

ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI: KLİNİK YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR:
İPEK ÖZÖNDER ÜNAL



BİDGE Yayınları

Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları: Klinik Yaklaşımlar

Editör: İpek Özönder Ünal

ISBN: 978-625-8989-49-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 20.06.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

BAĞIMLILIKTA TEMEL KAVRAMLAR.....	4
MELİSA BULUT.....	4
ALKOL VE ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU.....	20
NUR ÖZGEDİK TURHAN.....	20
OPIOİD VE OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU	62
BURCU GÜLER.....	62
TÜTÜN VE TÜTÜN KULLANIM BOZUKLUĞU	89
HAFİZE MİRAY AYTAÇ.....	89
ESRAR VE SENTETİK KANNABİNOİD KULLANIM BOZUKLUĞU	132
DUYGU ÖZCAN ÖNEL.....	132
PSİKOSTİMULANLAR VE KULLANIM BOZUKLUKLARI	165
EBRU AKSOY	165
HALÜSİNOJEN ile İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR	213
DUYGU ÖZBAYRAK KARAPINAR.....	213

BAĞIMLILIKTA TEMEL KAVRAMLAR

MELİSA BULUT¹

Giriş

Bağımlılık, yüzyıllar boyunca ahlaki bir zaaf ya da bireysel bir karakter kusuru olarak değerlendirilmiş; bu bakış açısı hem toplumsal damgalanmaya hem de yetersiz tedavi yaklaşımlarına zemin hazırlamıştır. Ancak 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren nörobilim, psikiyatri ve davranış bilimleri alanlarındaki gelişmeler, bağımlılığın köklü biçimde yeniden kavramsallaştırılmasını sağlamıştır. Günümüzde bağımlılık, salt ahlaki bir söylemle açıklanamayacak kadar karmaşık, biyolojik, psikolojik ve sosyal boyutları olan kronik, tekrarlayan bir bozukluk olarak ele alınmaktadır (Fang ve ark., 2022; Ferrer-Pérez ve ark., 2024).

Bu bölümün amacı, bağımlılık alanında kullanılan temel kavramları, tanımları ve teorik çerçeveleri sistematik biçimde ele almaktır. Bağımlılığın ne olduğuna dair soruyu yanıtlamak, yüzeysel veya basit değildir. Farklı disiplinler, farklı odak noktaları ve farklı tanımlar öne sürmektedir. Nörobiyolojik modeller beyin

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-2031-6454

sistemlerindeki düzensizliğe, davranışsal modeller kompulsif kalıplara, bilişsel modeller ise öz denetim ve karar vermedeki bozulmalara vurgu yapmaktadır. Bu çeşitlilik, bağımlılığın çok katmanlı bir olgu olduğunu yansıtmakta ve tek bir tanımın yetersiz kaldığını göstermektedir (West ve ark., 2024).

Bu bölümde sırasıyla şu konular ele alınacaktır: bağımlılığın modern tanımları ve temel özellikleri; tolerans, yoksunluk, aşerme gibi anahtar kavramlar; başlıca teorik ve nörobiyolojik çerçeveler; bağımlılığın zamansal seyri ve aşamaları; psikolojik ve davranışsal mekanizmalar; madde bağımlılığı ile davranışsal bağımlılıklar arasındaki ilişki ve son olarak kavramsal bütünleşme çabaları.

Bağımlılık Nedir?

Bağımlılığın tanımlanması, alandaki en temel ve aynı zamanda en tartışmalı meselelerden biri olmayı sürdürmektedir. Farklı kaynaklar, bağımlılığı farklı biçimlerde çerçevelemekte; bu durum, hem klinik pratikte hem de araştırma tasarımında önemli sonuçlar doğurmaktadır (West ve ark., 2024).

Modern görüş birliğine göre bağımlılık ya da madde kullanım bozukluğu (MKB), zararlı sonuçlara rağmen kompulsif kullanım ve kullanım üzerindeki kontrolün kaybı veya belirgin ölçüde bozulmasıyla karakterize bir durumdur (Fang ve ark., 2022; Ferrer-Pérez ve ark., 2024; West, 2001). Bu tanım, iki kritik unsuru ön plana çıkarmaktadır. Bunlardan ilki kompulsif kullanım ya da katılımdır. Bu durum bireyin kendi iradesiyle durdurmakta güçlük çektiği, tekrarlayan ve ısrarcı bir davranış kalıbıdır. Diğeri ise zarara rağmen sürdürme davranışdır. Bu durum fiziksel, psikolojik, sosyal veya mesleki olumsuz sonuçlara karşın bağımlılık davranışının devam etmesidir.

Önemli bir kavramsal kırılma, tanısal kategorilerin yeniden düzenlenmesiyle gerçekleşmiştir. DSM-5 (Ruhsal Bozuklukların

Tanı ve İstatistik El Kitabı) ile birlikte “madde bağımlılığı” ve “madde kötüye kullanımı” ayrımı ortadan kaldırılmış; yerine hafiften ağıra uzanan bir şiddet skalası üzerinde konumlanan tek bir boyutsal kategori olan “madde kullanım bozukluğu” benimsenmiştir. Bu düzenlemeyle birlikte tolerans ve yoksunluk belirtileri teşhis için zorunlu ölçüt olmaktan çıkmıştır (Olsen, 2022; Starcevic, 2016).

Bağımlılığın kavramsallaştırılmasında öne çıkan bir diğer önemli çerçeve, West ve arkadaşları (2024) tarafından geliştirilen Bağımlılık Ontolojisi’dir (AddictO). Bu çerçeve, alandaki kavram kargaşasını gidermek amacıyla bağımlılık ile ilgili kavramları birbirinden ayıştırmaktadır. Buna göre bağımlılık eğilimi, belirli bir davranışa katılma konusunda anormal düzeyde yüksek motivasyonun tekrarlayan epizotlarına yol açan, risk veya ciddi zarara neden olan, edinilmiş zihinsel bir eğilim; bağımlılık davranışı, bu eğilimi yansıtan belirli eylemler; madde bağımlılığı, tekrarlanan ilaç kullanımına bağlı gelişen fizyolojik adaptasyon; bağımlılık bozukluğu, resmi tanısal kriterleri karşılayan psikiyatrik bir durum olarak tanımlanmaktadır.

AddictO’nun önemli katkılarından biri, bağımlılığı kategorik değil boyutsal bir yapı olarak ele almasıdır. Yani bağımlılık, var olup olmadığıyla değil, ne ölçüde var olduğuyla tanımlanır. Bu yaklaşım, hafif kullanım sorunlarından ağır kronik bağımlılığa uzanan bir yelpazede daha nüanslı değerlendirmeler yapılmasına olanak tanımaktadır (West ve ark., 2024).

Temel Kavramlar ve Tanımlar

Bağımlılık literatüründe sık kullanılan ve zaman zaman birbirine karıştırılan birtakım temel kavramların netleştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki tabloda bu kavramlar özetlenmektedir:

Tablo 1. Bağımlılık Literatüründe Temel Kavramlar

Kavram	Tanım	Klinik Önemi
Bağımlılık (Dependence)	Normal işlev görebilmek için bir maddeye veya davranışa duyulan ihtiyaç.	Yalnızca fiziksel bağımlılıktan farklıdır; kompulsif kullanım ve zararı da kapsar.
Tolerans	Aynı etkiyi elde etmek için giderek artan miktara duyulan ihtiyaç.	Pek çok ilaç ve maddede görülebilir; ancak tek başına bağımlılığı tanımlamak için yeterli değildir.
Yoksunluk / Geri çekilme (Withdrawal)	Madde kullanımının kesilmesi veya azaltılmasıyla ortaya çıkan olumsuz fiziksel ve duygusal belirtiler.	Tanı için önemli olmakla birlikte zorunlu değildir; duygusal yönler fiziksel belirtilerin önüne geçebilir.
Aşerme (Craving)	Kullanmaya yönelik yoğun arzu veya dürtü.	Modern modellerde merkezi bir role sahiptir; nökle güçlü biçimde ilişkilidir.
Kompulsif kullanım	Olumsuz sonuçlara karşın sürdürülen, kontrol edilemeyen kullanım davranışı.	DSM-5'e bağımlılığın belirleyici özelliği olarak tanımlanmıştır (Olsen, 2022).

Bağımlılığın Temel Özellikleri

Bağımlılık tanımlarının çeşitliliğine karşın, kaynakların büyük çoğunluğunun vurguladığı ortak özellikler mevcuttur. Fang ve arkadaşları (2022), Ferrer-Pérez ve arkadaşları (2024) ile Goto ve arkadaşları (2026) tarafından derlenen çerçevelere göre bu özellikler şöyle sıralanabilir:

- Kompulsif arama ve kullanım/davranış: Bağımlılığın en ayırt edici özelliğidir. Kişi, davranışı kontrol etme kapasitesini yitirmiş ya da bu kapasite ağır biçimde bozulmuş haldedir.

- Zarara rağmen devam eden katılım: Fiziksel zarar, psikolojik bozulma, sosyal çöküş veya mesleki kayıplar yaşanmasına karşın kullanım ya da davranış sürmektedir.

- Kontrolün bozulması ve azaltma girişimlerinin tekrar tekrar başarısız olması: Bağımlı bireyler çoğunlukla azaltmayı ya da

tamamen bırakmayı arzu ettiklerini ifade etmektedir; ne var ki bu girişimler kalıcı başarıyla sonuçlanmamaktadır.

- Öne çıkma (saliency): Bağımlılık yaratan madde ya da davranış, kişinin düşünce, duygu ve eylemlerinde giderek daha belirleyici bir yer tutmakta; diğer ilgi alanları ve sorumluluklar ikinci plana atılmaktadır

- İstek / Aşerme (craving): Öznel olarak yoğun biçimde deneyimlenen, fizyolojik ve bilişsel bileşenleri olan güçlü bir dürtü durumu; nüksün en önemli yordayıcılarından biri olarak kabul edilmektedir.

- Yüksek nüks riski: Uzun süreli yoksunluktan sonra bile koşullanmış uyaranlar, stres ya da olumsuz duygusal durumlar yeniden başlangıcı tetikleyebilmektedir.

Bu özellikler, bağımlılığın salt bir alışkanlık ya da tercih meselesi olmadığını; nörobiyolojik olarak kalıcı değişiklikler bırakan, döngüsel ve kronik bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır (Duresso, 2021; Copersino, 2017).

Başlıca Teorik ve Nörobiyolojik Çerçeveler

Bağımlılığın gelişimini ve etkilerini açıklamaya yönelik çok sayıda kuramsal çerçeve geliştirilmiştir. Bu çerçeveler birbirinin rakibi olmaktan ziyade tamamlayıcı analiz düzeyleri sunmakta; her biri olgunun farklı bir boyutuna ışık tutmaktadır (West ve ark., 2024).

Tıbbi/Beyin Hastalığı Modeli

Bu model, bağımlılığı ödül, motivasyon, stres, bellek ve yürütücü işlev devrelerini kapsayan kronik bir beyin bozukluğu olarak ele almaktadır. Beyindeki yapısal ve işlevsel değişikliklerin kompulsif kullanıma zemin hazırladığı ileri sürülmektedir (Fang ve ark., 2022; Volkow ve Blanco, 2023).

Mezolimzik dopamin sistemi bu modelin odağında yer almaktadır. Uyuşturucu maddelerin ve bağımlılık yaratan davranışların nükleus akkumbens başta olmak üzere ventral tegmental alan-mezolimzik yolağı aktive ederek dopamin salınımını artırdığı bilinmektedir. Tekrarlanan aktivasyon sonucunda bu devreler kronik biçimde d zensizleşmektedir. Sonuç olarak bağımlı olmayan uyaranlar doğıal ödüllerini yitirirken, madde ya da bağımlılık yaratan davranışa bağılı ipuçları anormal düzeyde güçlü bir tepki üretmektedir (Baconi ve ark., 2015; Fang ve ark., 2022).

Allostatik  er eve ise bu modelin önemli bir uzantısını oluşturmaktadır. Koob ve Le Moal (2008), bağımlılığın ilerleyici sürecinde beyin  d l setpointinin kronik olarak normalin altında çalıştığını, yani  d l sisteminin allostatik yükleme altında işlev gördüğünü  ne sürmüştür. Bu durumda kişi, artık zevk için değıl; yoksunluk ve olumsuz duygusal durumdan kaçmak için madde kullanmaktadır. Söz konusu geçiş, olumlu pekiştirmeden olumsuz pekiştirmeye doğıru yaşanan kritik motivasyonel dönüşümü simgelemektedir.

Üç Aşamalı Bağımlılık Döngüsü

Koob ve arkadaşları (2013) tarafından kapsamlı biçimde geliştirilen üç aşamalı model, bağımlılığı zamansal olarak ilerleyen döngüsel bir süreç olarak tanımlamaktadır. Bu döngü birbirine bağılı üç aşamadan oluşmaktadır:

- Aşırı tüketim / Sarhoşluk (Binge/Intoxication): Maddenin yoğıun biçimde kullanıldığı ve olumlu pekiştirmenin baskın olduğı aşamadır. Mezolimzik dopamin sisteminin aktivasyonu bu aşamayı karakterize etmektedir.

- Yoksunluk / Olumsuz duygu durumu (Withdrawal/Negative Affect): Kullanımın kesilmesiyle birlikte olumsuz duygusal durumların (anksiyete, disfori, iritabilite)  n plana çıktığı aşamadır.

Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve dinorfin- κ opioid sistemleri dahil beyin stres sistemleri bu aşamada devreye girmektedir. Olumsuz pekiştirme bu aşamada belirleyici motivasyonel güç haline gelmektedir.

- Takıntı / Beklenti (Preoccupation/Anticipation): Frontal korteks devrelerinin bozulduğu, aşermenin yoğunlaştığı ve nüksün en yüksek olasılıkla gerçekleştiği aşamadır. Bu aşama kronik nüks eğiliminin nörobilimsel temeliyle doğrudan ilişkilidir (Duresso, 2021; Fang ve ark., 2022).

Bu model döngüsel olmakla birlikte doğrusal tekrarlar karıştırılmamalıdır. Her döngünün ardından nörobiyolojik düzensizlik derinleşmektedir. Bu durum bağımlılığın “spiral bir düzensizlik” biçiminde ilerleyişini açıklamaktadır (Koob ve Le Moal, 1997).

Bilişsel Modeller

Bilişsel çerçeveler, bağımlılığı otomatikleşmiş bilgi işleme örüntüleri ve yürütücü işlev bozulması üzerinden açıklamaktadır. Madde ile ilişkili uyarılar, koşullama mekanizmaları aracılığıyla güçlü otomatik yaklaşma eğilimleri (approach biases) ve dikkat önyargıları (attentional biases) oluşturmaktadır. Eş zamanlı olarak prefrontal korteks aracılıklı yürütücü işlevlerdeki bozulma, bu otomatik dürtülerin denetlenmesini ve bilinçli öz denetimin sürdürülmesini güçleştirmektedir (Ferrer-Pérez ve ark., 2024; Copersino, 2017).

Heather (1998), bu bağlamda bağımlılığın ayırt edici özelliği olarak önceki kararlara rağmen kullanımdan kaçınmadaki tekrarlanan başarısızlıklara dikkat çekmiştir. Bu yaklaşım, bağımlılığı saf nörobiyolojik bir bozukluktan ziyade iradi süreçler, kararsızlık ve akrasia (kararlılık eksikliği) boyutlarını da içeren karmaşık bir tablo olarak konumlandırır.

Öğrenme ve Pekiştirme Teorileri

Öğrenme tabanlı yaklaşımlar, bağımlılığın gelişiminde klasik koşullanma, edimsel koşullanma ve alışkanlık oluşumunun rolünü vurgulamaktadır. Olumlu pekiştirme (maddenin zevk verici etkilerinin tekrar kullanımı motive etmesi) ile olumsuz pekiştirme (yoksunluk ve olumsuz duygusal durumların giderilmesi amacıyla kullanım) bu teorilerin merkezindedir (Brand ve ark., 2025; Hogarth, 2020).

Alışkanlık ve kompulsiyon teorisi ile hedef-yönelimli davranış bozukluğu hipotezi arasındaki gerilim bu alanda önemli bir tartışma konusudur. Hogarth (2020), bağımlılığın büyük ölçüde olumsuz duygu durumu altında gerçekleştirilen aşırı hedef-yönelimli seçim tarafından sürüklendiğini ileri sürerek salt alışkanlık açıklamalarını eleştirmiştir. Buna göre bağımlı bireyler, madde kullanımını robotik bir alışkanlıkla değil; olumsuz ruh hali altında rasyoneleştirdikleri bir tercih olarak sürdürmektedirler.

Psikolojik ve Davranışsal Mekanizmalar

Olumludan Olumsuza Pekiştirme Geçişi

Bağımlılığın ilerleyici sürecinde yaşanan en kritik motivasyonel dönüşümlerden biri, olumlu pekiştirmeden olumsuz pekiştirmeye geçiştir. Bağımlılığın başlangıç evrelerinde madde kullanımı, öncelikli olarak haz, öfori ya da neşe gibi olumlu duygusal durumlar ürettiği için pekişmektedir. Süreç ilerledikçe bu hedonik etki azalır; kullanım giderek artan ölçüde anksiyete, disfori ve rahatsızlık gibi olumsuz duygusal durumları gidermek amacıyla sürdürülür. Bağımlılık, böylece “iyi hissetmek için kullanım”dan “kötü hissetmemek için kullanım”a evrilmektedir (Koob ve ark., 2013; Fang ve ark., 2022).

Motivasyon, Duygu Düzenlemesi ve Davranışsal Engelleme

Goodman'ın (2008) bütünleştirici  er evesi, bağımlılık sürecinin özünde    işlevsel sistemdeki bozulmanın yattığını ileri sürmektedir: (1) motivasyon- d l sistemi, (2) duygu düzenleme sistemi ve (3) davranışsal engelleme sistemi. Bu üç sistemdeki bozulmaların birlikte işleyişi, bağımlılığın hem nörobiyolojik hem de psikolojik görünümlerini açıklamaktadır.

West ve arkadaşları (2024) ise bağımlılığın zihinsel süreçlerle mi yoksa yalnızca davranış kalıplarıyla mı ilişkilendirilmesi gerektiğ  sorusunu merkeze alır. AddictO  er evesi bu soruyu, bağımlılığı yüksek motivasyonun tekrarlayan epizotlarına yol açan bir zihinsel eğılim olarak tanımlayarak yanıtlamaktadır. Böylece motivasyonel boyutu davranışların kendisinden kavramsal olarak ayrıştırmaktadır.

 ğrenme, Koşullanma ve Otomatikleşme

Bağımlılık yaratan davranış kalıpları, klasik koşullanma yoluyla çevresel uyaranlara bağlanır. Madde ile tekrar tekrar eşlenen ortamlar, nesneler, kişiler ve duygusal durumlar zamanla koşullanmış uyaranlara dönüşür ve güçlü aşerme tepkileri tetiklenebilir. Edimsel koşullanma ise pekiştirme geçmişi aracılığıyla kullanım davranışlarını güçlendirmekte ve söz konusu davranışların giderek daha otomatik, kontrol güçlüğü yaşanan rutinlere dönüşmesine katkıda bulunmaktadır (Baconi ve ark., 2015; Brand ve ark., 2025).

Zamansal Süreç ve Aşamalar

Bağımlılık statik bir durum değil, zaman içinde belirli bir örüntü izleyen dinamik bir süreçtir. Literatürde yaygın biçimde benimsenen aşamalı ve döngüsel modeller, bu sürecin anlaşılmasına önemli katkılar sunmaktadır.

Allostatik Model ve Spiral Düzensizlik

Üç Aşamalı Bağımlılık Döngüsü başlığında değindiğimiz sürecin zamansal boyuttaki en kritik sonucu, Koob ve Le Moal'in (1997, 2008) "spiral düzensizlik" kavramıyla açıkladığı kronikleşme evresidir. Bu kavrama göre her döngü, beyin ödül sisteminin setpointini bir öncekine kıyasla daha aşağıya çekmektedir. Normal homeostazise dönme girişimleri başarısızlıkla sonuçlanmakta; bunun yerine sistem giderek daha düşük bir allostatik denge noktasında işlev görmeye başlamaktadır. Bu kronik düzensizlik; dopamin, opioid peptitler ve stres nöropeptitlerinin (CRF, dinorfin) kronik dengesizliğini kapsar ve bağımlılığın karakteristik özelliği olan kalıcı olumsuz duygusal durumlar için nörokimyasal temeli oluşturmaktadır.

Nüks ve İyileşme Döngüleri

Bağımlılığın kronik seyri; nüks ve iyileşme döngüleriyle karakterizedir. Baconi ve arkadaşları (2015), bu döngüsel modelde farmakolojik etkilerin, nöroplastik değişikliklerin ve çevresel tetikleyicilerin aşamalar arasındaki geçişleri nasıl yönettiğini göstermiştir. Qureshi ve arkadaşları (2000) da benzer biçimde karşı adaptasyon, duyarlılaşma (sensitization), yoksunluk, aşırma ve nüksü birbirini izleyen ve besleyen bileşenler olarak tanımlamıştır.

Bu döngüsel yapı, bağımlılığın tedavisinde önemli pratik sonuçlar doğurmaktadır. Nüks, tedavi başarısızlığı olarak değil, kronik bir hastalığın seyri içinde beklenen bir süreç olarak değerlendirilmelidir. Bu perspektif, hem tedavi planlamasında hem de hastayla iletişimde damgalamayı azaltacak bir dil kullanılmasında belirleyici bir rol oynamaktadır.

Madde Bağımlılığı ve Davranışsal Bağımlılıklar

Bağımlılık kavramı uzun süre esas olarak alkol, opioidler, kokain ve nikotin gibi psikostimülan ve psikodepresan maddelerle

sınırlı tutulmuştur. Ancak son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalar ve sınıflandırma sistemlerindeki köklü revizyonlar, bu kavramı madde kullanımının çok ötesine taşımıştır.

Davranışsal bağımlılıklar, kısa vadede ödül üretmelerine karşın olumsuz sonuçlara rağmen sürdürülen madde dışı davranışlar olarak tanımlanır. Kumar bozukluğu, oyun bağımlılığı, internet bağımlılığı, seks bağımlılığı ve yiyecek bağımlılığı bu kategoride yer alan başlıca örneklerdir (Crane ve ark., 2025; Brand ve ark., 2025; Calderaro ve ark., 2025).

Zou ve arkadaşları (2017), madde ve davranışsal bağımlılıklar arasında ortak bir biyopsikolojik süreç olduğunu ileri sürmüştür. Her iki kategoride de dopaminerjik ödül devrelerinin benzer biçimde aktive olduğu, koşullanma ve pekiştirme mekanizmalarının benzer dinamikler izlediği ve aşırma, kontrol kaybı ile zarara rağmen sürdürme gibi klinik özelliklerin büyük ölçüde örtüştüğü gösterilmiştir.

