonksiyonları arasındaki bağlantıları keşfetmede ipuçları sağlayabilecekleri fikrini vermektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Goldstein A : Opiate receptors and opioid peptides : A ten - year overview, in :Lipton MA, DiMascio A, Killam KF (Eds) Psychopharmacology: A Generation of Progress. Raven Press Newyork pp : 1557-63, 1981.
- (2) Lewis LJ, Janowski DS, Segal DS, et al : Behavioral effects of Methadone in schizophrenic patients. Am J. Psychiatry 138 : 243-5, 1981.
- (3) Martin WR, Haertzen CA, Hewett BB : Psychopathology and pathophysiology of narcotic addicts, alcoholics and drug abusers. in : Lipton MA, Dimascio A, Killam KF (Eds) Psychopharmacology : A Generation of Progress. Raven Press Newyork pp : 1591-602, 1981.
- (4) Ramsey AT : Opiate dependence, in : Frazer A, Winokur A (Eds) Biological Bases of Psychiatric Disorders. Spectrum Publ. pp : 225-43, 1977.
- (5) Way EL, Glasgow C : Recent developments in morphine analgesia : Tolerance and dependence, in : Lipton MA, DiMascio A, Killam KF (Eds) Psychopharmacology : A Generation of Progress. Raven Press Newyork pp : 1535-55, 1981.