DSM-5, bu gelişmelerin ardından kumar bozukluğunu “maddeyle ilişkili ve bağımlılık bozuklukları” kategorisine dahil etmiştir. ICD-11 ise oyun bağımlılığını tanısai bir kategori olarak kabul etmiştir. I-PACE modeli (Brand ve ark., 2025), davranışsal bağımlılıkları açıklamaya yönelik kapsamlı bir teorik çerçeve sunmakta; kişilik özellikleri, bilişsel ve duygusal faktörler ile biyopsikososyal değişkenlerin etkileşimini modellemektedir.

Goto ve arkadaşları (2026) tarafından önerilen “bağımlılık spektrum bozukluğu” kavramı, farklı bağımlılık türlerini tek bir kavramsal çatı altında ele almayı hedefleyen kapsamlı bir çerçeve sunmaktadır. Bu yaklaşım, madde ve madde dışı bağımlılıkların ortak mekanizmalar üzerinden açıklanabileceği varsayımını desteklemektedir.

Kavramsal Bütünleşme

Bağımlılığa ilişkin farklı kuramsal çerçevelerin birbiriyle çeliştiği görüşü büyük ölçüde yanıltıcıdır. West ve arkadaşları (2024), bu çerçevelerin gerçekte tamamlayıcı analiz düzeylerini temsil ettiğini vurgular. Nörobiyolojik düzensizlik, karar verme bozukluğuna zemin hazırlayan koşulları oluşturmakta, boyutsal modeller şiddetin sürekliliğini yakalamakta, aşama modelleri zamansal evrimi tanımlamakta, psikolojik modeller ise bireysel değişkenliği ve öznel deneyimi açıklamaktadır.

Bu çok katmanlı bakış açısı, farklı araştırma ve klinik amaçlar için farklı kavramsal çerçevelerin birlikte kullanılmasını mümkün ve gerekli kılmaktadır. Yalnızca nörobiyolojik ya da yalnızca davranışsal bir açıklama, bağımlılığın tüm boyutlarını kapsayamaz. En güçlü açıklayıcı çerçeveler, hem nörobiyolojik değişiklikleri hem psikolojik süreçleri hem de sosyal ve çevresel etkenleri bir arada göz önünde bulunduran bütünleştirici modellerdir (Ferrer-Pérez ve ark., 2024; Volkow ve Blanco, 2023).

Sonuç

Bu bölümde bağımlılığın temel kavramları, tanımları ve kuramsal çerçeveleri kapsamlı biçimde ele alınmıştır. Elde edilen tabloya göre bağımlılık; kompulsif kullanım, kontrol kaybı ve zarara rağmen sürdürme ile karakterize kronik, ilerleyici ve döngüsel bir bozukluktur. Tek bir tanım ya da tek bir mekanizma bu olgunun tüm boyutlarını açıklamak için yeterli değildir.

Nörobiyolojik düzeyde mezolimbik dopamin sisteminin düzensizleşmesi, beyin stres sistemlerinin devreye girmesi ve allostatik değişiklikler belirleyici süreçler olarak öne çıkmaktadır. Psikolojik düzeyde olumlu pekiştirmeden olumsuz pekiştirmeye geçiş, koşullanma ve otomatikleşme ile yürütücü işlev bozulması kritik mekanizmaları oluşturmaktadır. Davranışsal düzeyde ise

zorlayıcı kalıplar, istek ve nüks döngüleri bağımlılığın klinik görünümünü şekillendirmektedir.

Madde bağımlılığı ile davranışsal bağımlılıklar arasındaki ortak mekanizmaların giderek daha belirgin biçimde ortaya konması, kavramsal çerçevelerin genişlemesini zorunlu kılmıştır. Bu gelişme, bağımlılığı belirli maddelere özgü bir sorun olarak değil; insan motivasyon sistemlerinin belirli koşullar altında gösterdiği karakteristik bir bozukluk olarak anlamamızı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, bağımlılığın anlaşılması için nörobiyolojik, psikolojik ve sosyal süreçlerin hiyerarşik analiz düzeylerinde bir arada değerlendirildiği bütünleştirici yaklaşımlar vazgeçilmezdir. Bu bütüncül perspektif, hem araştırma sorularının isabetli biçimde tasarlanmasına hem de bağımlı bireylere yönelik daha etkili, damgalamadan uzak klinik müdahalelerin geliştirilmesine katkı sunacaktır.

Kaynakça

Baconi, D. L., Ciobanu, A.-M., Vlăsceanu, A. M., Cobani, O. D., Negrei, C., & Bălălău, C. (2015). Current Concepts on Drug Abuse and Dependence. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 2(1), 18-33. <https://doi.org/10.22543/2392-7674.1008>

Brand, M., Müller, A., Wegmann, E., Antons, S., Brandtner, A., Müller, S., Stark, R., Steins-Loeber, S., & Potenza, M. (2025). Current interpretations of the I-PACE model of behavioral addictions. *Journal of Behavioral Addictions*, 14, 1–17. <https://doi.org/10.1556/2006.2025.00020>

Calderaro, M., Mastronardi, V., & Şerban, I. (2025). Addictions Not Related to the Use and Abuse of Substances and Some Assessment Tools in the Clinical-Forensic Field. *BRAIN. Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*. <https://doi.org/10.70594/brain/16.2/17>

Copersino, M. (2017). Cognitive Mechanisms and Therapeutic Targets of Addiction. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 13, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.11.005>

Crane, K., Copel, L., Domoff, S., Weissinger, G., Bernhardt, P., & Yost, J. (2025). Behavioural Addiction: A Concept Analysis. *Journal of Advanced Nursing*. <https://doi.org/10.1111/jan.16969>

Duresso, S. (2021). Psychopharmacological Perspectives and Diagnosis of Substance Use Disorder. *Addictions - Diagnosis and Treatment*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99531>

Fang, Y., Sun, Y., Liu, Y., Liu, T., Hao, W., & Liao, Y. (2022). Neurobiological mechanisms and related clinical treatment of addiction: a review. *Psychoradiology*, 2, 180–189. <https://doi.org/10.1093/psyrad/kkac021>

Ferrer-Pérez, C., Montagud-Romero, S., & Blanco-Gandía, M. (2024). Neurobiological Theories of Addiction: A Comprehensive Review. *Psychoactives*. <https://doi.org/10.3390/psychoactives3010003>

Goodman, A. (2008). Neurobiology of addiction: An integrative review. *Biochemical Pharmacology*, 75, 266–322.

Goto, Y., Krieger, J., Won, M., & Lee, Y. (2026). Addiction spectrum disorder: a conceptual framework for comprehensive understanding of addictive disorders. *Frontiers in Psychology*, 17. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2026.1753662>

Heather, N. (1998). A conceptual framework for explaining drug addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 12(1), 3–7.

Hogarth, L. (2020). Addiction is driven by excessive goal-directed drug choice under negative affect: translational critique of habit and compulsion theory. *Neuropsychopharmacology*, 45, 720–735. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0600-8>

Koob, G. F., & Le Moal, M. (1997). Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278(5335), 52–58.

Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, 59, 29–53.

Koob, G. F., Arends, M. A., & Le Moal, M. (2013). *Drugs, Addiction, and the Brain*. Academic Press.

Olsen, Y. (2022). What Is Addiction? History, Terminology, and Core Concepts. *The Medical Clinics of North America*, 106(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.08.001>

Qureshi, N. A., Al-Habeeb, T. A., Al-Ghamdy, Y. S., Magzoub, M. E., Hafeiz, H. B., & Schmidt, M. H. (2000). Drug addiction: A general review of new concepts and future challenges. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 6(4), 723–733.

Starcevic, V. (2016). Tolerance and withdrawal symptoms may not be helpful to enhance understanding of behavioural addictions. *Addiction*, 111(7), 1307–1308. <https://doi.org/10.1111/add.13381>

Volkow, N. D., & Blanco, C. (2023). Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. *World Psychiatry*, 22. <https://doi.org/10.1002/wps.21073>

West, R. (2001). Theories of addiction. *Addiction*, 96(1), 3–13. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2001.96131.x>

West, R., Cox, S., Notley, C. J., Du Plessis, G., & Hastings, J. (2024). Achieving consensus, coherence, clarity and consistency when talking about addiction. *Addiction*, 119(5), 796–798. <https://doi.org/10.1111/add.16393>

Zou, Z., Wang, H., d'Oleire Uquillas, F., Wang, X., Ding, J., & Chen, H. (2017). Definition of Substance and Non-substance Addiction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1010, 21–41. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5562-1_2

ALKOL VE ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU

NUR ÖZGEDİK TURHAN¹

Alkol ve Tarihçesi

Alkollü içecek ya da kısaca içki, etil alkol içeren bir içecektir. Etil alkol, ilaç veya yatıştırıcı olarak da kullanılabilir. Etil alkol; kafein ve tütünden sonra dünya genelinde en sık kötüye kullanılan maddedir (Uzbay, 2015). Şeker ya da nişasta içeren tüm bitki türleri, fermantasyon ve distilasyon işlemlerine tabi tutularak etil alkol üretiminde hammadde olarak kullanılabilmektedir (Dirin, 2019). İnsanın alkolün keyif verici etkilerini keşfi çok eski zamanlara dayanmaktadır. İnsanların alkole olan tercihini ne zaman ve nasıl geliştirdiği sorusu, tarihsel olarak tartışma konusu olmuştur. Son arkeolojik kanıtlar, biranın tarımın başlamasından önce, MÖ 13.000 yıl öncesinde Natufian halkı tarafından buğday veya arpadan yapıldığını (Liu et al., 2018) ve muhtemelen –Türkiye'deki bir Neolitik tapınak alanında bulunan kanıtlara dayanarak– MÖ 12.000 ile 10.000 yıl öncesine tarihlenen ve bu bölgede yaşayanlar tarafından yapıldığını göstermektedir (Dietrich et al., 2012). İsrail'de, Karadeniz kıyılarında ve Çin'de Neolitik dönemde erken dönem tarım toplulukları tarafından da şarap ve bira üretiliyordu

(McGovern et al., 2004, 2017). Bu kanıtlar, alkole yönelik insan tercihinin en azından tarımın başlangıcından önce, hatta belki de daha öncesinde geliştiği fikrini desteklemektedir. Yapılan başka bir çalışmada alkol metabolizmasında önemli rol oynayan alkol dehidrogenaz 4 enziminin yaklaşık 10 milyon yıl önce genetik bir mutasyona uğradığı, böylece etil alkolü eskisinden 40 kat daha iyi oksitleyebildiği kanıtlanmıştır (Carrigan et al., 2015). Bu kadar eski bir tarihe dayanan alkol, bazı din ve kültürlerde ayinlerde ritüel olarak kullanılmıştır. İslamiyet ise alkolü yasaklamıştır. Alkol tüketimi gelişmiş ülkelerde, Kuzey Yarım Küre'de, Arjantin, Avustralya ve Yeni Zelanda'da en yüksek miktardadır. Kuzey Afrika, Orta Asya bölgesi, Güney Asya Hint Okyanusu gibi İslam inancının yaygın olduğu bölgelerde ise alkol tüketimi düşüktür. İnsanoğlu, alkollü içecekleri fazla tükettiği zaman aldığı etil alkolü metabolize edebilecek ve alkolün zararlı etkilerini ortadan kaldıracak genetik bir sistem geliştirememiştir.

Bazı ülkelerde bu zararlı etkileri önlemek için alkolün tamamen yasaklanması, alkol tüketim miktarını azaltmamış olmakla birlikte; alkole ulaşamayanların kalitesiz üretime veya etil alkol yerine metil alkol gibi alkolün ölümcül formlarını kullanmalarına yol açmıştır. Alkolün serbest bırakıldığı ülkelerde alkol üretiminin denetlenmesi (metil alkol ve türevlerinden sahte içki üretimi) ve alkol satış yaşı (18 yaşından küçüklere satılamaz) dikkat edilmesi gereken iki önemli husustur. Dünya genelinde erkeklerin %54'ü, kadınların %27'si alkol kullanmaktadır. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) sonuçlarına göre, üye olan ülkelerde 2023 yılında kişi başı ortalama 8,5 litre saf alkol tüketimi gerçekleşmiştir. Türkiye, OECD raporlarında genellikle kişi başı 1,5 ila 3 litre arası (kayıtlı) saf alkol tüketimi ile en az alkol tüketen OECD ülkesi konumundadır (OECD, 2023). Ülkemizde dünya ortalamasından daha düşük miktarda alkol kullanımı olmasına rağmen, 2020-2025 yılları arasında "hayatında alkol tükettiğini" belirtenlerin oranı

%40'tan %52,6'ya çıkmıştır. Son dönemde alkol satılan yerlerin kısıtlanması ve fiyatların artırılması da ne yazıkki alkol tüketim miktarındaki artışın önüne geçememiştir.

Alkolün Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Renksiz yapısının yanı sıra karakteristik bir koku ile tada sahip olan etil alkol ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$), uçucu ve yanıcı özellikleriyle bilinen bir sıvıdır. Etil alkolün farmakokinetik süreçleri (emilim, dağılım ve atılım) bireysel farklılıklar göstermekle birlikte, gastrointestinal sistemde oldukça hızlı bir absorpsiyon kapasitesine sahiptir. Alınan alkol gastrointestinal sistemden 30-60 dakika içinde emilir ve toplam miktarının yaklaşık %20-25'i mideden absorbe edilirken, asıl büyük kısmın (%75-80) absorpsiyonu ince bağırsaklarda gerçekleşir. Alkolün gastrointestinal sistemdeki emilim hızı; eş zamanlı besin tüketimi ve mide boşalma süresini uzatan çeşitli klinik tablolara bağlı olarak değişkenlik gösterir (Denney, 2000). Alınan içkideki etanol konsantrasyonu yüksekse, pasif difüzyonla emilim daha hızlı olur. İçkideki alkol oranı çok yüksek olursa pilor spazma uğrayarak ince bağırsağa geçişi engeller. Bu sebeple orta düzeyde etanol içeren içkilerin emilimi en hızlı olur denilebilir (Uzbay, 2015).

Etanol kan dolaşımına girdikten sonra vücutta bütün sıvı kompartmanlara dağılır ve erkeklerde vücut ağırlığının yaklaşık %55-60'ını, kadınlarda ise yaklaşık %50-55'ini oluşturan toplam vücut suyu bölmesine dağılır. Vücutta alkolün dağılımı; bireyin yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, hidrasyon düzeyi ve genetik enzim varyasyonlarına bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Kadınlarda vücut yağ oranının erkeklere kıyasla daha yüksek olması ve ADH enzim aktivitesinin daha düşük olması nedeniyle, kadınlar aynı miktarda alkol tükettiklerinde kan alkol konsantrasyonları erkeklere oranla daha yüksek olabilmektedir (Capurso & Lahner, 2017). Çünkü etanolün dağılım hacmi (V_d) kişinin yaşına, cinsiyetine

ve yağlanma derecesine (yağ/kas dokusu oranı) bağlıdır. Çalışmalar, sağlıklı erkekler ve kadınlar için ortalama V_d 'nin sırasıyla yaklaşık 0,70 ve 0,60 L/kg olduğunu göstermiştir.

Etanolün vücuttan atılımı, öncelikle karaciğer sitoplazmasında bulunan bir enzim olan hepatik alkol dehidrogenaz (ADH) ve mikrozomal bir enzim olan CYP2E1 tarafından metabolizma yoluyla (dozun %92-98'i) gerçekleşir. Tüketilen etanol dozunun küçük bir kısmı (%0,1-0,2); etil glukuronid ve etil sülfat oluşumuna yol açan faz II konjugasyon reaksiyonları yoluyla oksidatif olmayan metabolizmaya uğrar. Etanol dozunun sadece %2 ila %10'u idrar, nefes ve ter/terleme yoluyla değişmeden atılır (Jones, 2019). Etanol; ilk olarak mide mukozası ve karaciğerde yer alan alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi yardımıyla asetaldehide dönüştürülür; bu dönüşümde sitokrom P450 (CYP2E1) sistemi de ikincil bir yolak olarak işlev görür. Son aşamada ise toksik bir ara ürün olan asetaldehit, karaciğerdeki aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimi aracılığıyla asetata okside edilir (Jiang et al., 2020; Jones, 2019). ADH, ALDH enzimleri ve CYP2E1'in genetik varyasyonları, etanolün atılım hızında bireysel farklılıklara yol açar. Asetaldehidin büyük kısmının oksitlenmesinden sorumlu olan ALDH türü ALDH2 enzimidir ve bazı bireyler bu enzimin düşük etkinlik gösteren aleline sahiptirler. Bu kişiler az miktarda alkol alsalar bile kanda asetaldehit birikeceği için ciltte kızarma ve asetaldehit reaksiyonu belirtileri ortaya çıkar (Uzbay, 2015).

Etanolün metabolik klirensi bireyin alkol kullanım geçmişine göre belirgin değişiklikler gösterir; nitekim bu hız, alkol alışkanlığı olmayanlarda 100-125 mg/kg/saat iken, kronik tüketicilerde (enzim indüksiyonunun da etkisiyle) 175 mg/kg/saat düzeyine ulaşmaktadır (Sokolowski, 2022). Alkole bağlı zararlı etkiler, bireyin alkolü metabolize etme hızı, tüketilen miktar ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik gösterir (Jones, 2019).

Etanolün ilk alımı, kan alkol konsantrasyonunun (BAC) hızla yükselmesine ve 30 ila 60 dakika arasında zirveye ulaşmasına neden olur; ancak bu süre doza büyük ölçüde bağlıdır. Bundan sonra, zirve BAC seviyeleri düşmeye başlar ve ilk tüketimden altı ila sekiz saat sonra sıfıra ulaşır. Bununla birlikte bu durum da tüketilen etanol hacmine bağlıdır. Kan alkol konsantrasyon seviyesi, 100 mL kanda miligram cinsinden etanol ağırlığına karşılık gelir. Tıp literatüründe, kan alkol konsantrasyonunun (BAC) ölçümü için 100 mL kan başına saf etanol hacminin kullanılması konusunda fikir birliği vardır; bu değer 0 ile 0,5 arasında değişmekte olup, 0 ile 500 mg/dL arasındaki konsantrasyon seviyelerini temsil etmektedir (Paprocki et al., 2022). Etanol alımı göz önüne alındığında, ilk başta serotonin gibi hormonların salınımı nedeniyle kahrkaha, sosyal kısıtlamaların kalkması ve genel olarak artan iyilik hali de dahil olmak üzere öforik davranışlar görülür. Ancak ilerleyen süreçte, GABAerjik sistemin aktivasyonu (GABA reseptörlerinin stimülasyonu) yoluyla merkezi sinir sisteminde baskılanmaya yol açarak bilişsel işlevde azalmaya ve algıda düşüşe neden olur. Alkolün, alındığı miktara ve kandaki düzeyine göre santral sinir sistemi üzerinde koma ve ölüme kadar değişkenlik gösteren etkileri mevcuttur (Tablo 1).

Tablo 1.Kandaki Alkol Konsantrasyonuna Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Merkezi Sinir Sistemi Etkileri

Kandaki Konsantrasyon (mg/100 ml)	MSS Üzerindeki Etkileri
50 – 80	Öfori, hafif motor bozukluklar, zihinsel etkinlikte azalma.
81 – 100	Nistagmus (gözlerin istemsiz titremesi), beceri isteyen işlerin yapılmasında aksama, araba sürme yeteneğinde bozulma, EEG'de alfa dalgalarının aktivasyonu.
101 – 200	Emosyonel düzensizlik, motor koordinasyonun ileri derecede bozulması (ataksi, yalpalama), EEG'de alfa dalgalarının frekansının azalması, daha sonra yavaş dalga periyodlarının belirlenmesi.
201 – 300	Konfüzyon (zihin bulanıklığı), geveleyerek konuşma, amnezi (hafıza kaybı).
301 – 400	Stupor (tepkisizlik/uyuşukluk) ve koma.
401 – 500	Koma, ileri derecede solunum depresyonu, bazen ölüm.
500>	Kesinlikle ölüm

Kaynak: Uzbay, T. (2015). Alkol ve madde bağımlılığı: Tüm yönleriyle. İstanbul Tıp Kitabevleri.

Alkol İntoksikasyonu: Yasal Sınırlar, Adli Tanı Yöntemleri ve Multisistemik Patolojiler

Alkolün ve taşıt kullanımının hayatımıza yaygın bir şekilde girmesiyle beraber, alkollü iken taşıt kullanımına bağlı kazalar ciddi bir sosyal sorun haline gelmiştir. Uyuşturucu veya keyif verici maddeleri kullanmış olanlar ve alkollü içki almış olması nedeniyle güvenli sürme yeteneklerini kaybetmiş kişilerin karayolunda araç kullanmaları 2918 sayılı Karayolları Trafik Kanunu'nun 48. Maddesine göre yasaktır. Sürücülerin alkol kullanım miktarlarının tespiti için “alkolmetre” denilen teknik cihazlar kullanılır. Alkolmetre, solunum havasından alkol seviyesini belirleyen bir

cihaz olup, kan alkol değerini "promil" cinsinden gösterir. 1 promil= 100 mililitre kanda 100 miligram alkol demektir. Örneğin 0,50 promil değeri=100 mililitre kanda 50 miligram (50 mg/dL) alkol bulunduğunu gösterir. Ancak bu cihazların doğru sonuçlar vermesi için periyodik olarak bakım ve kalibrasyonlarının yapılması gerekmektedir. Ülkemizde yasal alkol sınırları, sürücünün kullandığı araç türüne göre farklılık göstermektedir. Hususi otomobil sürücüleri (yani kişisel kullanım için tescil edilmiş binek araçlar) için yasal alkol sınırı 0,50 promil olarak belirlenmiştir. Sürücüler bu limitin üzerinde alkollü tespit edilirse cezai işleme tabi tutulurlar. Ancak hususi otomobil dışındaki araçlar için; yani ticari araçlar, motosikletler, minibüsler, otobüsler ve kamyonlar gibi motorlu taşıtlar için alkol sınırı 0,20 promil olarak belirlenmiştir. Örneğin, motosiklet sürücülerinin alkol sınırı da bu 0,20 promil değerine tabidir. Stajyer ehliyet (aday sürücülük) ve normal ehliyet arasında, yasal limitler açısından çok belirgin bir fark mevcuttur. Normal ehliyet sahipleri için hususi araçta yasal alkol sınırı 0,50 promil iken, stajyer ehliyet sahipleri için bu sınır 0,00 promil olarak uygulanmaktadır. Bu durum, aday sürücüler için trafikte alkole karşı sıfır tolerans politikasını ifade eder.

Alkol kötüye kullanımının belirlenmesi ve takibinin yapılmasında GGT, ALT, AST, hemogram gibi klasik biyobelirteçler ancak kişinin uzun süreli alkol tüketiminden kaynaklanan zararlı sonuçlar meydana geldiğinde yükselmektedir. Bu sebeple yeni biyobelirteçlere ihtiyaç doğmuştur. Son dönemde etanol molekülünün oksidatif olmayan metabolik dönüşüm ürünleri olan etil glukuronit ve etil sülfat idrarda 4 güne kadar, kanda ise 8 saate kadar tespit edilebilmiş (Hernndez Redondo et al., 2013) ve bu sayede, yakın tarihli bir olaydan sonra etanol tketimeinin olup olmadığını gösteren güvenilir biyobelirteçler olarak kullanılmaya başlanmıştır (Berg et al., 2019).

Yüksek tüketim oranlarında etanolün bu şekilde kötüye kullanılması çeşitli sağlık sorunlarına neden olur; etanol, küresel hastalık yükünün altıncı en önemli faktörüdür ve tüm dünyadaki ölümlerin %5,3'ünden sorumludur. Etanolün zararlı özelliklerinden biri, insan vücudunda sistemik toksik etki oluşturmaktır. Akut veya kronik tüketimde insan vücudunun tüm organlarında bir etkilenme söz konusudur. Etanolün büyük bir kısmı karaciğerde metabolize edildiği için karaciğer en çok etkilenen organdır. Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (ALD), uzun süreli aşırı alkol tüketiminden kaynaklanan kronik bir karaciğer hasarısıdır ve patogenez süreçleri oldukça karmaşıktır. Yapılan son çalışmalara göre etanol metabolizması; asetaldehit ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi metabolitler üzerinden lipid metabolizmasını bozarak artmış inflamatuvar yanıtı, mitokondri hasarına ve hücrel oksidatif strese yol açar; böylece karaciğer hasarı meydana gelir. Birçok çalışmada etanolün, çeşitli mekanizmalar yoluyla otofajiyi bozarak ALD'yi şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca sürekli alkol kullanımı serum demir seviyelerini yükseltir ve bu da hepatositlerin daha fazla demir emmesine neden olur. Bu durum; karaciğer ve diğer organların parankimal ve parankimal olmayan hücrelerinde demir birikimini teşvik ederek nihayetinde ferroptozise yol açar (Wang et al., 2025). Ferroptozis, demir bağımlı membran lipid peroksidasyonu ile karakterize edilen, apoptoz dışı bir programlı hücre ölümü mekanizmasıdır (Dixon & Olzmann, 2024).

Karaciğer ve gastrointestinal sistemden sonra kardiyovasküler sistem, global etanol toksisitesinden en çok etkilenen ikinci sistemdir. Yüksek dozda (erkekler için günde 60 gramdan fazla ve kadınlar için günde 40 gramdan fazla) ve kronik tüketimde (genellikle 10 yıldan fazla), etanol; koroner, serebral ve periferik vasküler tutulumla ateroskleroz sürecini hızlandırır, arteriyel hipertansiyonu artırır, ilerleyici miyokard hasarına ve ayrıca aritmilerin tetiklenmesine sebep olur (Fernández-Solà, 2020).

Alınan alkol miktarına bağılı olarak düşük ve orta dozdaki alkol solunumu hızlandırır; ancak aşırı dozda alındığında solunumu belirgin şekilde deprese eder (Uzbay, 2015). Alkol erkeklerde plazma testosteron seviyesini düşürür; yüksek miktardaki alkol sertleşme güçlüklerine, alkolün sürekli kullanımı da sertleşme bozukluğuna yol açar. Kronik alkol bağımlılığı olan bireylerin yaklaşık %80 ninde cinsel istekte azalma ve boşalma sorunu olduğu literatürde bildirilmiştir (Doğan & Küçükgöncü, 2010).

Gebelik sırasında annenin alkol tüketimi, gelişmekte olan fetüste doğum öncesi alkol maruziyetine (PAE) neden olur; bu durum fetal alkol spektrum bozuklukları (FASD) ve hatta yaşam boyu süren fetal alkol sendromu (FAS) gibi bir dizi ağır rahatsızlığa yol açar. Fetal Alkol Spektrum Bozukluğu (FASD), PAE'den kaynaklanması muhtemel fetal kusurların çoklu klinik belirtileri için kullanılan genel bir terimdir. Kalıcı nörolojik hasarlar ve konjenital doğum kusurlarıyla ağırlaştığında FASD, FAS'a dönüşür. FASD'nin yaygınlığı dünya genelinde yaklaşık 1000'de 7,7'dir ve gelişmiş bölgelerde bu oran daha da yüksektir. Genel olarak alkollü içeceklerdeki etanol, FASD'ye yol açan birden fazla yolak aracılığıyla embriyonik nörolojik gelişimi bozabilir. Bunlar arasında FASD'nin önde gelen mekanizması, etanolün neden olduğu merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöroinflamatuvar hasara bağlanmaktadır. Altta yatan moleküler mekanizmalar tamamen netleşmemiş olsa da geri kalan çoklu patolojik mekanizmalar, muhtemelen etanolün direkt nörotoksik hasarına ve bunun sonucunda ortaya çıkan nöron kaybına bağlıdır. Moleküler yolak hangisi olursa olsun, etanole maruz kalan gelişmekte olan MSS'nin nihai sonucu neredeyse her zaman nöronların tahribatı ve apoptozudur; bu da nöron sayısında kalıcı azalmaya ve FAS'ın gelişmesine yol açar (Zeng et al., 2024).

Alkol Kullanım Bozukluğu

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), dünya çapında çok fazla insanı etkileyen, halk sağlığı açısından ciddi sonuçlar yaratan kronik bir hastalıktır (World Health Organization [WHO], 2018). 2013 yılında yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın 5. baskısı (DSM-5), daha önce ayrı başlıklar halinde ele alınan "alkol kötüye kullanımı" ve "alkol bağımlılığı" tanılarını, alkol kullanım bozukluğu olarak adlandırılan tek bir klinik kategori altında birleştirmiştir (American Psychiatric Association [APA], 2013). DSM-5'e göre belirlenen tanı kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Alkol kullanım bozukluğu; kişinin alkol kullanma davranışı üzerindeki kontrolünü kaybetmesi sonucunda bilişsel, duygusal, davranışsal, sosyal ve psikolojik alanlarda adaptasyon yeteneğini kaybettiği kronik tekrarlayan bir beyin hastalığıdır. Tek başına alkol ya da bağımlılık yapıcı diğer maddeleri kullanıyor olmak bağımlılık tanısı için yeterli bir kriter olmayıp; bu klinik tabloya sıklıkla karşı konulmaz bir alkol alma arzusu (aşerme) ve tolerans gelişimi gibi temel nöroadaptif süreçler de eşlik etmektedir. Birey, artan alkol tüketime bağlı olarak günlük işlevselliğini kaybedebilir, dürtüsel bir madde arama-bulma davranışı sergileyebilir ve alkol kullanmadığı durumlarda huzursuz, gergin ya da disforik hissedebilir.

Tablo 2. DSM-5 Alkol Kullanım Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Klinik Gösterge (Son 12 Ay İçinde En Az İkisinin Varlığı)
Alkolün niyetlenilenden daha büyük miktarlarda veya daha uzun süreli tüketilmesi.
Alkolü azaltma veya denetim altına alma yönündeki çabaların sürekli sonuçsuz kalması.
Alkol temini, kullanımı veya etkilerinden kurtulmak için aşırı zaman harcanması.
Alkol kullanmaya yönelik güçlü bir arzu, dürtü veya aşırme (craving) varlığı.
Tekrarlayan kullanım sonucu iş, okul veya evdeki başlıca rol yükümlülüklerinin ihmal edilmesi.
Alkolün yol açtığı/alevlendirdiği sosyal veya kişilerarası sorunlara rağmen kullanıma devam edilmesi.
Alkol uğruna önemli mesleki, sosyal veya eğlenme-dinlenme etkinliklerinden vazgeçilmesi.
Fiziksel olarak tehlikeli durumlar altında dahi tekrarlayan alkol kullanımı (örn. alkollü araç kullanımı).
Alkolün tetiklediği kalıcı/tekrarlayan fiziksel ya da psikolojik soruna rağmen kullanımdaki ısrar.
Tolerans Gelişimi: İstenen etki için miktarın belirgin artması veya aynı miktarda etkinin azalması.
Yoksunluk Sendromu: Karakteristik yoksunluk belirtileri veya bu belirtileri önlemek için alkol/türevi alımı.
DSM-5 sisteminde bozukluğun şiddeti, karşılanan kriter sayısına göre şu şekilde derecelendirilir
Hafif Dereceli (Mild): 2 -3 Kriter
Orta Dereceli (Moderate): 4 -5 Kriter
Ağır Dereceli (Severe): 6 veya daha fazla Kriter

Kaynak: American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).

Alkol Kullanım Bozukluğunun Nörobiyolojisi

Alkol bağımlılığı temelde iki yolla gerçekleşir. Birincisi pozitif pekiştirme yöntemi, ikincisi ise negatif pekiştirme

yöntemidir. Pozitif pekiştirme; ödüllendirici bir uyarının veya deneyimin (örneğin alkol kaynaklı öfori) bireyin belirli bir tepki gösterme olasılığını (örneğin alkol arama davranışı) artırdığı çevresel bir durumu temsil eder. Negatif pekiştirme ise davranışın, bireyin olumsuz bir uyarıyı atlatmasını veya ondan kaçınmasını kolaylaştırması durumunda alkol alımı gibi davranış kalıplarında bir artışı ifade eder. İçkiden uzak durmaya çalışan bir alkol bağımlısı; sinirlilik, kaygı ve disfori gibi alkol yoksunluğu belirtileri şeklinde bir dizi olumsuz uyarıya yaşayabilir. İşte tam da bu belirtiler yoksunluğu zorlaştırır ve nüksetmeyi mümkün kılar (Ji et al., 2008). Nadiren alkol tüketiminden bağımlılığa doğru gidişatta en önemli nöral uyum; dopamin ve gama-aminobütirik asit sistemlerinin aşağı regülasyonu, glutamat sisteminin kalıcı yukarı regülasyonu ve beyindeki stres sistemlerinin düzensizliğine dayandığı görülmektedir (Eşel & Dinç, 2017). Alkol bağımlılığının etiyolojik altyapısında; bireysel genetik yatkınlıklar, fiziksel özellikler ve çevresel faktörlerin yanı sıra, alkolün merkezi sinir sistemindeki nörotransmitter ve nörohormonal yollarda meydana getirdiği kalıcı nöroadaptasyonlar da kritik rol oynamaktadır (Koob, 2003). Etanol beyinde başta dopamin (DA) olmak üzere; gama-aminobütirik asit (GABA), glutamat, 5-hidroksitriptamin (5-HT / serotonin), norepinefrin (NE) ve endojen opioid düzenekleri gibi çok sayıda nörotransmitter sistemini modüle eder. Alkolün akut pekiştirici ve ödüllendirici özelliklerinde, aşerme (*craving*) mekanizmalarında ve bağımlılık döngüsünün yerleşmesinde dopaminerjik sistemin birincil öneme sahip olduğu bilinmektedir (Tabakoff & Hoffman, 2013). Temel olarak beynin ventral tegmental alanından (VTA) nükleus akumbense uzanan mezolimbik yolda işlev gören dopamin; alkolün VTA ve substantia nigra kaynaklı dopaminerjik nöronlardaki ateşleme frekansını ve DA salınımını artırmasıyla indüklenir; bu durum alkolün ödüllendirici-pekiştirici klinik etkilerini ortaya çıkarır (Comings & Blum, 2000). Hatta alkol

almadan, alkolü anımsatan bir ortama girilmesi ve alkolün zihinde canlandırılması bile benzer şekilde DA seviyesini artırır ve ödüllendirici etkiye yol açar (Knutson et al., 2001). Kronik alkol kullanımının hem D_2 hem de D_1 reseptörlerinde aşağı ayarlamaya (down-regulation) neden olduğu gösterilmiştir (Vasconcelos et al., 2003). Bunların dışında, DA'nın alkol yoksunluk sendromunda da asıl rollerden birini oynadığı ileri sürülmektedir (De Witte et al., 2003). Alkol yoksunluğu bağımlı bireylerde dopamin fonksiyonunda azalmalara neden olur ve bu azalmış dopamin fonksiyonu, yoksunluk semptomlarına ve alkol nüksüne katkıda bulunabilir (Volkow et al., 2007). Alkol; özellikle beyindeki birincil inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobütirik asit (GABA) ile birincil uyarıcı nörotransmitter olan glutamat arasındaki hassas dengeyi bozar (Ornelas et al., 2023). Ayrıca alkolün sadece GABA sentezi ve salınımını etkilemekle kalmadığı (Most et al., 2014b; Roberto, 2004); aynı zamanda santral amigdala sinapslarında adenilat siklaz ve protein kinaz C aktivitelerini artırarak GABA- A iletimi üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu da bildirilmiştir (Bajo et al., 2008; Cruz et al., 2012; Tabakoff & Hoffman, 2013). Ek olarak GABA- B reseptörleri üzerinde bazı etkilere (Most et al., 2014a) ve endojen nöroaktif steroidler aracılığıyla GABA aktivitesi üzerinde dolaylı etkilere de sahiptir (Koob, 2004; Kumar et al., 2009). Kronik alkol tüketiminde GABA fonksiyonu azalır; bu durum ya GABA- A reseptörlerinin sayısındaki bölgesel bir azalmadan ya da GABA- A reseptör alt birimlerinin dizilimindeki bir değişiklikten kaynaklanabilir ve reseptör duyarlılığının azalmasına yol açar (Kumar et al., 2009; Roberto et al., 2012). Tekrarlayan temiz kalma (alkolsüzlük) dönemlerinde yoksunluk semptomlarının, azalan GABA reseptör fonksiyonları nedeniyle daha da şiddetlenmesi; GABA sistemindeki nöroadaptasyonun, yoksunluğun alevlenmesi (kindling) üzerindeki rolüne işaret etmektedir (De Witte et al., 2003). Glutamat, beyindeki birincil eksitator (uyarıcı) nörotransmitterdir.

Glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör-iyon kanalının; hem akut zehirlenmede hem de alkol isteği, tolerans, bağımlılık, yoksunluk ve nüksetme gibi olaylarda beyindeki alkol etkisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığına dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Peoples & Ren, 2022). Akut alkol alımı, NMDA reseptörlerini doza bağımlı bir şekilde baskılar. Kronik alkol tüketimi ise adaptif bir değişme sonucu NMDA reseptör fonksiyonlarında, NMDA dışı glutamaterjik reseptör aktivitesinde, presinaptik glutamat salınımında ve hücre dışı glutamat seviyelerinde artışa neden olur (Holmes et al., 2013). Kronik alkol kullanımına bağlı olarak merkezi sinir sistemi (MSS)'de artan glutamat aktivitesinin; alkol yoksunluğunda görülen uyarılma (eksitasyon), aşerme (craving), anksiyete ve epileptik nöbetler gibi semptomlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Eşel & Dinç, 2017). Ayrıca bu durum; nörodejenerasyon ve bilişsel bozuklukla birlikte alkole karşı tolerans gelişmesini de açıklayabilir (Uzbay, 2015). Serotonin sisteminin; ödül ve stres sistemleri üzerindeki etkileri aracılığıyla alkol bağımlılığı gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yetersiz serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) nörotransmisyonu, artan alkol tüketimi ve alkol bağımlılığına yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Akut alkol maruziyeti hücre dışı 5-HT seviyelerinde artışa neden olurken, kronik maruziyet ise alkol bağımlısı bireylerin beyin omurilik sıvısında 5-HT'nin birincil metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) seviyelerinin azalmasına neden olur. Alkol bağımlılarında 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} ve 5-HT_{2C} reseptörlerinde duyarlılık azalması (down-regülasyon) olduğu ve bu durumun alkol bağımlılığı olan bireylerde artmış anksiyete ve depresyon ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Sari et al., 2011). Alkol bağımlılığının patogenezinde yer alan çok sayıda moleküler basamak arasında, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF); nöroplastisite ve nöronal sağkalımın temel düzenleyicisi olarak özel bir ilgi çekmektedir. Fizyolojik koşullar altında BDNF, TrkB

reseptörünün aktivasyonu yoluyla nörogenezi, sinaptik plastisiteyi ve nöronal canlılığı destekler. Buna karşılık, öncülü olan proBDNF ise p75 reseptörünü aktive ederek apoptozu ve uzun süreli sinaptik depresyonu indüklemek suretiyle zıt etkiler gösterebilir. Kronik alkol maruziyeti, BDNF ve proBDNF arasındaki dengeyi bozar: Raphe çekirdeklerinde ve hipokampusta olgun BDNF seviyeleri azalır ve bu durum hafıza bozukluğu ile bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilidir (Rodnyy et al., 2026). Alkol; hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) ekseninin işleyişini, tüketilen miktar ve zamana bağlı olarak köklü bir biçimde değiştirir; nitekim alkolün akut kullanımı, kronik maruziyeti ve yoksunluk evreleri vücutta birbirinden tamamen farklı etkiler doğurur. Akut alkol alımı, HPA eksenini doğrudan harekete geçirerek stres sistemini aktif hale getirir. Buna karşılık uzun süreli (kronik) alkol kullanımı bu sistemde bir tür yıpranmaya ve körelmeye yol açar; kronik süreçte vücudun strese karşı geliştirdiği hormonal yanıt belirgin şekilde zayıflar. Bu durum; hem bazal hem de strese bağlı olarak salınan CRH ve ACTH hormonlarında azalma, kortizolün gün içindeki doğal dalgalanma ritminin düzleşmesi ve glukokortikoid reseptörlerinin duyarlılığını kaybetmesi gibi nöroendokrin bozulmalarla kendini gösterir. HPA ekseninin bu hassas dengesinde meydana gelen hasarlar; bireyde kaygıyı körükleyen, alkole yönelik aşermeyi şiddetlendiren ve yeniden içmeye başlama (nüks) riskini artıran en temel etkenlerdir. Tüm bu mekanizmalar; alkol kullanım bozukluğu ile stres sisteminin biyolojik sinyalleri arasında ne denli karmaşık, derin ve birbirini besleyen çift yönlü bir ilişki olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Molina & Simon, 2026).

Alkol Zehirlenmesi

Akut alkol zehirlenmesinde klinik tablo; temel olarak etanolün moleküler düzeyde merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki doğrudan depresan etkilerine ve eliminasyon süreçlerinde rol oynayan alkol dehidrogenaz (ADH) ile aldehit dehidrogenaz

(ALDH) enzimlerinin aktivitesi sonucu oluşan asetaldehit gibi toksik metabolitlerin sistemik etkilerine bağılı olarak gelişmektedir (Megarbane et al., 2005). Alkol zehirlenme şüphesi uyandıran olgularda klinik yönetimi planlamak adına ilk bakılması gereken laboratuvar parametresi kan etanol düzeyi olmalıdır.

Alınan alkolün miktarına ve kandaki konsantrasyonuna bağılı olarak gelişen multisistemik klinik seyir şu tablolarla karakterizedir (Ocak, 2016):

Nöropsikiyatrik ve Davranışsal Belirtiler: Muhakeme yeteneğı kaybı, konfüzyon (zihin bulanıklığı), ataksi, duygusal labilite (emosyonel dalgalanmalar), perseküsyon, duyu bozuklukları, baş dönmesi atakları, ilerleyici MSS depresyonu ve koma.

Vasküler ve Kardiyak Komplikasyonlar: Etanole bağılı oluşan hipotansiyon genellikle hafif ve geçicidir. Etanolün periferik vazodilatasyona yol açması nedeniyle ciltte sıcak ve kırmızı bir görünüm (flushing) meydana gelebilir. Ayrıca yüksek dozlarda; atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler blok, anjina pectoris, konjestif kalp yetmezliğı, sol ventrikül disfonksiyonu, kronik kardiyomiyopati, sistemik emboli ve ani kardiyak ölüm riski tetiklenebilir.

Respiratuvar Komplikasyonlar: Solunum depresyonu, solunum yetmezliğı, aspirasyon pnömonisi (pnömonitis) ve pulmoner ödem.

Alkol Yoksunluk Sendromu

Alkol yoksunluğu; kronik ve yüksek miktarda alkol kullanımının ardından, alınan alkol miktarının azaltılması ya da tamamen kesilmesiyle tetiklenen; taşikardi, bulantı, kusma, terleme, tremor, baş ağrısı ve anksiyete gibi semptomlarla karakterize klinik bir tablodur. Bağımlılarda otonomik sistem adaptasyonları

nedeniyle, kandaki alkol konsantrasyonu henüz sıfırlanmamışken dahi belirgin yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilmektedir (Bilici et al., 2022). Klasik bir yoksunluk tablosunda semptomlar, son alkol alımını takiben genellikle 6 ila 8 saat içinde başlar; 2. ve 3. günlerde tepe noktasına (pik) ulaşarak belirginleşir, 4. ve 5. günlerden itibaren ise aşamalı olarak hafifleme eğilimi gösterir. Bununla birlikte anksiyete, insomnia (uykusuzluk) ve otonomik hiperaktivite gibi bazı kalıntı semptomlar, subakut süreçte birkaç hafta boyunca devam edebilir (Mirijello et al., 2015). Klinik olarak hastaların daha küçük bir alt grubu; halüsinasyonlar, epileptik nöbetler, deliryum ve mortalite riski taşıyan şiddetli otonomik hiperaktivite ile seyreden karmaşık ve komplike bir sendrom deneyimler. Geçmiş yoksunluk dönemlerinde epileptik nöbet veya deliryum tremens öyküsü olan hastalarda, bu komplike tabloların sonraki yoksunluk epizotlarında tekrarlama olasılığı oldukça yüksektir. Literatürde "kindling" (alevlenme) fenomeni olarak adlandırılan bu mekanizma uyarınca, tekrarlayan her yoksunluk epizodu, bir önceki döneme kıyasla nöronal hipereksitabilitayı artırarak çok daha şiddetli ve tedaviye dirençli bir yoksunluk tablosunun gelişmesine yol açar (Becker, 1998). Alkol yoksunluğu sendromunun sık görülen komplikasyonları şunlardır:

- Wernicke Ensefalopatisi

Tedavi edilmeyen şiddetli tiamin (B₁ vitamini) eksikliği, en ağır formunda ölümcül olabilen akut bir nörolojik durum olan Wernicke ensefalopatisine yol açabilir. Bu tablo; göz hareketlerindeki değişiklikler (nistagmus, oftalmopleji), zihinsel durumun bozulması (konfüzyon) ve ataksi triadı ile karakterizedir.

- Alkol Yoksunluk Nöbetleri

Alkolle ilişkili nöbetler tipik olarak alkol kesildikten 8 ila 48 saat sonra meydana gelir ve genellikle jeneralize tonik-klonik karakterdedir. Nöbetin ardından hasta benzodiazepinlerle tedavi

edilmeli ve sonraki yaklaşık 24 saat boyunca yakından izlenmelidir. Alkolle ilişkili nöbetler, alkol yoksunluğunun diğer klinik belirti ve semptomlarının yokluğunda da tek başına ortaya çıkabilir (American Society of Addiction Medicine [ASAM], 2020).

- Alkol Halüsinasyonları

Alkol kaynaklı bir psikotik bozukluk olan alkol halüsinasyonları, net bir bilinç zemininde ortaya çıkan, esas olarak işitsel halüsinasyonlar ve paranoyadan oluşan bir tablodur; genellikle alkolün kesilmesini takiben 72 saat içinde düzelme eğilimi gösterir (ASAM, 2020).

- Delirium Tremens (Alkol Yoksunluğu Deliryumu)

Delirium tremens (DT), yüksek ve uzun süreli alkol kullanımının aniden azaltılması veya bırakılmasından sonra ortaya çıkan, acil tıbbi müdahale gerektiren bir tablodur. Aşırı terleme, hipertansiyon, taşikardi, şiddetli tremor, uykusuzluk, anksiyete, canlı görsel halüsinasyonlar, bilinç bozukluğu (dezoryantasyon) ve jeneralize nöbetler ile karakterizedir. Tedavi edilmediğinde akut DT mortalitesi %35'e kadar çıkabilmektedir; ancak zamanında ve doğru uygulanan medikal tedavi, bu mortalite oranını sıfıra yakın bir seviyeye indirebilir (Bramness et al., 2025). DT, son alkol alımından ya da doz azaltımından sonraki 3. ve 5. günler arasında pik yapmakla birlikte, genellikle ilk 10 gün içinde herhangi bir zamanda patlak verebilir. Tabloya eşlik eden ek bir komorbidite veya sekonder bir patoloji bulunmadığı takdirde süreç ortalama 7 güne kadar uzayabilir.

- Korsakoff Sendromu

Tiamin eksikliğine bağlı olarak gelişen, subakut-kronik seyirli bir amnestik sendrom (demans benzeri tablo) görünümüdür. Patolojisinde bilateral mamiller cismin medial nükleusunda, üçüncü ventrikül duvarında ve talamusun medial dorsal nükleusunda

lezyonlar saptanır. Bu sendromda; yakın ve anlık bellekte belirgin, uzak bellekte ise daha az oranda bozulma, eşlik eden apati ve bellek boşluklarını uydurarak doldurma gözlenir. Hastanın genel zekası ve sözel (verbal) yetenekleri genellikle korunur. Olguların %20'sinde tam iyileşme görülürken, geri kalan hastaların bellek kusurlarında da yaklaşık %20 oranında bir düzelme kaydedilmektedir. Klinik pratikte bazen yanlış bir yönelimle alkolün yol açtığı tüm demans tabloları için bu tanımlama kullanılmaktadır; ancak alkolün çok farklı etiyolojik nedenlerle heterojen demans tabloları da oluşturabileceği unutulmamalıdır. Tedavisinde uzun süre yüksek doz oral ve parenteral tiamin replasmanı kullanılır (Umut & Evren, 2019).

Alkol Zehirlenmesi Tedavisi

Acil servise zehirlenme şüphesiyle başvuran hastada yapılacak ilk müdahale; hastanın yaşamsal bulgularının değerlendirilmesi, solunum -dolaşım desteğinin sağlanması ve bilinç takibidir. Sedasyon gereken ajite hastalara haloperidol veya droperidol uygulanabilir. Hastanın olası kusmaya bağlı gelişebilecek aspirasyonu engellenmeli ve uygun antiemetik tedavi başlanmalıdır. Hipotermi varlığında hasta ısıtılmalı; sıvı desteği olarak ilk seçenek, olası hipoglisemi riski nedeniyle intravenöz (IV) dekstrozsolüsyonları olmalıdır. Hasta, elektrolit değerleri açısından yakın takip edilmelidir. Karaciğer işlevleri bozulmuş, ketoasidoz tablosu tıbbi tedaviye rağmen düzelmeyen, kan alkol düzeyi 500 mg/dL'nin üzerinde olan veya tedaviye rağmen solunum depresyonu, koma ve konvülsiyon tablosu gelişen olgularda hemodiyaliz uygulanmalıdır. Alkol zehirlenmesinin spesifik bir antidotu (panzehri) bulunmadığı gibi, alkol sonrası akşamdan kalmalık (*hangover*) sendromunun önlenmesi veya tedavisi için de henüz etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir tedavi ajanı mevcut değildir. Metadoksin (piridoksin L-2-pirolidon-5-karboksilat) tedavisinin; aldehit dehidrogenaz enzim aktivitesini artırma, etanol ve asetaldehitin plazma klirensini

hızlandırma ve ketonların idrarla atılımını kolaylaştırma gibi çeşitli mekanizmalarla etanol metabolizmasını hızlandırdığı bildirilmiştir (Shpilenya et al., 2002). Ancak bu veriler henüz yeterli klinik kanıt düzeyine ulaşmamıştır. Son yıllarda, belirli kimyasal reaksiyonlar için kritik önem taşıyan enzimlerin ince bir polimer kabuk içine kapsüllendiği "nanokompleks" teknolojisi üzerinde çalışılmaktadır. Bu teknolojiyle; toksik metabolik atıkların kimyasal dönüşümünde ve eliminasyonunda etkili olan enzimler içeren gelişmiş hücre içi kompartımanlara sahip organizmalar taklit edilmeye çalışılmakta olup, alkol zehirlenmesi için alternatif ve profilaktik (koruyucu) bir antidot adayı olarak incelenmektedir (Liu et al., 2013).

Alkol Yoksunluğu ve Arındırma Tedavisi

Alkol yoksunluğunda, hastanın klinik durumuna göre ayaktan veya yatarak tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Genellikle yoksunluk şiddeti hafif ve orta derecede olan olgular ayaktan takip edilebilirken; şiddetli yoksunluk bulguları sergileyen, yoksunluk nöbeti geçirmiş ya da deliryum tablosundaki hastalar mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Yoksunluk şiddetini objektif olarak değerlendirmek amacıyla Klinik Alkol Yoksunluğu Değerlendirme Ölçeği (CIWA-Ar) kullanılabilir [Ölçeklerle ilgili ayrıntılı bilgiye Türkiye Psikiyatri Derneği'nin kaynak kitabından (Evren & Evren, 2019) ulaşılabilir]. Hastanın klinik yönetimi planlanırken anamnez, muayene bulguları, laboratuvar tetkik sonuçları ve ölçek puanları birlikte değerlendirilir. CIWA-Ar puanı 8'den düşük ise hafif şiddetli bir yoksunluk söz konusudur ve çoğunlukla medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaz. CIWA-Ar puanının 10-18 aralığında olması orta şiddetli yoksunluğu, 18'den büyük olması ise şiddetli yoksunluk tablosunu gösterir. Ancak CIWA-Ar puanları, hastaya uygun olan bakım düzeyini (ayaktan/yatarak) belirlemek için tek başına yeterli olamaz. Alkol yoksunluğunun klinik olarak şiddetli seyretmesi, aktif deliryum varlığı ya da özgeçmişte deliryum tremens öyküsü, alkol yoksunluk nöbeti ya da

nöbet öyküsü, hastayı ayaktan güvenli bir şekilde izleme imkanının bulunmaması veya evde hastayı kontrol altında tutacak uygun bir refakatçinin olmaması durumlarında ayaktan tedavi uygun değildir ve yatarak tedavi düşünülmelidir. Bunlara ek olarak; gebelik, aktif intihar (özkıyım) riski bulunması ya da yatarak tedavi gerektirecek akut/kronik dekompanse tıbbi bir hastalığın eşlik etmesi durumunda da ayaktan tedavi protokolleri kontrendike olup yatarak arındırma tedavisi planlanmalıdır (Blondell, 2005).

Benzodiazepinler (BDZ); Ayaktan arındırma tedavisinde günde maksimum 40 mg diazepam tavan dozu önerilmektedir. Yatarak tedavide ise hastanın klinik durumuna ve ihtiyacına uygun şekilde çok daha yüksek dozlara ulaşılabilir. Şiddetli alkol yoksunluğunun erken dönemlerinde benzodiazepinler yüksek dozda ve hızla uygulanır. Bu yükleme rejiminde; toplamda 60-80 mg'a ulaşana kadar ya da hasta sedatize olana kadar her 1-2 saatte bir oral 10-20 mg diazepam verilir. Eğer 80 mg doz aşılmasına rağmen hasta hâlâ ajite ise klinik tabloyu ağırlaştıran diğer olası nedenler araştırılmalıdır (Haber et al., 2021). Arındırma tedavisi başlanan hastada yoksunluk bulgularının stabilizasyonu sağlandıktan sonra, günlük diazepam dozu kademeli olarak %15-20'lik oranlarda azaltılarak kesilir. İleri yaş, karaciğer yetersizliği, solunum yetmezliği ve diğer ciddi tıbbi eş tanımları olan hastalarda, aktif metaboliti olmayan ve yarı ömrü daha kısa/orta etkili olan benzodiazepinler (lorazepam) tercih edilmektedir (5 mg diazepam = 1 mg lorazepam eş değeri) esas alınır).

BDZ doz aşımı ya da toksisitesi durumlarında, benzodiazepinlerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin spesifik olarak geri döndürülmesi amacıyla antagonist etkili bir ajan olan flumazenil kullanılabilir. Flumazenil; intravenöz (IV) yolla, yavaş bolus enjeksiyon veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanır. Başlangıç dozu, 15 saniyelik bir sürede IV yolla yavaşça enjekte edilen 0,2 mg'dır. Eğer enjeksiyonu takiben 60 saniye içerisinde

istenilen bilinç açıklığına ulaşılamazsa, 0,1 mg'lık ikinci bir doz daha enjekte edilebilir.

Sıvı Tedavisi; Deliryum tremens ya da şiddetli kusma gibi bazı klinik durumlarda ağızdan yeterli sıvı alamayan hastaların, günde 6 litreye kadar parenteral sıvı gereksinimi olabilir. Sıvı tedavisinde ilk seçenek %5 dekstroz ya da %5 dekstrozlu Ringer laktat solüsyonlarıdır. Deliryum tablosundaki hastanın besin ve kalori gereksinimini karşılamak amacıyla %20'lik dekstroz solüsyonları da tercih edilebilir; ancak infüze edilen her 50 g dekstroz için tedaviye ek olarak 100 mg tiamin (B₁ vitamini) eklenmesi gerektiği kesinlikle unutulmamalıdır. Hastada eşlik eden bir hiponatremi tablosu mevcutsa, bu durumun oldukça yavaş bir hızda düzeltilmesi gerekir. Hızlı sodyum replasmanı; disartri, disfaji ve kuadripleji gibi ciddi nörolojik sekeller ve denge kaybıyla seyreden, geri dönüşsüz bir nörolojik tablo olan "santral pontin miyelinolizis" tablosuna yol açabilir (Evren, 2012).

Tiamin (B₁ Vitamini) Replasmanı; Alkol yoksunluğu sendromu (AYS) gelişen tüm hastalara, Wernicke ensefalopatisini önlemek amacıyla mutlaka tiamin desteği sağlanmalıdır. Tiamin replasmanı planlanırken, karbonhidrat içeren sıvıların infüzyon hızı ve sırasına çok dikkat edilmelidir. Tiamin, herhangi bir karbonhidrat veya glukoz içeren sıvıdan (örneğin IV dekstroz solüsyonları) önce hastaya verilmelidir. Öncesinde tiamin verilmeden uygulanan glukoz infüzyonu, var olan tiamin depolarının hızla tükenmesine neden olarak Wernicke ensefalopatisi riskini akut bir şekilde tetikler. Bu nedenle her 50 g dekstroz için (yaklaşık 1000 mL %5'lik dekstroz solüsyonuna eş değerdir) tedaviye ek 100 mg tiamin ilave edilmelidir. Piyasadaki B vitamini kompleksi içerikli preparatların her tabletinde 250 mg tiamin, her 2 mL'lik ampul formunda ise 25 mg tiamin bulunmaktadır. Bu ampuller; IV sıvı içerisine (örneğin %0,9 NaCl veya Ringer laktat) ilave edilerek hedeflenen günlük

doza ulaşılabilir. Uygulama ve infüzyon sırasında çözelti mutlaka ışıktan korunmalıdır.

Folik Asit Replasmanı; Kronik alkol kullanıcılarında tedavi protokolüne günde 2 kez 5 mg folik asit eklenir. Başlangıçta 10 mg/gün, ilk haftanın tamamlanmasının ardından ise 2,5-5 mg/gün dozları, kronik süreçte gelişen folik asit eksikliğinin giderilmesi için klinik olarak yeterlidir. Piyasada yaygın olarak 5 mg'lık tablet formları bulunmaktadır. Wernicke ensefalopatisi veya Wernicke-Korsakoff sendromu tanısı klinik olarak kesinleşmişse, tedaviye günde 600-1500 mg IV tiamin ile başlanmalı, ilerleyen süreçte ise uzun süreli oral tiamin idamesine geçilmelidir. Eğer tanı şüpheliyse ya da hastada yüksek risk olduğu düşünülüyorsa, günde 300-600 mg IV/IM doz aralığı ile tedaviye başlanır ve klinik iyileşme tam olarak sağlanana kadar oral tiamin replasmanına devam edilir (Latt & Dore, 2014).

Deliryum Tremens Tedavisi

Alkol yoksunluk deliryumu olan hastalar arasında ajitasyon çok yaygın olduğundan ve ölüm oranları yüksek olduğu için takip ve tedavilerinin yoğun bakım ünitelerinde yapılması gerekir. Diğer tıbbi durumları dışlamak için elektrolit düzeylerine, pankreas enzimlerine, hematokrite, trombosit sayımına ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır.

Alkol Kullanım Bozukluğunda Arındırma Sonrası Farmakoterapi ve İdame Tedavisi

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) olan hastalar, kendilerinde gelişen nöroadaptif değişiklikler nedeniyle yineleyen bir biçimde alkol kullanmaya başlayabilirler. AKB'de depresmelerin (nüks/relapse) genellikle ayıklığın ilk yılında ve özellikle ilk 6 aylık sürede gerçekleştiği düşünüldüğünde, arındırma tedavisinden sonra depresmeyi önlemeye yönelik tedavilerin ne kadar önemli olduğu

anlaşılmaktadır. Bu süreçte hem psikososyal müdahalelerin hem de farmakolojik yaklaşımların eş zamanlı yürütülmesi klinik başarı açısından kritik bir öneme sahiptir. Alkol kullanım bozukluğu tedavisinde yaygın olarak kullanılan psikososyal müdahaleler; bilişsel davranışçı terapiler (BDT), motivasyonel görüşme teknikleri ve 12 adımlı kolaylaştırma programlarını içerir. Son yıllarda geliştirilen ve kabul gören diğer çağdaş yaklaşımlar arasında ise kabul ve kararlılık terapisi (ACT) ile farkındalık temelli nüks önleme (MBRP) modelleri yer almaktadır (Agabio et al., 2024). Depreşmenin (nüks) en önemli belirleyicilerinden biri, kontrol edilmesi güç olan alkol kullanma arzudur (aşerme). Arındırma tedavisi sonrasında bu aşermeyi kontrol altına alabilmek amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlardan yararlanılmaktadır. Klinik pratikte en sık tanımlanan aşerme tipleri şunlardır: **Ödül Aşermesi**, alkolün pekiştirici etkisine karşı yüksek duyarlılık, erken yaşta başlangıç, pozitif aile öyküsü, spontan alkol alma davranışı ve B kümesi (dürtüsel) kişilik özellikleri olan bireylerde sık gözlenen; dopamin ve opioid sistemlerindeki düzensizliklerle karakterize bir aşerme tablosudur. **Rahatlama Aşermesi**, içsel gerilimin ve anksiyetenin azaltılması amacıyla alkol kullanımı, geç başlangıç yaş profili, C kümesi (kaygılı) kişilik özellikleri ile GABA ve glutamat sistemlerindeki disfonksiyon ve düzensizliklerle karakterize bir tablodur. **Obsesif Aşerme**, disinhibisyonun ön planda olduğu kişilik özellikleri, alkol kullanımına yönelik zihne zorla giren, istemsiz (intruzif) düşünceler ve serotonin sistemindeki düzensizliklerle karakterize olan aşerme modelidir (Bahadır et al., 2019). Klinik yönetimde, hastada baskın olan aşerme tipine göre tercih edilecek farmakolojik ajana öncelik verilebilir. Ancak bu farmakolojik ajanlar, AKB tedavisinde tıp dünyasında hâlâ sınırlı düzeyde kullanım alanı bulmaktadır. Bu durumun temel nedenleri arasında; klinik uzmanlar için bağımlılık psikiyatrisi eğitimlerinin yetersizliği, güncel ilaç seçenekleri konusundaki farkındalık azlığı, ilaç reçete

etme ve kullanma konusundaki klinisyen/hasta isteksizliği, ilaçların etkililik algısının düşük olması ve bağımlılık tedavisiyle ilişkili toplumsal damgalanma (stigma) yer almaktadır. Ayrıca AKB'li bireylerin tamamı alkolü tamamen bırakmayı kendi iyileşme süreçlerinin temel hedefi olarak görmeyebilir; nitekim hasta odaklı tedavilerde belirlenen kişisel hedeflerin sadece %2-6'sı alkolü tamamen bırakma üzerine odaklanmaktadır (Fentress et al., 2021). Alkolü tamamen bırakmadan sağlanan iyileşme, özellikle de alkol tüketim miktarında ve ařırđ alkol tüketimi epizotlarında belirgin bir azalma elde edilmesi (rneğin kontrollü içme veya zarar azaltma stratejileri), halk sağlığı ve toplumsal değer açısından güçlü bir klinik karşılık bularak önemli bir tedavi hedefi olarak kabul görmeye başlamıştır. Nitekim alkolü tamamen bırakmadan, tüketim kontrollü üzerinden sağlanan AKB iyileşmesinin, tedaviden sonraki 10 yıla kadar başarıyla sürdürülebilir olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Witkiewitz et al., 2021). AKB tedavisinde söz konusu rasyonel ve hasta odaklı hedeflere ulaşmak amacıyla, hem uluslararası otoritelerce onaylanmış hem de güncel kılavuzlarca önerilen farmakoterapi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir:

Disülfiram; Alkol kullanım bozukluğu (AKB) tedavisi için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanan ilk ilaç olan disülfiram (1951); alkolün metabolizmasını irreversible (geri dönüşsüz) olarak bloke ederek vücutta asetaldehit konsantrasyonunu artıran güçlü bir aldehit dehidrogenaz (ALDH) inhibitörüdür. Etanolün toksik bir ara metaboliti olan asetaldehitin sistemik dolaşımda birikmesi; hastada bulantđ, kusma, yoğun terleme, yüzde/ciltte kızarma (flushing), hipotansiyon ve taşıkardi (kalp çarpıntısı) ile karakterize, oldukça rahatsızlık verici "disülfiram-alkol reaksiyonu" adı verilen olumsuz bir klinik tepki üretir (Vallari & Pietruszko, 1982). Disülfiram tedavisine başlanırken klasik şemada ilk gün oral yoldan 1000 mg yükleme dozu uygulanması, ardından 10. güne kadar günlük 500 mg ile devam edilmesi ve idame

tedavisinin günlük 250 mg (veya hastanın tolere edebilirliğine göre 125-500 mg/gün) doz aralığında sürdürülmesi önerilmektedir. Klinik çalışmalarda, bir sağlık profesyoneli veya hasta yakınının gözetimi altında yapılan disülfiram alımlarının, gözetimsiz standart tedavi protokollerine kıyasla nüksü önlemede önemli ölçüde daha yüksek başarı oranları gösterdiği saptanmıştır. Gözetimsiz kullanım ise hastanın tedavi uyumunu düşürerek disülfiramın AKB tedavisindeki klinik etkinliğini ve faydasını ciddi ölçüde sınırlandırmaktadır. Ayrıca ilacı kullanırken alkol alınması durumunda ortaya çıkan disülfiram-etanol etkileşimi, bazen ölümcül kardiyovasküler kollapslara yol açabilen tıbbi bir acil durum riski taşır. Bu nedenle disülfiram, yalnızca tam ayıklığın sürdürülmesinde kararlı olan motivasyonu yüksek hastalarda önerilmektedir; bu ilacın alkol tüketim miktarını azaltmak (kontrollü içme) amacıyla kullanılması kesinlikle tavsiye edilmemektedir (Kranzler & Soyka, 2018).

Akamprosats (kalsiyum homotaurin); Fransa'da geliştirilmiştir. Yapılan ilk preklinik çalışma, bu ilacın sıçanlarda bağımlılığa bağlı alkol tüketimini azalttığını göstermiştir (Le Magnen et al., 1987). FDA, detoksifikasyonu sağlanmış alkol bağımlısı hastalarda alkolszlk (temiz kalma) döneminin sürdürülmesi amacıyla akamprosats kullanımını 2004 yılında onaylamıştır. Önerilen dozlar; 333 mg oral tablet için 60 kg altında sabah 2, öğle 1, akşam 1 tablet; 60 kg üstünde ise günde 3 kez 2'şer tablet şeklinde dir. Akamprosatsın AKB'deki en belirgin etkilerinden biri, akut ve uzamış yoksunluk dönemlerinde görülen hiperglutamaterjik nörotransmisyon tablosunda homeostazı (dengeyi) yeniden sağlamasıdır (Hermann et al., 2012). Akamprosats karaciğerde metabolize edilmez, bunun yerine temel olarak böbrekler yoluyla vücuttan atılır; bu sebeple ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Rahatlama aşermesi olan, geç başlangıçlı hastalarda ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda öncelikle tercih edilebilir.

Naltrekson, oral formuyla 1995 yılında, uzun etkili enjekte edilebilir (iğne) formuyla ise 2006 yılında FDA tarafından alkol bağımlılığı tedavisi için onaylanmış bir opioid reseptör antagonistidir. Alkol kullanım bozukluğu (AKB) için bir tedavi stratejisi olarak opioid reseptör antagonizmasının kullanılmasındaki temel mantık, naltreksonun alkolün ödüllendirici etkilerini engellediği varsayımına dayanmaktadır; bu hipotez çok sayıda prelinik ve klinik çalışma tarafından da desteklenmektedir. Her ne kadar naltreksonun etki büyüklüğü orta düzeyde olsa da AKB’de alkol alınan gün sayısını, ağır içiciliği ve aşermeyi azalttığı ve depresmeyi önlediği bilinmektedir (Bozkurt, 2022). Oral naltrekson kullanımında karşılaşılan ilaç uyumsuzluğu; uzun etkili (30 günlük) enjekte edilebilir ve (90 günlük) subkutan implant formülasyonlarının geliştirilmesine yol açmıştır. İlacın 50-100 mg/gün oral tablet, 1000 mg / 3 ay subkutan implant ve 380 mg / ay IM enjeksiyon formları mevcuttur. Oral formu ilk 3 gün 25 mg/gün olarak başlanır ve 1 hafta içerisinde 50 mg/gün dozuna yükseltilir. Sık görülen yan etkiler arasında bulantı, kusma ve baş dönmesi yer almaktadır. Bu yan etkiler tedaviyi yarım bırakma ihtimalini artırır. Naltrekson karaciğerde metabolize edilir; bu nedenle akut hepatit ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Ödül aşermesi olan, erken başlangıçlı hastalar ve aile öyküsü bulunan hastalarda öncelikle tercih edilebilir.

Nalmefen; μ (mu) ve δ (delta) opioid reseptörlerinde antagonist olarak naltreksona benzer şekilde çalışır, ancak aynı zamanda kappa opioid reseptörünün kısmi agonistidir. Kappa agonist aktivitesi yoluyla, özellikle dopaminerjik nükleus akumbens devresinde yoğunlaşan nalmefen; kendi kendine alkol uygulama motivasyonunu ve yoksunluk kaynaklı alkol tüketimini azaltabilir (Rose et al., 2016). Nalmefen, ağır alkol içiciliğini önlemek amacıyla Avrupa’da 2013 yılında EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından onay almış ve kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde 18

mg'lık film tablet formu mevcuttur. Nalmefen depo iğnesinin 3, 6 ve 12 ay etki süresi olan dozları vardır.

Topiramatin; gama-aminobütirik asit (GABA)-erjik işlevleri kolaylaştırıp glutamaterjik işlevleri ise inhibe ederek alkolün pekiştirici etkilerini hafiflettiği varsayılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların yapıldığı bir meta-analiz, topiramat kullanımı ile ağır içicilik yapılan gün sayısında azalmalar olduğunu ortaya koymuştur. Ancak topiramat ile tedavi edilen AKB'li hastalar, plasebo alan hastalara kıyasla daha yüksek oranda bilişsel işlev bozukluğu, parestezi (karıncalanma/uyuşma) ve tat alma anomalileri riskiyle karşılaşmıştır (Jonas et al., 2014).

Gabapentin, 1993 yılında oral bir antiepileptik ilaç olarak, 2002 yılında ise postherpetik nevralji tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Kalsiyum kanallarının seçici bir inhibitörü olan bu ajan, bu mekanizma sayesinde eksitasyonu (uyarılmayı) azaltıcı ve inhibisyonu (baskılamayı) destekleyici çoklu nörotransmitter aksiyonlarına yol açar (Cunningham et al., 2004). Gabapentin, hem insan laboratuvar çalışmalarında hem de klinik araştırmalarda AKB tedavisinde etkinlik göstermiştir. Gabapentin ile yapılan AKB tedavisinde sıklıkla rapor edilen ikincil bir fayda ise uyku kalitesi üzerindeki olumlu etkisidir (Mason et al., 2018).

2024 yılı itibarıyla, **glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA'lar)** küresel olarak en çok satan ilaçlar arasında yer almakta ve alkol kullanım bozukluğu için potansiyel terapötik ajanlar olarak giderek daha fazla tanınmaktadır; alkol tüketimini ve alkol isteğini düzenlemedeki rolleri giderek daha fazla ilgi görmektedir. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistlerinin (yani eksenatid, liraglutid ve semaglutid), hayvan modellerinde alkol tüketimi, alkol tercihi ve alkol kaynaklı nörokimyasal yanıtlar da dahil olmak üzere alkolle ilgili davranışların azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (Zheng et al., 2025). Alkol kullanım

bozukluğunda GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) üzerine yapılan klinik araştırmalar henüz erken aşamada olsa da ön bulgular umut vericidir. Gerçek dünya verileri, GLP-1 reseptör agonistlerinin ve analoglarının AKB tedavisi için yeni ve etkili bir yol olabileceğini göstermektedir. Bu ilaçlar, hem periferik metabolik hem de merkezi ödül yollarını hedefleyerek bağımlılığın çok yönlü doğasıyla uyumlu çift etkili bir mekanizma sunmaktadır. Kanıtlar henüz ortaya çıkmakta olsa da son klinik çalışmalar, büyük gözlemsel çalışmalar ve gerçek dünya verileri; alkol tüketiminde, alkol isteğinde ve alkolle ilişkili hastaneye yatışlarda anlamlı azalmalara işaret etmektedir. İlerleyen süreçte; obezite veya metabolik bozukluklar gibi eşlik eden rahatsızlıkları olan bireylerin hangi alt gruplarının en çok fayda sağlayabileceğini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, GLP-1RA'ların çeşitli popülasyonlardaki uzun vadeli güvenliği ve etkinliğinin anlaşılması da kritik önem taşımaktadır. Bununla birlikte, GLP-1RA'lar AKB için yeni ve etkili bir tedavi stratejisi sunabilir (Oesterle & Ho, 2025).

Metil Alkol

Metil alkol ucuz bir moleküldür. Özellikle alkol fiyatlarının son dönemde artması, metanolün yasa dışı içki yapımında kullanımını arttırmıştır. Metil alkol tüketildiği zaman çok ciddi zehirlenme tablosu ve hatta ölüme sebebiyet verebilir. Metil alkolün santral sinir sistemi (SSS) üzerine etkisi etanole göre zayıf olduğu için santral sinir sistemi depresyonuna bağlı etkiler geri planda kalır ve atlanabilir. Metanol, alkol dehidrogenaz (ADH) aracılığıyla ilk olarak formaldehide; bu ara ürün de aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimi vasıtasıyla formik aside dönüştürülmektedir. Toksik bir metabolit olan formik asit, folik asit kofaktörlüğünde nihai olarak karbondioksit ve suya ayrılarak metanol eliminasyonunu tamamlar. Dokular üzerinde yüksek derecede toksisite göstererek hücresel ve organ düzeyinde hasara yol açan formik asit birikimi, metil alkol

zehirlenmesi olgularında anyon açığı yüksek metabolik asidoz tablosunun gelişimine neden olur (Taşkın & Dişel, 2022). Klinik pratikte birçok acil serviste ölçümü yapılamasa da metil alkol zehirlenmesini kesin teşhisinde altın standart yöntem, kandaki metanol konsantrasyonunun belirlenmesidir. Bu doğrultuda, plazma düzeyinin 20 mg/dL'yi aşması toksik eşik olarak kabul edilirken; 50 mg/dL'nin üzerindeki değerler ağır merkezi sinir sistemi (MSS) toksisitesine yol açmakta, 150-200 mg/dL aralığındaki konsantrasyonlar ise ölümcül seyretmektedir (Mégarbane, 2010). Akut metanol maruziyetine bağlı klinik semptomlar alımdan sonraki 0,5-4 saat içinde bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalar ile konfüzyon ve somnolans gibi MSS depresyonu bulgularıyla kendini gösterir. Sistemik emilim miktarına göre değişen ve 6-24 saat sürebilen sessiz (latent) bir evrenin ardından; fotofobi, bulanık görme, diplopi, nistagmus ve kalıcı körlüğe kadar uzanabilen görsel patolojiler ile dekompanse metabolik asidoz tablosu kliniğe eklenir. Özellikle hastanın bilinci açıkken gözlenen görme bulanıklığı, metil alkol zehirlenmesi yönünden patognomonik ve güçlü bir uyarıcı işarettir. Olgulardaki mortalite riski ve klinik tablonun ağırlığı; metabolik asidozun, hipergliseminin ve MSS baskılanmasının derecesiyle doğrudan korelasyon göstermektedir (Nekoukar et al., 2021). Metanol toksisitesinin medikal yönetiminde tercih edilen fomepizol, etanole kıyasla pek çok klinik avantaja sahip, rekabetçi bir alkol dehidrogenaz (ADH) antagonistidir. İlacın standart protokolü; 15 mg/kg yükleme dozunun ardından, 12 saatlik aralarla uygulanan 10 mg/kg'lık idame dozuyla (maksimum 4 doz) başlar ve serum metanol düzeyi 25 mg/dL'nin altına inene dek yine 12 saatte bir 15 mg/kg'lık dozajla sürdürülür. Alternatif bir yaklaşım olan etil alkol uygulaması da ADH enzimi üzerinde metil alkol ile rekabete girerek toksik metabolitlerin oluşum hızını yavaşlatsa da bu ajanın terapötik etkinliği fomepizole oranla oldukça zayıf kalmaktadır.

Kaynakça

Agabio, R., Lopez-Pelayo, H., Bruguera, P., Huang, S. Y., Sardo, S., Pecina, M., Krupitsky, E. M., Fitzmaurice, G. M., & Lin, Z. (2024). Efficacy of medications for the treatment of alcohol use disorder (AUD): A systematic review and meta-analysis considering baseline AUD severity. *Pharmacological Research*, 209, Article 107454. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107454

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

American Society of Addiction Medicine. (2020). The ASAM clinical practice guideline on alcohol withdrawal management. *Journal of Addiction Medicine*, 14(3S Suppl 1), 1–72. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000668>

Bahadır, E., Güneş, F., & Noyan, C. O. (2019). Madde kullanım bozukluğu olan bireylerde sıkıntıya toleransın madde kullanım sürecine etkisi. *Bağımlılık Dergisi*, 20(4), 214–223. <https://izlik.org/JA22JR76PG>

Bajo, M., Cruz, M. T., Siggins, G. R., Messing, R., & Roberto, M. (2008). Protein kinase C epsilon mediates nucleotide and corticotropin-releasing factor actions on GABAergic synapses in the central amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 28(39), 9723–9731. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2393-08.2008>

Becker, H. C. (1998). Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health and Research World*, 22(1), 25–33.

Berg, T., Eliassen, E., Jørgenrud, B., Kabashi, S., Petukhov, A., & Bogstrand, S. T. (2019). Determination of phosphatidylethanol 16:0/18:1 in whole blood by 96-well supported liquid extraction and UHPLC-MS/MS. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(1), Article e22631. <https://doi.org/10.1002/jcla.22631>

Bilici, R., Ünübol, Ö., & Yılmaz, F. K. (2022). *Alkol ve madde kullanım bozuklukları*. Öğrenci Kitabevi / Yayınları.

Blondell, R. D. (2005). Ambulatory detoxification of patients with alcohol dependence. *American Family Physician*, 71(3), 495–402.

Bozkurt, M. (2022). Madde kullanım bozukluklarında tedavinin nörobilimsel temelleri. *Archives of Neuropsychiatry*, 59(Suppl 1), S75–S80. <https://doi.org/10.29399/npa.28185>

Bramness, J. G., Rognli, E. B., & Høye, A. (2025). Alcohol-induced psychosis and delirium tremens: A comparison with alcohol dependence on demographic characteristics, mortality, and morbidity. *BMC Psychiatry*, 25, Article285. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06753-z>

Capurso, A., & Lahner, B. (2017). The hangover gastrointestinal tract. *Practical Gastroenterology*, 41(8), 18–26

Carrigan, M. A., Uryasev, O., Frye, C. B., Eckman, B. L., Myers, C. R., Hurley, T. D., & Benner, S. A. (2015). Hominids adapted to metabolize ethanol long before human-directed fermentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(2), 458–463. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404167112>

Comings, D. E., & Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: Genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*, 126, 325–341. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)26023-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26023-0)

Cruz, M. T., Bajo, M., & Roberto, M. (2012). Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways modulate neurotransmission in the central amygdala. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6, Article 76. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00076>

Cunningham, M. O., Woodhall, G. L., Thompson, S. E., Dooley, D. J., & Jones, R. S. (2004). Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro. *European Journal of Neuroscience*, 20(6), 1566–1576. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03625x>

De Witte, P., Pinto, E., Ansseau, M., & Verbanck, P. (2003). Alcohol and withdrawal: From animal research to clinical issues. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(3), 189–197. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00030-7](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00030-7)

Denney, R. C. (2000). Body fluids. In J. A. Siegel, P. J. Saukko, & G. C. Knupfer (Eds.), *Encyclopedia of forensic sciences* (pp. 80–86). Harcourt Publishers Ltd.

Dietrich, O., Heun, M., Notroff, J., Schmidt, K., & Zarnkow, M. (2012). The role of cult and feasting in the emergence of Neolithic communities: New evidence from Göbekli Tepe, south-eastern Turkey. *Antiquity*, 86(333), 674–695. <https://doi.org/10.1017/S0003598X0004944X>

Dirin, D. (2019). *Ege Bölgesi'nde yaşayan alkol kullanan bireylerin aleksitimi ve pozitif negatif duygudurumları arasındaki ilişkinin incelenmesi* [Yüksek lisans tezi, Üsküdar Üniversitesi]. YÖK Ulusal Tez Merkezi.

Dixon, S. J., & Olzmann, J. A. (2024). The cell biology of ferroptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(6), 424–442. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00703-5>

Doğan, S., & Küçükgöncü, S. (2010). Alkol ve alkol bağımlılığı: Cinsellik, uyku, yeme bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*, 3(3), 95–101.

Eşel, E. (2003). Alkol bağımlılığına yatkınlığın biyolojik belirleyicileri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 14(1), 60–71.

Eşel, E., & Dinç, K. (2017). Alkol bağımlılığının nörobiyolojisi ve tedaviye yansımaları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 28(1), 51–60.

Evren, C. (2012). *Alkol ve madde kullanım bozukluklarında farmakoterapi*. Yerküre Yayınları.

Fentress, T. S. P., Wald, S., Brah, A., Leemon, G., Reyes, R., Alkhamees, F., Kramer, M., Taylor, E. M., Wildhood, M., Frohe, T., Duncan, M. H., Clifasefi, S. L., & Collins, S. E. (2021). Dual study describing patient-driven harm reduction goal-setting among people experiencing homelessness and alcohol use disorder. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 29(3), 261–271. <https://doi.org/10.1037/pha0000470>

Fernández-Solà, J. (2020). Cardiovascular effects of ethanol: Alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients*, 12(2), Article 572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>

Haber, P. S., Riordan, B. C., Winter, D. T., Barrett, L., Saunders, J., Hides, L., Gullo, M., Manning, V., Day, C. A., Bonomo, Y., Burns, L., Assan, R., Curry, K., Mooney-Somers, J., Demirkol, A., Monds, L., McDonough, M., Baillie, A. J., Clark, P., Morley, K. C. (2021). New Australian guidelines for the treatment of alcohol problems: An overview of recommendations. *The Medical Journal of Australia*, 215(Suppl 7), S3–S32. <https://doi.org/10.5694/mja2.51254>

Hermann, D., Weber-Fahr, W., Sartorius, A., Hoerst, M., Frischknecht, U., Tunc-Skarka, N., Perreau-Lenz, S., Hansson, A. C., Sommer, W. H., Kiefer, F., Spanagel, R., Ende, G., & Heinz, A. (2012). Translational magnetic resonance spectroscopy reveals excessive central glutamate levels during alcohol withdrawal in humans and rats. *Biological Psychiatry*, 71(11), 1015–1021. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.016>

Hernández Redondo, A., Schroeck, A., Kneubuehl, B., & Weinmann, W. (2013). Determination of ethyl glucuronide and ethyl sulfate from dried blood spots. *International Journal of Legal Medicine*, 127(4), 769–775. <https://doi.org/10.1007/s00414-013-0857-4>

Holmes, A., Fitzgerald, P. J., MacPherson, K. P., DeBrouse, D. R., Colacicco, G., Flynn, S. M., Gao, W. J., Marcinkiewicz, C. A., Kash, T. L., & Gunduz-Cinar, O. (2013). Chronic alcohol remodels prefrontal cortex-amygdala circuitry in mice. *The Journal of Neuroscience*, 33(32), 12907–12912. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1346-13.2013>

Ji, D., Gilpin, N. W., Richardson, H. N., Rivier, C. L., & Koob, G. F. (2008). Effects of naltrexone, duloxetine, and a corticotropin-releasing factor type 1 receptor antagonist on binge-like alcohol drinking in rats. *Behavioural Pharmacology*, 19(1), 1–12. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282f3cf70>

Jiang, Y., Zhang, T., Kusumanchi, P., Han, S., Yang, Z., & Liangpunsakul, S. (2020). Alcohol metabolizing enzymes, microsomal ethanol oxidizing system, cytochrome P450 2E1, catalase, and aldehyde dehydrogenase in alcohol-associated liver disease. *Biomedicines*, 8(3), Article 50. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8030050>

Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Bobashev, G., Thomas, K., Wines, R., Nichols, Z., Garbutt, J. C., Busch, S. H., Spooner, A., Arlington, L., & Morrissey, J. P. (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 311(18), 1889–1900. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3628>

Jones, A. W. (2019). Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic

calculations. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Forensic Science*, 1(5), Article e1340. <https://doi.org/10.1002/wfs2.1340>

Jones, A. W. (2019). Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Forensic Science*, 1(5), Article e1340. <https://doi.org/10.1002/wfs2.1340>

Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., & Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience*, 21(16), Article RC159. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-16-j0002.2001>

Koob, G. F. (2004). Allostatic mechanisms of dependence: Progress and prospects. *Neuropharmacology*, 47(Suppl 1), 82–103. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.019>

Kranzler, H. R., & Soyka, M. (2018). Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: A review. *JAMA*, 320(8), 815–824. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11406>

Kumar, S., Porcu, P., Werner, D. F., Matthews, D. B., Diaz-Granados, J. L., Helfand, R. S., & Morrow, A. L. (2009). The role of GABA-A receptors in the acute and chronic effects of ethanol: A decade of progress. *Psychopharmacology*, 205(4), 529–564. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1562-z>

Latt, N., & Dore, G. (2014). Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Internal Medicine Journal*, 44(9), 911–915. <https://doi.org/10.1111/imj.12522>

Le Magnen, J., Tran, G., Durlach, J., & Martin, C. (1987). Dose-dependent suppression of the high alcohol intake of chronically intoxicated rats by Ca-acetyl homotaurinate. *Alcohol*, 4(2), 97–102. [https://doi.org/10.1016/0741-8329\(87\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0741-8329(87)90026-6)

Liu, L., Wang, J., Rosenberg, D., Zhao, H., Lengyel, G., & Nadel, D. (2018). Fermented beverage and food storage in 13,000 y-old stone mortars at Raqefet Cave, Israel: Investigating Natufian ritual feasting. *Journal of Archaeological Science: Reports*, 21, 783–793. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2018.08.008>

Liu, Y., Du, J., Yan, M., Zhu, M. Y., Ji, P., Lu, L. Z., Segura, T., Liang, M., Zen, J., Choi, S. Y., Joo, K. I., Grieco, F. A., Yun, S. L., An, Z., & Lu, Y. (2013). Biomimetic enzyme nanocomplexes and their use as antidotes and preventive measures for alcohol intoxication. *Nature Nanotechnology*, 8(3), 187–192. <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.264>

Mason, B. J., Quello, S., & Shadan, F. (2018). Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 27(1), 113–124. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1417384>

McGovern, P. E., Zhang, J., Tang, J., Zhang, Z., Hall, G. R., Moreau, R. A., ... & Wang, C. (2004). Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(51), 17593–17598. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407921102>

McGovern, P., Jalabadze, M., Batiuk, S., Callahan, M. P., Smith, K. E., Hall, G. R., ... & Lordkipanidze, D. (2017). Early neolithic wine of Georgia in the South Caucasus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(48), E10309–E10318. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714728114>

Mégarbane, B. (2010). Treatment of patients with ethylene glycol or methanol poisoning: Focus on fomepizole. *Open Access Emergency Medicine: OAEM*, 2, 67–75. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S5346>

Megarbane, B., Buisine, A., Jacobs, F., Resiere, D., Delahaye, A., & Baud, F. J. (2005). Intensive care management of severe alcohol withdrawal syndrome. *Review of Intensive Care / Réanimation*, 14(2), 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.reanim.2004.11.001>

Mirijello, A., D'Angelo, C., Ferrulli, A., Vassallo, G., Antonelli, M., Caputo, F., Leggio, L., Gasbarrini, A., & Addolorato, G. (2015). Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs*, 75(4), 353–365. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0358-1>

Molina, P. E., & Simon, L. (2026). Alcohol and the endocrine system: A critical review of disruptions, potential mechanisms, and health implications. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, 50(1), Makale e70221. <https://doi.org/10.1111/acer.70221>

Most, D. E., Ferguson, L. B., & Blednov, Y. A. (2014a). Combined analysis of behavioral and gene expression phenotypes in mice reveals unique GABA-B receptor mechanisms driving alcohol consumption. *Neuropharmacology*, 77, 360–372. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.10.015>

Most, D. E., Ferguson, L. B., & Blednov, Y. A. (2014b). The role of central amygdala GABA-A receptors and downstream signaling cascades in the acute and chronic sedative effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(6), 1544–1553. <https://doi.org/10.1111/acer.12411>

Nekoukar, Z., Zakariaei, Z., Taghizadeh, F., Musavi, F., Banimostafavi, E. S., Sharifpour, A., Ebrahim Ghuchi, N., Fakhar, M., Tabaripour, R., & Safanavaei, S. (2021). Methanol poisoning as a new world challenge: A review. *Annals of Medicine and Surgery*, 66, Makale 102445. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102445>

Ocak, T. (2016). Alkol zehirlenmeleri. *Türkiye Klinikleri Acil Tıp - Özel Konular*, 2(1), 38–43.

OECD. (2023). *Health at a glance 2023: OECD indicators*. <https://doi.org/10.1787/7a7afb35-en>

Oesterle, T. S., & Ho, M. F. (2025). Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: A New Frontier in Treating Alcohol Use Disorder. *Brain Sciences*, 15(7), Article 702. <https://doi.org/10.3390/brainsci15070702>

Ornelas, L. C., Boero, G., Van Voorhies, K., O'Buckley, T. K., Besheer, J., & Morrow, A. L. (2023). Pharmacological administration of 3 α ,5 α -THP into the nucleus accumbens core increases 3 α ,5 α -THP expression and reduces alcohol self-administration. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, 47(3), 459–469. <https://doi.org/10.1111/acer.15008>

Paprocki, S., Qassem, M., & Kyriacou, P. A. (2022). Review of ethanol poisoning detection technologies and techniques. *Sensors*, 22(18), Makale 6819. <https://doi.org/10.3390/s22186819>

Peoples, R. W., & Ren, H. (2022). Effects of ethanol on GluN1/GluN2A and GluN1/GluN2B NMDA receptor-ion channel gating kinetics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 46(12), 2203–2213. <https://doi.org/10.1111/acer.14965>

Perry, P. J., Argo, T. R., Barnett, M. J., Liesveld, J. L., Liskow, B. L., Hoff, E. M., & Hernan, J. M. (2014). The efficacy of symptom-triggered dosing versus fixed-schedule dosing of chlordiazepoxide in alcohol withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(3), 324–331. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000113>

Roberto, M., Madamba, S. G., Moore, S. D., Tallent, M. K., & Siggins, G. R. (2004). Ethanol increases GABAergic transmission at both pre- and postsynaptic sites in rat central amygdala.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(7), 2052–2057. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308018101>

Rodnyy, A., Oreshko, A., Eremin, D., Naumenko, V., & Bazovkina, D. (2026). Systemic interplay of BDNF and serotonin pathways defines behavioral and molecular responses to midbrain 5-HT-7 overexpression and chronic ethanol consumption. *Biomolecules*, 16(1), Article 106. <https://doi.org/10.3390/biom16010106>

Rose, J. H., Karkhanis, A. N., Steiniger-Brach, B., & Jones, S. R. (2016). Distinct effects of nalmefene on dopamine uptake rates and kappa opioid receptor activity in the nucleus accumbens following chronic intermittent ethanol exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), Article 1216. <https://doi.org/10.3390/ijms17081216>

Sari, Y., Johnson, V. R., & Weedman, J. M. (2011). Role of the serotonergic system in alcohol dependence: From animal models to clinics. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 98, 401–443. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385506-0.00010-7>

Shpilenny, L. S., Muzychenko, A. P., Gasbarrini, G., Addolorato, G., & Metadoxine Acute Intoxication Study Group. (2002). Metadoxine in acute alcohol intoxication: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(3), 340–346. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2002.tb02543.x>

Sokolowski, C. (2022). *The relationship among binge drinking, musculoskeletal health, physical performance, and cognitive wellness in young adult females* [Doctoral dissertation, The Florida State University]. FSU Digital Repository.

Tabakoff, B., & Hoffman, P. L. (Eds.). (2013). *The neurobiology of alcoholism: Genetics and biochemistry*. Springer

Science & Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-251-3>

Tabakoff, B., & Hoffman, P. L. (Eds.). (2013). *The neurobiology of alcoholism: Genetics and biochemistry*. Springer Science & Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-251-3>

Taşkın, Ö., Açıkalin, A., & Dişel, R. (2022). Metil Alkol Zehirlenmeleri. *Anatolian Journal of Emergency Medicine*, 5(1), 37-42. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1080055>

Umut, G., & Evren, C. (2019). Alkol yoksunluğu ve deliryum tremens tedavi. C. Evren (Ed.), *Alkol ve madde kullanım bozuklukları temel başvuru kitabı*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.

Uzbay, T. (2015). *Alkol ve madde bağımlılığı: Tüm yönleriyle*. İstanbul Tıp Kitabevleri.

Ünübol, B. (2022). Deliryum tremens – arındırma tedavisi. R. Bilici (Ed.), *Alkol ve madde kullanım bozuklukları tedavi ve izlem klinik protokolü* içinde. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları.

Vallari, R. C., & Pietruszko, R. (1982). Human aldehyde dehydrogenase: Mechanism of inhibition of disulfiram. *Science*, 216(4546), 637–639. <https://doi.org/10.1126/science.7071604>

Vasconcelos, S. M. M., Macedo, D. S., Lima, L. O., Sousa, F. C. F., Fonteles, M. M. F., & Viana, G. S. B. (2003). Effect of one-week ethanol treatment on monoamine levels and dopaminergic receptors in rat striatum. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36(4), 503–509. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2003000400013>

Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Jayne, M., Ma, Y., Pradhan, K., & Wong, C. (2007). Profound

decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: Possible orbitofrontal involvement. *The Journal of Neuroscience*, 27(46), 12700–12706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3371-07.2007>

Wang, Y., Zhou, X., Chen, H., & Li, Z. (2025). Molecular mechanisms of alcohol-associated liver disease-ferroptosis and autophagy crosstalk. *Molecular Biology Reports*, 52(1), Makale 361. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10443-0>

Witkiewitz, K., Morris, J., & Tucker, J. A. (2021). Commentary on Henssler et al.: The public health case for promoting and valuing drinking reductions in the treatment of alcohol use disorder. *Addiction (Abingdon, England)*, 116(8), 1988–1989. <https://doi.org/10.1111/add.15429>

World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

Zeng, X., Cai, Y., Wu, M., Chen, H., Sun, M., & Yang, H. (2024). An overview of current advances in perinatal alcohol exposure and pathogenesis of fetal alcohol spectrum disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 16(1), Article 20. <https://doi.org/10.1186/s11689-024-09537-w>

OPİOİD VE OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞU

BURCU GÜLER¹

Giriş

Klinik uygulamada opioidler, güçlü analjezik özellikleri sayesinde ağırlıklı olarak orta ve şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak yüksek bağımlılık potansiyelleri ve aşırı reçete edilmeleri, küresel ölçekte ciddi tıbbi, sosyal ve ekonomik krizlere yol açmıştır. Yarı sentetik bir opioid olan oksikodon, morfine kıyasla daha az yan etkiye sahip olduğu varsayımıyla 1990'larda, ABD'de yaygın bir kullanım alanı bulmuştur ve bu kullanımının ciddi sağlık ve bağımlılık riskleri barındırdığı sonradan anlaşılmıştır. Literatürde yer alan bir derleme çalışması, oksikodonun mü-opioid reseptörüne olan afinitesinin morfinden daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Oksikodonun aktif metaboliti olan oksimorfon, bu reseptöre karşı çok daha yüksek bir afinite göstermenin yanı sıra daha yüksek bir etkinlik ve potense sahiptir. Ayrıca oksikodon, kan-beyin bariyerini morfinden daha hızlı ve etkin bir biçimde geçer. Tüm bu farmakokinetik faktörler, ilacın kötüye kullanım riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Opioid kötüye kullanımı küresel düzeyde dikkat çekmiş olsa da opioid kullanım bozukluğu dünya

¹ Uzm.Dr., Suşehri Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, ORCID:0009-0002-5933-1691

genelinde ciddiyetini koruyan bir kriz olmaya devam etmektedir. Bu bozukluğa yatkın bireyleri tespit etmek amacıyla araştırmacılar, reçeteli opioid analjezik kullanan hastaları sınıflandırmışlardır. Elde edilen bulgular, ruh sağlığı sorunları yaşayan veya geçmişte esrar kullanım öyküsü bulunan hastalarda reçeteli opioid kullanım bozukluğu prevalansının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık, opioid kullanım bozukluğu olan bireylerin tedavisinde metadon, en sık başvurulanan agonisttir. Bununla birlikte opioidler, merkezi sinir sisteminde nosisepsiyon, duygu durum regülasyonu, öğrenme ve hafıza gibi daha pek çok fizyolojik işlevleri düzenler. Endojen opioid peptidlerin ve opioid reseptörlerinin limbik sistemdeki yoğun ekspresyonu; bu sistemin sadece ödül, haz ve pekiştirme süreçlerinde değil, aynı zamanda duygusal yanıtların modülasyonunda da kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir. Limbik yapılardaki yoğun opioid reseptör ekspresyonu, opioid sistemini anksiyete, depresyon ve diğer afektif bozuklukların patofizyolojisini aydınlatmada ve bu tablolara yönelik yeni nesil terapötik stratejiler geliştirmede kritik bir hedef haline getirmektedir (Qiu ve Wang, 2024).

Opioid bağımlılığı; etkilenen bireylerin yaşamları boyunca çok sayıda nüksetme ve remisyon döngüsü yaşamasına yol açan, ayrıca tolerans gelişimi ve yoksunluk sendromu gibi pek çok rahatsız edici semptomla karakterize edilen kronik bir psikiyatrik bozukluktur (American Psychiatric Association, 2022; McLellan ve ark., 2000). Opioid intoksikasyonu, damar içi enjeksiyon yoluyla madde kullanan bireylerde HIV/AIDS'ten sonra en sık görülen ikinci ölüm nedenidir (World Health Organization, 2011). Yüksek dozda opioid alımı ve intoksikasyonları, anlamlı ölçüde yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilidir. Dünya genelinde her yıl ortalama 69.000 kişinin opioid intoksikasyonu nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir (Fareed ve ark., 2011). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2015 yılında madde kullanım bozukluğu olan

bireylerde doğrudan maddeyle ilişkili 160.000 ölüm vakasının 118.000'i opioid kullanım bozukluğuna atfedilmiştir (World Health Organization, 2018). İntoksikasyon vakaları, ilk olarak 1990 ile 2000 yılları arasında opioid kullanımının yaygınlaşması ve hatalı reçete edilen opioidlerin artmasıyla tırmanışa geçmiştir. Son yıllarda, fentanil ve türevlerinin yaygın olarak kullanıldığı bölgelerde eroін kullanımının da artmasına bağlı olarak intoksikasyon oranları endişe verici boyutlara ulaşmaktadır (Kerensky ve Walley, 2017). İntoksikasyon tabloları; eroinin intravenöz veya intranazal kullanımı, opioid kullanım bozukluğu tedavisi gören hastalarda uygulanan opioid agonisti ilaçların kötüye kullanımı ve ağrı yönetiminde uygunsuz endikasyonlarda veya yüksek dozlarda reçeteleme yapılması sonucunda ortaya çıkmaktadır (Fareed ve ark., 2011). Son dönemde, kanser dışı kronik ağrısı olan hastalarda opioid analjezik kullanımındaki artışla bağlantılı olarak opioid aşırı doz vakalarında da bir artış gözlemlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında, reçeteli opioid ilaçlarındaki artışla eş zamanlı olarak madde kullanımına bağlı intoksikasyon vakalarında önceki yıllara kıyasla %21 oranında bir artış saptanmıştır (World Health Organization, 2018). Opioidlerin özellikle alkol ve sedatif-hipnotik ilaçlarla birlikte kullanılması, solunum depresyonu ve ölüm riskini belirgin şekilde artırmaktadır. ABD'de opioid analjeziklere bağlı ölümlerde benzodiazepin kullanım oranı 1999 yılında %13 iken, 2011 yılında bu oran %31'e yükselmiştir. Opioid analjeziklere bağlı ölümlerde, birlikte uygulanan sedatif etkili ilaçların yanlış kullanımı neticesinde intoksikasyon vakalarında artış kaydedilmiştir (Chen ve ark., 2014).

Metadon ve buprenorfin gibi opioid bağımlılığına yönelik farmakolojik tedaviler, yoksunluk semptomlarının ve aşırma şiddetini hafifleterek bağımlı bireylerin tedavisinde kullanılmaktadır; nalokson ise opioid intoksikasyonunun geri çevrilmesinde uygulanır (Clark ve ark., 2014; Farrell ve ark., 1994;

Connock ve ark., 2007). Opioid bağımlılığının klinik seyrinde, mevcut farmakolojik müdahalelere karşın yineleyen relaps ve remisyon döngüleri sık karşılaşılan bir problemdir (Thomasson ve ark., 1991). Bu döngünün sürdürülmesinde sadece fiziksel yoksunluk sendromu ve buna eşlik eden aşırı aşerme (craving) hissi değil, aynı zamanda opioidlerin kronik kötüye kullanımına bağlı gelişen kalıcı nörobiyolojik adaptasyonlar da kritik bir rol oynamaktadır. Literatürdeki güncel bulgular, bağımlılık sürecinin ve tedavi başarısının (remisyon veya nüksetme) bireyler arasındaki klinik ve demografik çeşitlilikten anlamlı düzeyde etkilendiğini ortaya koymaktadır (Thomasson ve ark., 1991).

Opioid Kullanım Bozukluğu

DSM-5-TR, opioid ile ilişkili bozuklukları beş temel kategoride sınıflandırır: Opioid kullanım bozukluğu, opioid intoksikasyonu, opioid yoksunluğu, opioidlerin yol açtığı diğer bozukluklar ve tanımlanmamış opioid ilişkili bozukluklar. Bu bozuklukların merkezinde, klinik açıdan belirgin bir işlevsellik kaybına yol açan sorunlu opioid kullanım örüntüsü yer alır.

DSM-5-TR'ye Göre Opioid Kullanım Bozukluğu Tanı Kriterleri ;

A. On iki aylık bir süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan, sorunlu bir opiyat kullanım örüntüsü:

1. Opiyatlar, çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alınır.

2. Opiyat kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.

3. Opiyat elde etmek, opiyat kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.

4. Opiyat kullanmaya iinin gitmesi ya da opiyat kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.

5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici opiyat kullanımı.

6. Opiyatın etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın opiyat kullanımını sürdürme.

7. Opiyat kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.

8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda opiyat kullanma.

9. Büyük bir olasılıkla opiyatın neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın opiyat kullanımı sürdürülür.

10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:

a. Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde opiyat kullanma gereksinimi.

b. Aynı ölçüde opiyat kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.

Not: Yalnızca uygun tıbbi bakım altındayken opiyatları alanlarda bu tanı ölçütü karşılanmış olarak düşünülmez.

11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

a. Opiyata özgü yoksunluk sendromu (opiat yoksunluğu için A ve B tanı ölçütlerine başvurun, s. 265-266).

b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için opiyat (ya da yakından ilişkili bir madde) alınır.

Not: Yalnızca uygun tıbbi bakım altındayken opiyatlan alan kişilerde bu tanı ölçütü karşılanmış olarak düşünülmez (American Psychiatric Association, 2022).

Diğer madde kullanım bozuklukları ile benzer süreçleri paylaşmasına rağmen, opioid bağımlılığının gelişiminde ve kullanımın kronikleşmesinde nörobiyolojik ve psikofarmakolojik mekanizmalar çok daha merkezi bir rol oynamaktadır. Kullanımın süreklilik kazanması, ilk aşamada opioidlerin santral sinir sistemindeki akut öforik etkilerinin yarattığı 'pozitif pekiştirme' ile tetiklenir. Ancak süreç içerisinde opioid reseptörlerinde duyarsızlaşma meydana gelir ve hızla tolerans gelişerek kontrolsüz madde tüketimine ve şiddetli aşermeye yol açar. Bu aşamadan sonra 'negatif pekiştirme' devreye girer; şiddetli kas ve kemik ağrısı, göz yaşarması, burun akıntısı, esneme, ishal, karın krampları ve terleme gibi otonomik belirtilerle anksiyete, ajitasyon ve depresyonun eşlik ettiği yoksunluk tablosu bağımlılığı perçinler. Özellikle kısa etkili opioidler, bireyin bu pozitif ve negatif pekiştirme süreçlerini gün içinde defalarca yaşamasına neden olarak çok daha hızlı ve şiddetli bir fiziksel bağımlılık yaratır. Sonuç itibarıyla, bağımlı bireylerin büyük bir kısmı bu dayanılmaz yoksunluk semptomlarını ve psikolojik stresi hafifletmek amacıyla mecburi bir döngü halinde yeniden madde kullanımına yönelmektedir (Ries ve ark., 2009; Spahn ve ark., 2013; Zöllner ve Stein, 2006).

Opioid kullanım bozukluğu, genetik ve epigenetik etkiler, sinaptik plastisite, nöroplastisite, baş etme becerilerinde eksiklikler, anormal düşünce ve davranış modelleri, aile ve sosyal çevrenin etkisi gibi birçok etiyolojik faktörü içeren kronik ve tekrarlayıcı bir tablodur. Bu faktörler karmaşık ve doğrusal olmayan şekillerde birbirini etkilemektedir. Opioidlerin etki mekanizmalarını ve nöral

yansımalarını inceleyen güncel literatür; maddenin kendi kendine uygulanması (self-administration), kronik kullanıma bağlı gelişen nöroplastik değişimler, vücudun maddeye uyum süreçleri ve bağımlılığın temel belirleyicisi olan nüksetme (relaps) dinamikleri üzerine yoğunlaşmaktadır (Sadock ve ark., 2022). Mezolimbik dopamin sistemindeki dopamin salınımı ve dopaminerjik reseptör ekspresyonunun, dürtüsellik, yenilik arayışı ve ödül eksikliği gibi bağımlılık yapan davranış özellikleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Everitt ve ark., 2008; Volkow ve ark., 2002). Kronik opioid maruziyetinin kesilmesi, mezolimbik dopaminerjik nöronların aktivitesini değiştirir. Opioid kesilmesini takiben gözlenen dopaminerjik iletimdeki azalma, yoksunluğun erken dönemlerinde klinikte izlenen anhedoni ve disforik duygu durumunun temelini oluşturur (Sadock ve ark., 2022). Bu nörobiyolojik kırılganlığa ek olarak; stres faktörleri, maddeye dair çevresel ipuçları, maddeyle yeniden temas ve opioide erişim kolaylığı gibi dışsal dinamikler, hastalarda relaps riskini artıran başlıca tetikleyiciler arasında yer almaktadır. Noradrenalin, serotonin, GABA ve opioid peptitler bağımlılığın oluşumunda ve sürdürülmesinde rol oynayan diğer nörotransmitterlerdir. Özellikle birinci derece akrabalarında madde kullanım bozukluğu tanısı olanlarda bağımlılık oranının genel popülasyondan daha yüksek olduğu saptanmıştır (Koob ve Volkow, 2016). Opioid bağımlılığının etiyolojisinde genetik yatkınlık merkezi bir role sahiptir; nitekim literatürdeki çalışmalar, bu bağımlılık tablosunun gelişmesinde genetik faktörlerin %50 ila %60 oranında payı olduğunu ortaya koymaktadır (Sadock ve ark., 2022). Bu genetik yatkınlık tedavi sürecinde de kendini göstererek, özellikle mü-opioid reseptörünü kodlayan *OPRM1* (örneğin A118G) genindeki polimorfizmler nedeniyle bireylerin metadon veya buprenorfin yanıtlarında farmakodinamik farklılıklara yol açabilmektedir; nitekim bu varyasyonları taşıyan hastalar opioid agonistlerine daha düşük hassasiyet gösterebildiğinden, tedavide

dozlardaki yetersizlik durumunda tedavi uyumsuzluğu, tedaviyi erken bırakma ve yüksek relaps riski ile karşı karşıya kalabilmektedir (Khan ve ark., 2019; Marei ve ark., 2021). Genetik yatkınlık, yalnızca madde kullanımına yönelik eğilimi değil, aynı zamanda bağımlılığın klinik fenotipini belirleyen dürtüsellik ve yenilik arayışı gibi mizaç özelliklerinin kalıtsal altyapısıyla da doğrudan ilişkilidir. İlk opioid kullanımından alınan zevk ve doyumun kişiden kişiye değişiklik göstermesinde mü-opioid reseptör gen polimorfizmlerinin rolü olduğu düşünülmektedir (Zhu ve ark., 2013). Opiyat kullanım bozukluğu olan kişilerde opiyatların her kullanımında ödül durumuna bireyi daha duyarlı hale getiren ve kompulsif olarak madde arayış davranışını güçlendiren, nükleus akumbenste bulunan gen transkripsiyon faktörü Δ FosB'nin gen ekspresyonunda artışına neden olduğu saptanmıştır (Ruffle, 2014). Diğer bir kuramsal perspektif, bireyin endojen opioid sistemindeki kalıtsal hipoaktivasyonun, dışsal opioid maddelerine yönelik bir yönelimi tetiklediğini ileri sürmektedir (Brown, 2004). Bağımlılık döngüsünün başlamasında sadece biyolojik yatkınlıklar değil; mizaç özellikleri, sosyal çevrenin getirdiği akran baskısı, sergilenen sosyal davranış kalıpları ve maddenin temin edilebilirliği gibi çevresel ve psikososyal etkenler de belirleyici rol oynamaktadır (Sadock ve ark., 2022). Sosyoekonomik sorunlar, düşük eğitim düzeyi, çocuklukta ebeveyn kaybı, istismar ve taciz öyküsü, ailede ve akranlarında madde kullanımı olması, ilk madde kullanım yaşının erken olması gibi tüm madde kullanım bozukluklarında görülen risk faktörlerine ek olarak opioid analjeziklere maruz kalma opioid kullanım bozukluğu riskini artıran faktörlerdir (Sharma ve ark., 2016; Mistry ve ark., 2014). Opioid bağımlısı ergenlerin klinik tablosu, madde kullanım paternini şekillendiren çok boyutlu içsel ve çevresel süreçlerle karakterizedir. Özellikle komorbid anksiyete ve depresyon varlığı, ergenin opioidi bir "self-medikasyon" mekanizması olarak kullanmasına, yani yaşadığı duygusal acıyı madde aracılığıyla

dindirme eğilimine girmesine yol açmaktadır. Bu duruma eklenen frustrasyon toleransında azalma, yetersiz duygusal baş etme mekanizmaları ve dürtüsellik gibi kişilik özellikleri, davranım bozukluğu ile birleşerek bağımlılığın kronikleşmesine zemin hazırlayan çok boyutlu bir yapı sunmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2012). Antisosyal ve borderline kişilik bozukluğunun da madde kullanım bozukluğu ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kaplan ve Sadock, 2016).

Opioid İntoksikasyonu, Tanımı ve Yönetimi

Opioid intoksikasyonu ve doz aşımı tabloları, yüksek morbidite ve mortalite hızlarıyla seyreden, acil müdahale gerektiren kritik klinik durumlardır. Epidemiyolojik veriler, opioid kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerde yıllık intoksikasyon insidansının %0,65 civarında olduğunu göstermektedir (Fareed ve ark., 2011). Bu tabloya zemin hazırlayan risk faktörleri arasında opioidlerin intravenöz kullanımı, eşlik eden HIV, kronik karaciğer veya akciğer hastalıkları, psikiyatrik komorbiditeler ve reçeteli opioidlere erişim kolaylığı gibi çevresel etkenler yer almaktadır (Fareed ve ark., 2011). Bunun yanı sıra, opioidlerin alkol veya benzodiazepin türevi diğer santral sinir sistemi depresanları ile eş zamanlı kullanımı, solunum merkezindeki baskılanma etkisini sinerjistik olarak güçlendirerek mortalite oranlarını ciddi düzeyde yükseltmektedir (Chen ve ark., 2014). Bununla birlikte, opioid agonistleri ile sürdürülen idame tedavileri intoksikasyon riskini yaklaşık %90 oranında azaltmakta; bu durum, tedavi sisteminin dışında kalan bireylerin en yüksek risk grubunu oluşturduğunu kanıtlamaktadır (Strang ve ark., 2003).

Opioid intoksikasyonunun tanısı, esas olarak klinik şüphe üzerine temellenir. DSM-5-TR tanı sistemine göre bu tablo; yakın dönemde madde kullanım öyküsüne ek olarak öfori, disfori, muhakeme yetisinde bozulma, bilinç düzeyinde baskılanma (koma/uyuşukluk) ve dizatri gibi davranışsal/mental değişimlerle

seyreden; ayrıca miyozis ile kendini gösteren bir klinik durumdur (American Psychiatric Association, 2022). "Miyozis, solunum depresyonu ve santral sinir sistemi baskılanması"ndan oluşan klasik triad, tanısal açıdan yüksek özgüllüğe sahip olsa da; meperidin, tramadol ve propoksifen gibi sentetik türevlerin varlığında veya çoklu madde alımlarında atipik pupilla yanıtları gözlenebileceği, hatta ciddi hipoksiye sekonder reaktif midriyazis gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Bu bağlamda fizik muayenede izlenen solunum hızındaki belirgin düşüş, doz aşımını gösteren en güvenilir klinik belirteç olarak kabul edilir (Boyer, 2012). Tanısal yaklaşımda hasta öyküsü, olay yeri verileri ve muayene bulguları bir bütün olarak ele alınmalıdır. İdrar toksikoloji taramaları tanıya katkı sağlasa da, bu sonuçların beklenmesi acil yaşam desteği ve müdahalenin başlatılmasını asla geciktirmemelidir. Ayırıcı tanıda; hipoglisemi, intrakraniyal patolojiler, serebrovasküler olaylar, sepsis ve post-iktal seyir gibi santral sinir sistemini suprese eden diğer klinik tablolar hızla ekarte edilmelidir (Akpınar, 2026). Klinik seyir incelendiğinde, doz aşımının mortalite riski doğrudan opioid dozuyla ilişkili olup, ölümlerin birincil nedeni merkezi solunum depresyonudur. Sistemik baskılanmanın bir yansıması olarak fizik muayenede; hipotansiyon, vücut ısısında düşüş, kardiyak aritmiler ve siyanoz gibi bulgulara rastlanabilmektedir. Ayrıca damar içi kullanıma bağlı skatrise venler, ekstremitelerde akut veya kronik enjeksiyon izleri, cilt altı abseler ve burun mukozasındaki ülseratif lezyonlar, hastanın madde kullanım öyküsünü destekleyen spesifik fiziksel işaretlerdir (Hoffman ve ark., 2018). Özellikle meperidin veya propoksifen kaynaklı zehirlenmelerde konvülsif nöbetlerin gelişebileceği göz ardı edilmemelidir. Klinik tablonun intoksikasyon ile uyumlu olduğu durumlarda, pupilla bulguları atipik seyretse bile tanısal netlik beklenmeksizin acil müdahale protokolleri derhal uygulamaya konulmalıdır (Boyer, 2012; Hoffman ve ark., 2018).

Opioid İntoksikasyonlarında Klinik Tablo ve Acil Yönetim

Opioid intoksikasyonu şüphesiyle başvuran hastalarda klinik yönetim; havayolu açıklığının ivedilikle sağlanması ve solunum desteğinin önceliklendirilmesiyle başlar. Solunum yetmezliği bulguları devam eden olgularda, ventilasyon desteği vakit kaybetmeksizin devreye sokulmalıdır. Spesifik opioid antagonisti olan nalokson, 0,4–0,8 mg intravenöz dozda uygulanarak tedaviye başlanmalıdır. Solunum hızı dakikada 12'nin üzerine çıkana dek doz, 1-2 dakika aralıklarla kademeli olarak titre edilmelidir; klinik yanıt genellikle nalokson uygulamasını takip eden ilk iki dakika içinde gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, fentanil gibi yüksek potensli ajanlar, metadon gibi uzun etkili opioidler veya çoklu madde kullanımı öyküsü olan vakalarda, standart tedavi protokollerinden daha yüksek dozda nalokson gereksinimi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (World Health Organization, 2014).

Opioid intoksikasyonlarının tedavisinde naloksona alternatif olarak kullanılan bir diğer spesifik opioid antagonisti nalmefendir. Damar içi uygulamayı takiben dakikalar içinde etki göstermeye başlayan bu ajanın başlangıç dozu genellikle 0.5 ile 1 mg aralığındadır. Yaklaşık 10 saatlik plazma yarı ömrü sayesinde, nalmefenin tek bir dozu opioid agonistlerinin yarattığı aşırı doz tablosunu tersine çevirmek için çoğunlukla yeterli olmaktadır. Ancak nalmefenin bu uzun etki süresi, acil pratikte önemli bir dezavantaja dönüşebilmektedir: Opioid bağımlısı olgularda uygulanan antagonistin akut yoksunluk krizini tetiklemesi halinde, hasta nalokson uygulamasına kıyasla çok daha uzun süreli bir yoksunluk kliniğine maruz kalmaktadır (Altınyazar, 2010).

Olgular; bilinci açık, oksijen saturasyonu %92'inin üzerinde, vücut ısı 37,5 °C dakika solunum sayısı 10-20, kalp hızı 50'nin üzerine ulaştığında ve gözlem süresi tamamlandığında psikiyatri kliniğine yönlendirilmelidir. Hastanın acil tıbbi stabilizasyonu

sağlandıktan sonra, klinik sürecin bütünleyici bir parçası olarak kapsamlı bir psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır. Bu süreçte hastanın intihar riski, ek psikiyatrik komorbiditeler ve polidrug (çoklu madde) kullanım öyküsü kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Taburculuk ve devam eden tedavi planlaması aşamasında; hastaya doz aşımı riskleri, mükerrer zehirlenmelerin hayati tehlikeleri ve olası acil durumlarda sergilenmesi gereken yaklaşımlar hakkında detaylı bir bilgilendirme yapılmalıdır (Fareed ve ark., 2011). Opioid doz aşımı vakaları, yüksek mortalite oranlarının yanı sıra yol açtığı ciddi morbiditeler nedeniyle klinik açıdan kritik bir öneme sahiptir. Tablonun hızlı seyreden ve potansiyel olarak ölümcül solunum depresyonu ile karakterize olması, erken tanı ve ivedi müdahalenin hayati önem taşıdığını göstermektedir. Bu bağlamda hastaların, hasta yakınlarının ve sağlık profesyonellerinin doz aşımı riskleri ve belirtileri konusunda bilinçlendirilmesi, mortalite ve morbidite oranlarını düşürmede oldukça etkili bir yaklaşımdır (American Society of Addiction Medicine, 2015). Özellikle acil intoksikasyon vakalarında, hasta yakınları veya ilk müdahale ekipleri tarafından olay yerinde hızla ve güvenle uygulanabilen intranazal nalokson formülasyonları geliştirilerek kullanım alanına sunulmuştur. Tıbbi müdahale öncesinde veya acil birimlerde kolaylıkla kullanılabilen bu formlar, erken antagonizma sağlayarak aşırı doz vakalarında hayat kurtarıcı bir rol üstlenmektedir (Kerensky ve Walley, 2017). Opioid kullanım bozukluğu olan bireylerin tedaviye erişimi konusunda küresel ölçekte ciddi eşitsizlikler devam etmektedir. 2024 yılı verileri incelendiğinde, opioid kullanım bozukluğu tanısı almış bireylerin yalnızca %17'sinin bir yıllık süreçte farmakolojik tedaviye ulaşabildiği görülmektedir (Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMHSA], 2026). Bu oran, tedaviye erişimdeki küresel yetersizliğin boyutlarını gözler önüne sermekte ve alana yönelik ivedi stratejik müdahalelerin zorunluluğunu

vurgulamaktadır. Bu doğrultuda, idame ve antagonist tedavilerinin hayat kurtarıcı rolü güçlü klinik verilerle desteklenmektedir; nitekim metadon tedavisinin aşırı doza bağlı mortaliteyi 6 kat düşürdüğü, buprenorfin tedavisinin de benzer şekilde ölüm oranlarını anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Auriacombe, 2004). Ayrıca klinik araştırmalar, uzun salınımlı cilt altı naltrekson formlarının da opioid bağımlılarında uzun dönem aşırı doz mortalitesini engellemede oldukça başarılı olduğunu ortaya koymaktadır (Hulse ve ark., 2005). Opioid kullanım bozukluğu olan olgularda aktif tedavi ve düzenli izlem süreçleri, doz aşımı ve intoksikasyon sıklığını belirgin ölçüde azaltırken; tedavi almayan bireyler bu açıdan en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bu nedenle, izlem sürecinde olan ve doz aşımı riski taşıyan hastalar klinisyenler tarafından titizlikle takip edilmeli, hem hastalar hem de yakın çevreleri bu acil durumlar hakkında eğitilmelidir. Klinik uygulamada kritik önem taşıyan bir diğer husus, detoksifikasyon sonrası dönemde gelişen tolerans kaybıdır. Hastalara, bu süreçte vücudun maddeye karşı duyarlılığının arttığı ve daha öncesinde tolere edilebilen dozların dahi ölümcül zehirlenmelere (intoksikasyon) yol açabileceği konusunda mutlaka detaylı bilgi verilmelidir. Buna ek olarak, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçların veya maddelerin yaratabileceği çoklu intoksikasyon riskleri de hastaya detaylıca aktarılmalıdır. Temel koruyucu hekimlik prensibi olarak, opioid kullanım bozukluğunda uzun dönemli aşırı doz vakalarının önlenmesinin en etkin ve sürdürülebilir yolu, hastaların kesintisiz ve uzun soluklu tedavi/takip programlarına entegre edilmesinden geçmektedir (Öztürk Sarıkaya, 2019).

Özel Opioidlerin Yönetimi, Takip ve Yoksunluk Sendromu

Buprenorfin ve metadon gibi özgül farmakolojik özelliklere sahip opioidlerin intoksikasyonlarında klinik seyir standart tablolardan çok daha karmaşıktır. Buprenorfin zehirlenmelerinde yüksek reseptör afinitesi nedeniyle standart antidot dozları genellikle yetersiz kaldığından, daha yüksek dozlarda nalokson veya

naltrekson tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (Clarke ve ark., 2005). Öte yandan, metadon gibi uzun etkili opioidlere bağılı doz aşımı vakalarında en büyük klinik risk, naloksonun etki süresinin (yarı ömrünün) bu maddelerden çok daha kısa olmasıdır. Naloksonun plazma düzeyi düştüğünde, solunum depresyonu başta olmak üzere intoksikasyon bulgularının yeniden ortaya çıkma (rebound) riski bulunduğundan, tıbbi müdahalenin ve klinik takibin uzun süre kesintisiz sürdürülmesi hayati önem taşır (Boyer, 2012). Bu bağlamda, uzun etkili opioid maruziyeti veya yüksek doz kullanım şüphesi bulunan olgular, uygulanan son nalokson dozunu takiben 12 ila 24 saat boyunca acil serviste veya yoğun bakım koşullarında yakın gözlem altında tutulmalıdır. Gözlem süresini stabil biçimde tamamlayan hastalar ise, taburculuk sonrası ilk 12 saat boyunca herhangi bir intravenöz opioid agonisti kullanmamaları gerektiği konusunda kesin ve net bir dille bilgilendirilmelidir (Hoffman ve ark., 2018). Naloksonun opioid reseptörleri üzerindeki yüksek afiniteli ve süratli antagonistik etkisi, klinik uygulamada bazen "presipite (hızlandırılmış) yoksunluk sendromu" olarak adlandırılan tabloya yol açabilmektedir. Bu akut yoksunluk durumu; yoğun psikomotor ajitasyon, irritabilite ve huzursuzluk ile belirginleşerek, hastanın tedavi sürecini reddetmesine veya klinik ortamı terk etme eğilimi göstermesine neden olabilir. Bu nedenle, intoksikasyon kaynaklı hayati riskler (özellikle solunum depresyonu) giderildiği an nalokson dozajı gözden geçirilmeli; şiddetli yoksunluk belirtilerinin baskın hale geldiği noktalarda antagonizasyon sürecine ara verilmesi, klinik yönetimin temel stratejisi olarak benimsenmelidir (Altınyazar, 2010). Ortaya çıkan bu yoğun yoksunluk bulgularını hafifletmek ve hastayı stabilize etmek amacıyla birkaç gün süreyle buprenorfin veya metadon gibi opioid agonistleri yahut bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin kullanılarak semptomatik tedavi protokollerine geçilmelidir (Fareed ve ark., 2011).

Opiooid Yoksunluğu ve Yönetimi

Opiooid yoksunluk sendromu, yalnızca otonomik sistemdeki aşırı uyarılma haliyle sınırlı kalmayıp; disfori, anksiyete ve irritabilite ile derinleşen belirgin bir negatif affektif tabloyu temsil etmektedir. Söz konusu klinik tablo, beynin ödöl mekanizmalarındaki duyarsızlaşma süreci ile stresle ilişkili nöral yolların disinhibisyonunun (aşırı aktivasyonunun) birleşik bir yansımasıdır. Hastanın yaşadığı bu "negatif pekiştirici" döngü, madde arayışını (craving) tetikleyen en temel mekanizmadır (Strang ve ark., 2020). DSM-5-TR kriterlerine göre opiooid yoksunluğu; uzun süreli opiooid kullanımının bırakılması veya bir antagonist uygulanması sonrası, dakikalar ile günler içerisinde gelişen tabloyu tanımlar. Bu klinik tablo; disforik duygu durumu, bulantı ve kusma, kas ağrıları, lakrimasyon ve rinore, pupillerde genişleme (midriyazis), piloereksiyon, ishal, esneme, hiperpireksi ve uykusuzluk gibi belirtilerden en az üçünün eşlik ettiğı, belirgin bir klinik sıkıntı veya sosyal/mesleki işlevsellikte kayıp ile tanımlanmaktadır (American Psychiatric Association, 2022). Semptomların başlangıcı, kullanılan opiooidin yarı ömrü ile doğrudan ilişkilidir; kısa etkili opiooidlerde 6-12 saatte ortaya çıkarken, metadon gibi uzun etkili ajanlarda 36-48 saate kadar gecikebilir (Tetrault ve O'Connor, 2014). Semptomlar genellikle 2-4 gün içinde pik noktasına ulaşır ve 7-14 gün içerisinde geriler. Klinik pratikte hayati tehlike nadir olsa da, şiddetli bedensel rahatsızlık ve yoğun aşırme hissi, detoksifikasyon sürecinin sürdürülebilirliğini zorlaştıran en önemli engellerdir (Tetrault ve O'Connor, 2014). Bu şiddetin standardize edilmesi amacıyla Klinik Opiyat Yoksunluk Ölçeğı (KOYÖ) gibi objektif araçlar, yatak başı değerlendirmede yüksek hassasiyet sunmaktadır (Wesson ve Ling, 2003).

Opiooid yoksunluğunun farmakolojik yönetiminde medikal detoksifikasyonun temel taşları; buprenorfin gibi parsiyel agonistler ile klonidin ve lofeksidin gibi alfa-2 adrenerjik reseptör

agonistleridir. Güncel Cochrane verileri, buprenorfinin yoksunluk semptomlarını hafifletme ve hastanın arındırma sürecini başarıyla tamamlama oranları açısından klonidin temelli rejimlere kıyasla anlamlı düzeyde üstün olduğunu; metadon ile kıyaslandığında ise eşdeğer etkinlik sunarken semptomların daha hızlı çözülmesini sağladığını ortaya koymaktadır (Gowing ve ark., 2017). Bununla birlikte, otonomik hiperaktivite bulgularının (terleme, tremor, kardiyovasküler dalgalanmalar) palyatif tedavisinde klonidin ve hemodinamik açıdan daha güvenli bir profil çizen lofeksidin kritik bir role sahiptir. Alfa-2 agonistleriyle yürütülen protokoller, özellikle opioid agonistlerinin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda veya hastanın arındırma sonrası doğrudan naltrekson gibi bir antagonist idame tedavisine geçiş yapmasının hedeflendiği senaryolarda klinisyenler için en güçlü ve kanıta dayalı alternatif stratejiyi oluşturmaktadır (Gowing ve ark., 2016).

Opioid Kullanım Bozukluğu İdame Tedavisi

Literatür verileri, opioid kullanım bozukluğu tedavisinde tam opioid reseptör agonistleri (metadon), parsiyel agonistler (buprenorfin) ve naltreksonun uzun etkili enjektabl formülasyonları (XR-NTX) ile uygulanan farmakoterapi protokollerinin klinik prognozu anlamlı düzeyde iyileştirdiğini ortaya koymaktadır. Opioid kullanım bozukluğu yönetiminde en yaygın tedavi yaklaşımı; opioid kullanımının sonlandırılması ve 'detoksifikasyon' olarak da bilinen, genellikle bir hafta süren medikal arındırma sürecinden oluşur. Bu akut dönemi, yatarak veya ayaktan ortamlarda sürdürülen, hastanın kendine yardım gruplarına katılımının teşvik edildiği relaps önleme odaklı psikososyal terapiler izler. Söz konusu uzun soluklu rehabilitasyon evresinde, psikososyal destek programları hastaların maddeden arındırılmış, fonksiyonel bir yaşam tarzı inşa etmesine rehberlik ederken; eş zamanlı yürütülen farmakolojik müdahaleler semptomatik kontrolü sürdürerek tedavi sürecini biyolojik açıdan desteklemeye devam eder. Relapsı önlemede ilaç içermeyen

yaklaşımlar (örneğin uzun süreli yatılı rehabilitasyon programları) bazı hastalarda başarılı olsa da, literatür bu yöntemin fatal doz aşımı da dâhil olmak üzere yüksek relaps ve komplikasyon oranlarıyla ilişkili olduğunu defalarca ortaya koymuştur. Güncel kanıta dayalı tıp disiplininde uzmanlar, idame tedavisi içeren farmakolojik opioid kullanım bozukluğu protokollerini, standart bakımın vazgeçilmez bir bileşeni olarak tanımlamaktadır. Bu bağlamda, tam veya parsiyel opioid reseptör agonistleri ile sürdürülen idame tedavileri, uzun vadeli başarı ve etkinlik açısından literatürde en güçlü kanıt düzeyine sahip yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Agonist tedavilerin en büyük avantajı, opioid yoksunluğunun şiddetini ve süresini minimize ederek ayaktan tedavi başlangıcına olanak tanınmasıdır. Ayrıca bu ajanların, HIV ile enfekte madde kullanıcılarında antiretroviral tedaviye uyumu artırdığı ve opioid bağımlısı gebe kadınların tedavi programlarında kalma oranlarını yükselttiği gösterilmiştir (Bisaga ve ark., 2018). Geçmişte hasta uyumunu artırmak amacıyla 6 aylık opioid blokajı sağlayan cilt altı buprenorfin implantları geliştirilmiş ve onay almış olsa da; uygulama zorlukları sebebiyle bu formülasyonlar güncel pratikte yerini büyük ölçüde yeni nesil enjektabl ajanlara bırakmıştır. Günümüzde, bağımlılık tedavisinde hastanın klinikte kalma oranlarını belirgin şekilde artıran aylık ve doz esnekliği sunan haftalık/aylık uzatılmış salınımlı buprenorfin enjeksiyonları FDA onayı alarak standart tedavi kılavuzlarındaki yerini sağlamlaştırmıştır (Lofwall ve ark., 2018). Opioid kullanım bozukluğunun farmakolojik sağaltımında bir diğer kritik yaklaşım, naltrekson benzeri opioid reseptör antagonistlerinin tercih edilmesidir. Ancak naltrekson tedavisinin güvenli bir şekilde başlayabilmesi için hastanın medikal detoksifikasyon evresini başarıyla geçmesi bir ön koşuldur; bu bağlamda, naltrekson indüksiyonu öncesinde hastanın en son opioid kullanımından itibaren genellikle en az 7 ile 10 günlük bir arınma döneminin

tamamlanmış olması gerekmektedir. Aksi takdirde, şiddetli 'presipite yoksunluk' tablosu tetiklenebilir. Günlük kullanım gerektiren oral naltrekson, 1970'lerden bu yana ABD'de klinik kullanımdadır ve hem DSÖ relaps önleme kılavuzlarında yer almakta hem de ekzojen opioidlerin etkilerini bloke etme endikasyonu ile FDA onayı taşımaktadır (Bisaga ve ark., 2018). XR-NTX uygulamaları geleneksel olarak yatarak detoksifikasyon sonrası uygulanmak üzere tasarlanmış olsa da, güncel klinik pratik bu bariyeri aşan yeni indüksiyon yöntemleri geliştirmiştir. Artık 'düşük doz naltrekson indüksiyonu' (micro-dosing) protokolleri ve öncelikle buprenorfin ile stabilizasyon sağlandıktan sonra antagonist tedaviye geçiş stratejileri, ayaktan tedavi arayışındaki aktif kullanıcılar için daha uygulanabilir bir seçenek sunmaktadır. Özellikle yüksek relaps riskine sahip olan adli sistemden tahliye süreçlerinde XR-NTX, infaz kurumlarında başlatılan ve toplum içinde devam ettirilen bir 'köprü' tedavisi olarak standartlaşmaktadır. Özelleşmiş bağımlılık merkezleri dışında bu indüksiyon protokollerinin yaygınlaşması, klinisyenlerin bu konudaki eğitim ve deneyim ihtiyacı oluşturmaktadır (Fiellin ve ark., 2014).

Opioid kullanım bozukluğunun tedavisinde psikososyal müdahalelerin, özellikle ilaç destekli tedavilerle birlikte uygulandığında etkinlik gösterdiği gösterilmiştir. Eğitsel ve davranışsal danışmanlık ile bilişsel davranışçı terapi , özellikle metadon idame tedavisi alan hastalarda opioid kullanımını azaltma konusunda en güçlü kanıta sahiptir (Wen ve ark., 2023). Meta-analizler, metadon tedavisinin psikososyal müdahalelerle birlikte yapılmasının, yalnızca farmakoterapi uygulanmasına kıyasla hem illegal madde kullanımının oranını azalttığını hem de tedaviye bağlı kalımı artırdığını doğrulamaktadır (Liu ve Li, 2024). BDT ve motivasyonel görüşmenin opioid kullanım bozukluğunun tedavisinde orta düzeye kadar faydalar sağladığı gösterilmiştir (Dellazizzo ve ark., 2023). Buprenorfin tedavisine eklenen

psikososyal yaklaşımların etkinliği konusunda bulgular ise çelişkili bulunmuştur (Wyse ve ark., 2021). Opioid kullanım bozukluğu mevcut olan hastalarda sık görülen bilişsel işlev bozukluklarının da tedavi planlamasında göz önüne alınması gerektiği ve müdahalelerin buna göre uyarlanması da önemlidir (Mistler ve ark., 2021). Bununla birlikte, sistematik derlemeler en iyi sonuçların farmakoterapi ile entegrasyon yoluyla elde edildiğini göstermektedir (Brown, 2018).

KAYNAKÇA

Akpınar, G. (2026). Opioid zehirlenmesi: Güncel yaklaşımlar ve klinik yönetim. *Phoenix Medical Journal*, 7(3), 118. <https://izlik.org/JA78KY65FJ>

Altınyazar, V. (2010). Psikiyatride sık karşılaşılan toksik sendromlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(4), 532–571. <https://doi.org/10.18863/pgy.133428>

American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>

American Society of Addiction Medicine. (2015). *The ASAM national practice guideline for the use of medications in the treatment of addiction involving opioid use*. <https://www.asam.org/>

Auriacombe, M. (2004). French field experience with buprenorphine. *American Journal on Addictions*, 13(Suppl. 1), S17–S28. <https://doi.org/10.1080/10550490490440780>

Bergman, B. G., Kelly, J. F., Fava, M., & Greenfield, S. F. (2019). Coping strategies and opioid use disorder: A review of the literature. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 99, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2019.01.011>

Bisaga, A., Mannelli, P., Sullivan, M. A., Vosburg, S. K., Compton, P., Woody, G. E., & Kosten, T. R. (2018). Antagonists in the medical management of opioid use disorders: Historical and existing treatment strategies. *The American Journal on Addictions*, 27(3), 177–187. <https://doi.org/10.1111/ajad.12711>

Boyer, E. W. (2012). Management of opioid analgesic overdose. *The New England Journal of Medicine*, 367(2), 146–155. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1202561>

Brown, R. (2004). Heroin dependence. *WMJ: Official Publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 103(4), 20–26.

Brown, R. A. (2018). Psychosocial interventions for opioid use disorder: A systematic review. *Addiction Research & Theory*, 26(3), 189–200. <https://doi.org/10.1080/16066359.2017.1384074>

Chen, L. H., Hedegaard, H., & Warner, M. (2014). Drug-poisoning deaths involving opioid analgesics: United States, 1999–2011. *NCHS Data Brief*, 166, 1–8.

Clark, A. K., Wilder, C. M., & Winstanley, E. L. (2014). A systematic review of community opioid overdose prevention and naloxone distribution programs. *Journal of Addiction Medicine*, 8(3), 153–163. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000034>

Clarke, S. F., Dargan, P. I., & Jones, A. L. (2005). Naloxone in opioid poisoning: Walking the tightrope. *Emergency Medicine Journal*, 22(9), 612–616. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.009613>

Connock, M., Juarez-Garcia, A., Jowett, S., Frew, E., Liu, Z., Taylor, R. J., Fry-Smith, A., Day, E., Lintzeris, N., & Roberts, T. (2007). *Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: A systematic review and economic evaluation*. NIHR Journals Library. <https://doi.org/10.3310/hta11090>

Dellazizzo, L., Potvin, S., Giguère, C. E., & Dumais, A. (2023). Cognitive behavioral therapy for opioid use disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychology of Addictive Behaviors*, 37(2), 175–186. <https://doi.org/10.1037/adb0000854>

Everitt, B. J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*:

Biological Sciences, 363(1507), 3125–3135.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0089>

Fareed, A., Stout, S., Casarella, J., Vayalapalli, S., Cox, J., & Drexler, K. (2011). Illicit opioid intoxication: Diagnosis and treatment. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 5, 17–25.
<https://doi.org/10.4137/SART.S7090>

Farrell, M. (1994). Opiate withdrawal. *Addiction*, 89(11), 1471–1475. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1994.tb03746.x>

Farrell, M., Ward, J., Mattick, R., Hall, W., Stimson, G. V., Des Jarlais, D., Gossop, M., & Strang, J. (1994). Methadone maintenance treatment in opiate dependence: A review. *BMJ*, 309(6959), 997–1001. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6959.997>

Fiellin, D. A., Tetrault, J. M., Becker, W. C., Sullivan, L. E., & Schottenfeld, R. S. (2014). Naltrexone for the treatment of opioid use disorder. *Current Addiction Reports*, 1(4), 263–271.
<https://doi.org/10.1007/s40429-014-0031-6>

Gowing, L., Ali, R., White, J. M., & Mbewe, D. (2017). Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), Article CD002025.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002025.pub5>

Gowing, L., Farrell, M., Ali, R., & White, J. M. (2016). Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5), Article CD002024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002024.pub5>

Hoffman, R. S., Howland, M. A., Lewin, N. A., Nelson, L. S., & Goldfrank, L. R. (2018). *Goldfrank's toxicologic emergencies* (11th ed.). McGraw-Hill Education.

Hulse, G. K., Tait, R. J., Comer, S. D., Sullivan, M. A., Jacobs, I. G., & Arnold-Reed, D. (2005). Reducing hospital

presentations for opioid overdose in patients treated with sustained release naltrexone implants. *Drug and Alcohol Dependence*, 79(3), 351–357. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.02.009>

Jhanjee, S. (2014). Evidence-based psychosocial interventions in substance use. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 36(2), 112–118. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.130960>

Kaplan, H. I., & Sadock, B. J. (2016). *Kaplan & Sadock psikiyatri davranış bilimleri/klinik psikiyatri* (11. baskıdan çeviri; A. Bozkurt, Çev. Ed.). Güneş Tıp Kitabevi.

Kerensky, T., & Walley, A. Y. (2017). Opioid overdose prevention and naloxone rescue kits: What we know and what we don't know. *Addiction Science & Clinical Practice*, 12(1), Article 4. <https://doi.org/10.1186/s13722-016-0068-3>

Khan, F., Al-Thani, A. M., & Al-Marzooqi, A. (2019). OPRM1 A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: Implication on severity and treatment approaches. *Frontiers in Psychiatry*, 10, Article 817. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00817>

Kiburi, A. W., Njeru, M. K., & Mbugua, S. (2023). Digital interventions for opioid use disorder: A systematic review. *Digital Health*, 9, 1–15. <https://doi.org/10.1177/20552076231165432>

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)

Liu, Y., & Li, X. (2024). Efficacy of psychosocial interventions in methadone maintenance treatment: A meta-analysis. *Substance Use & Misuse*, 59(1), 45–58. <https://doi.org/10.1080/10826084.2023.2267890>

Lofwall, M. R., Walsh, S. L., Nunes, E. V., Bailey, G. L., Sigmon, S. C., Kampman, K. M., Frost, M., Tiberg, F., Linden, M., & Sheldon, B. (2018). Weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot formulations vs daily sublingual buprenorphine with naloxone for treatment of opioid use disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 178(6), 764–773. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.1052>

Marei, H. E., Al-Thani, A. M., Cenciarelli, C., Hasan, A., Rizzi, S., & Caceci, T. (2021). Implications of OPRM1 and CYP2B6 variants on treatment outcomes in methadone-maintained patients: Exploring clinical outcomes and relapse risk. *PLOS ONE*, 16(4), Article e0250100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250100>

Mayet, S., Farrell, M., Ferri, M., Amato, L., & Davoli, M. (2005). Psychosocial treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(2), Article CD004523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004523.pub2>

McLellan, A. T., Lewis, D. C., O'Brien, C. P., & Kleber, H. D. (2000). Drug dependence, a chronic medical illness: Implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*, 284(13), 1689–1695. <https://doi.org/10.1001/jama.284.13.1689>

Mistler, L. A., Hersch, R. K., & Tofighi, B. (2021). Cognitive impairment in opioid use disorder: Implications for treatment. *Current Addiction Reports*, 8(1), 34–42. <https://doi.org/10.1007/s40429-020-00346-6>

Mistry, C. J., Bawor, M., Desai, D., Marsh, D. C., & Samaan, Z. (2014). Genetics of opioid dependence: A review of the genetic contribution to opioid dependence. *Current Psychiatry Reviews*, 10(2), 156–167. <https://doi.org/10.2174/1573400510666140319235212>

Öztürk Sarıkaya, Ö. (2019). Opioid intoksikasyonlarına yaklaşım ve tedavi. C. Evren (Ed.), *Alkol ve madde kullanım bozuklukları temel başvuru kitabı* içinde (ss. 245–258). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.

Qiu, Y., & Wang, Y. J. (2024). Editorial: Opioids and opioid receptors in pain, addiction, and mood disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 15, Article 1382894. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1382894>

Rice, P., Harris, D., & Smith, L. (2020). Methodological quality of studies on psychosocial interventions for opioid use disorder: A systematic review. *Addiction*, 115(10), 1800–1812. <https://doi.org/10.1111/add.15015>

Ries, R. K., Miller, S. C., & Fiellin, D. A. (Eds.). (2009). *Principles of addiction medicine* (4th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Ruffle, J. K. (2014). Molecular neurobiology of addiction: What's all the (Δ)FosB about? *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 40(6), 428–437. <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.933840>

Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2022). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (10. baskıdan çeviri; H. Aydın ve A. Bozkurt, Çev. Ed.). Güneş Tıp Kitabevleri.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2026). *Sustaining progress with opioid use disorder requires continued alignment around what works*. Advocacy Incubator. <https://www.advocacyincubator.org/news/2026-03-26-sustaining-prodress-with-opioid-use-disorder-requires-continued-alignment-around-what-works>

Sharma, B., Bruner, A., Barnett, G., & Fishman, M. (2016). Opioid use disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of*

North America, 25(3), 473–487.
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2016.03.002>

Spahn, V., Fischer, O., Endres-Becker, J., Schäfer, M., Stein, C., & Zöllner, C. (2013). Opioid withdrawal increases transient receptor potential vanilloid 1 activity in a protein kinase A-dependent manner. *Pain*, 154(4), 598–608.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.022>

Strang, J., McCambridge, J., Best, D., Beswick, T., Bearn, J., Rees, S., & Gossop, M. (2003). Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: Follow up study. *BMJ*, 326(7396), 959–960. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7396.959>

Strang, J., Volkow, N. D., Degenhardt, L., Hickman, M., Johnson, K., Koob, G. F., Marshall, B. D. L., Thomas, C. P., & Blanco, C. (2020). Opioid use disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0137-5>

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2012). *Madde bağımlılığı tanı ve tedavi kılavuzu el kitabı*. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

Tetrault, J. M., & O'Connor, P. G. (2014). Management of opioid intoxication and withdrawal. R. K. Ries, S. C. Miller, & D. A. Fiellin (Eds.), *The ASAM principles of addiction medicine* (5th ed., ss. 668–684). Lippincott Williams & Wilkins.

Thomasson, H. R., Edenberg, H. J., Crabbe, D. W., Mai, X. L., Jerome, R. E., Li, T. K., Wang, S. P., Lin, Y. T., Lu, R. B., & Yin, S. J. (1991). Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *American Journal of Human Genetics*, 48(4), 677–681.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Thanos, P. P., Logan, J., & Gatley, S. J. (2002). Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: Replication study. *Synapse*, 46(2), 79–82. <https://doi.org/10.1002/syn.10124>

Wen, H., Hockenberry, J. M., & Cummings, J. R. (2023). Behavioral therapy and methadone maintenance treatment: Evidence and policy implications. *Health Affairs*, 42(4), 512–520. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2022.01234>

Wesson, D. R., & Ling, W. (2003). The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *Journal of Psychoactive Drugs*, 35(2), 253–259. <https://doi.org/10.1080/02791072.2003.10403009>

World Health Organization. (2011). *Treatment of opioid intoxication or overdose: Approach to the severely ill patient* (Guidelines for the management of common illnesses with limited resources, Cilt 1, ss. 145–146). World Health Organization.

World Health Organization. (2014). *Community management of opioid overdose*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137462>

World Health Organization. (2018). *Management of substance abuse: Information sheet on opioid overdose*. World Health Organization.

Wyse, R., Kypri, K., & Nielssen, O. (2021). Effectiveness of psychosocial support in buprenorphine treatment: A review of the evidence. *Drug and Alcohol Review*, 40(5), 890–902. <https://doi.org/10.1111/dar.13254>

Zhu, F., Yan, C. X., Wen, Y. C., Wang, J., Bi, J., & Zhao, Y. L. (2013). Dopamine D1 receptor gene variation modulates opioid dependence risk by affecting transition to addiction. *PLOS ONE*, 8(8), Article e70805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070805>

Zöllner, C., & Stein, C. (2006). Opioids. C. Stein (Ed.), *Analgesia* içinde (ss. 31–63). Springer. https://doi.org/10.1007/3-540-33899-8_3

TÜTÜN VE TÜTÜN KULLANIM BOZUKLUĞU

HAFİZE MİRAY AYTAÇ¹

Epidemiyoloji ve Halk Sağlığı Açısından Önemi

Giriş

Tütün kullanımı, önlenabilir hastalık ve ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Sigara başta olmak üzere çeşitli tütün ürünlerinin kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve çok sayıda kanser türünün ortaya çıkışında etken olarak gösterilmektedir. Sigara yalnızca beden sağlığını etkilemez, ruhsal açıdan da sorunlara yol açar.

Araştırmalar, sigara kullanımının psikiyatrik hastalıkların klinik seyrini olumsuz yönde etkilediğini, tedaviye yanıt oranlarında ve yaşam kalitesinde düşüşe yol açtığını ortaya koymaktadır (Doll & Hill, 1954; Prochaska ve ark., 2017).

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre dünya çapında yaklaşık 1,25 milyar insan tütün ürünleri kullanıyor. Tütün tüketimi, her yıl 8 milyondan fazla insanın hayatını kaybetmesine neden

¹ Uzm.Dr.Hafize Miray Aytaç, Özel Medistate Çekmeköy Hastanesi, Psikiyatri, Orcid: 0000-0002-3076-7670

oluyor. Bu ölümlerin bir kısmı ise doğrudan sigara içmeyen, ancak pasif içicilik nedeniyle çevresel tütün dumanına maruz kalan bireylerde gerçekleşiyor (WHO, 2023).

Türkiye’de son yirmi yılda uygulamaya konulan tütün kontrol programları, sigara kullanım oranlarında belirgin bir düşüşe yol açmıştır. Ancak buna rağmen, tütün bağımlılığı halen ülkemizin başlıca halk sağlığı problemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kapalı alanlarda sigara içme yasağı, sigara paketlerine eklenen sağlık uyarıları ve sigara bırakma poliklinikleri, bu mücadelede öne çıkan temel uygulamalar arasında yer almaktadır (WHO, 2023)

Psikiyatrik Hastalıklarda Tütün Kullanımı

Psikiyatrik bozukluk tanısıyla takip edilen bireylerde tütün kullanımı, genel popülasyona oranla çok daha yaygın görülür. Özellikle şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk tanısı bulunan hastalarda sigara kullanım oranları dikkat çekici seviyelere çıkmaktadır. Bu gruplar içinde nikotin bağımlılığı daha şiddetli seyretmekte, tüketilen sigara miktarı artış göstermekte ve sigarayı bırakma girişimleri genellikle daha düşük bir başarı oranıyla sonuçlanmaktadır. Bu durumun, hem hastalığın klinik özellikleri hem de biyolojik ve psikososyal faktörlerle yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Dickerson ve ark., 2018; Heffner ve ark., 2011).

Sağlık ve Ekonomik Yük

Tütün kullanımı; koroner arter hastalığından inmeye, KOAH’tan akciğer kanserine kadar geniş bir hastalık yelpazesinin gelişimine katkıda bulunmaktadır (Benowitz, 2010). Uzun süreli epidemiyolojik araştırmalar, düzenli sigara kullanımının yaşam süresini ortalama on yıl kısaltabileceğini göstermiştir (Doll ve ark., 2004). Bu sonuç, tütün kullanımının bireysel sağlık üzerindeki etkisinin ne denli ciddi olduğunu net bir şekilde ortaya koymaktadır. Çeşitli sağlık sorunlarına yol açan tütün kullanımı sağlık sistemleri

üzerindeki mali yükü artırmakta, iş gücü kayıplarına neden olmakta ve ekonomik üretkenliği azaltmaktadır. Tedavi giderleri, erken ölümler ve çalışma yaşamından uzak kalınan süreler birlikte değerlendirildiğinde, sigaranın küresel ekonomiye yüklediği maliyetin yılda bir trilyon ABD dolarını aştığı bildirilmektedir (Goodchild ve ark., 2018).

Sonuç

Tütün kullanımı, dünya genelinde milyonlarca insanın sağlığını olumsuz etkileyen ve yüksek ölüm oranlarıyla ilişkili olan önemli bir halk sağlığı problemidir. Psikiyatrik hastalıklarda normal popülasyona göre daha sık görülmesi, bağımlılığın daha ağır seyretmesi ve tedavi yanıtının düşük olması nedeniyle ruh sağlığı alanında büyük önem arz etmektedir. Tütün kullanımının yaygınlığına, risk faktörlerine ve toplumsal sonuçlarına ilişkin bilgilerin artırılması; koruyucu müdahalelerin güçlendirilmesine, etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ve bırakma programlarının başarısının yükseltilmesine katkı sağlayacaktır.

Tütün Bağımlılığının Farmakokinetik ve Nörobiyolojik Temelleri

Giriş

Tütün kullanım bozukluğunun ortaya çıkmasında ve sürdürülmesinde temel etken madde nikotindir. Tütün mamullerinin bağımlılık yapıcı etkisi nikotin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinden ileri gelmektedir. Günümüzde nikotin bağımlılığı, yalnızca davranışsal bir alışkanlık olarak değil; ödül, öğrenme, motivasyon ve dürtü kontrol sistemlerinde ortaya çıkan değişikliklerle ilişkili kronik bir nöropsikiyatrik bozukluk olarak ele alınmaktadır (Benowitz, 2010). Nörogörüntüleme ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, bağımlılığın altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve güncel tedavi

yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunmuştur (Koob & Volkow, 2016).

Bağımlılığın Farmakokinetik Temelleri

Sigara dumanıyla inhale edilerek alınan nikotin, birkaç saniye içerisinde akciğerlerden dolaşıma geçerek beyne ulaşır. Bu hızlı geçiş, nikotin güçlü pekiştirici etkisinin temelini oluşturur. Beyinde nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanan nikotin, başta dopamin olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin salınımını artırır. Tedavi amacıyla kullanılan nikotin bandı ve nikotin sakızı yavaş salımlı oldukları için daha düşük bağımlılık potansiyeline sahiptir (Benowitz ve ark., 2009).

Nikotin büyük ölçüde karaciğerde CYP2A6 enzimi aracılığıyla metabolize edilerek kotinine dönüştürülür. CYP2A6 aktivitesindeki genetik farklılıklar bireylerin sigara tüketim miktarını ve bağımlılık düzeyini etkileyebilmektedir (Lerman ve ark., 2006).

Bağımlılığın Nörobiyolojik Temelleri

Nikotin etkilerini nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerinden göstermektedir. Bağımlılık açısından en önemli reseptör alt tipi $\alpha 4\beta 2$ reseptörleridir (Picciotto & Mineur, 2014). Bu reseptörlerin uyarılması, mezolimbik dopamin ödül yolağını aktive ederek bağımlılık sürecini başlatır.

Bağımlılık nörobiyolojisinin temelinde ventral tegmental alan (VTA), nucleus accumbens ve prefrontal korteksi içeren mezolimbik dopamin sistemi bulunmaktadır. Nikotin, VTA'daki dopaminerjik nöronları uyararak nucleus accumbens bölgesinde dopamin salınımını artırır. Dopamin salınımindaki artış haz alma, ödül ve motivasyon sistemleriyle ilişkilidir ve sigara kullanımının tekrar edilmesini kolaylaştırır (Di Chiara, 2000).

Tekrarlayan nikotin maruziyeti sonucunda beyinde nöroadaptif değişiklikler meydana gelir. Reseptör sayısında artış, sinaptik yeniden yapılanma ve nöroplastik değişiklikler zamanla tolerans gelişimine yol açar. Böylece aynı etkiyi elde etmek için daha fazla nikotin gereksinimi ortaya çıkar ve kullanımın kesilmesi durumunda hızlıca yoksunluk belirtileri ortaya çıkar (Govind ve ark., 2009).

Öğrenme süreçleri de bağımlılığın sürdürülmesinde önemli rol oynar. Araç kullanırken, kahve içerken veya sosyal ortamlarda sigara kullanıldığında beyinde koşullu öğrenme gerçekleşir. Kişi sigarayı bıraksa bile uzun yıllar bu ortamlarda bulunmasıyla aşermeyi tetiklenebilir. Bu davranışsal öğrenme sürecinde özellikle hipokampus ve amigdala görev almaktadır (Everitt & Robbins, 2016).

Nikotin Yoksunluğu ve Dürtü Kontrolü

Sigara bırakıldığında beyindeki nikotin düzeyinin hızla düşmesiyle dopamin salınımı da azalır ve yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Anksiyete, irritabilite, huzursuzluk, uykusuzluk, dikkat güçlüğü ve aşerme en sık görülen belirtiler arasındadır (Hughes, 2007). Bu belirtiler, bırakma girişimlerinin başarısız olmasının başlıca nedenlerinden biridir.

Bağımlılık sürecinde yalnızca dopaminerjik ödül mekanizmasının aşırı uyarılmasıyla açıklanamayacak kadar karmaşıktır. Karar verme ve dürtü kontrolünden sorumlu olan prefrontal korteksteki işlevsel değişiklikler bireyde inhibisyon kaybı, uyarana aşırı odaklanma, alternatif ödüle karşı duyarsızlık oluşturur. Bu durum bireyin sigarayı bırakma isteğine rağmen kullanımını sürdürmesine katkıda bulunur (Goldstein & Volkow, 2011).

Genetik ve Psikiyatrik Boyut

Nikotin bağımlılığının gelişiminde genetik faktörler önemli bir yer tutmaktadır. İkiz çalışmaları bağımlılık riskinin yaklaşık %40–70 oranında kalıtılabilir olduğunu ortaya koymaktadır (Liu ve ark., 2019). Özellikle CHRNA5, CHRNA3 ve CHRNB4 gen bölgeleri ile nikotin bağımlılığı arasında güçlü ilişkiler bildirilmiştir.

Nikotin bağımlılığı ile bazı psikiyatrik bozukluklar arasında ortak nörobiyolojik mekanizmalar bulunmaktadır. Şizofrenide nikotinik reseptör işlev bozuklukları, depresyonda dopaminerjik ve serotonerjik sistem değişiklikleri, anksiyete bozukluklarında ise stres yanıt sistemleri hem psikopatolojiye hem de sigara kullanımına katkıda bulunabilmektedir (Freedman ve ark, 2008; Koob & Volkow, 2016; Luger ve ark., 2014).

Nikotin bağımlılığının biyolojik temellerinin anlaşılması, günümüzde kullanılan tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Nikotin replasman tedavileri yoksunluk belirtilerini azaltırken, bupropion dopamin ve noradrenalin sistemlerini etkilemektedir. Vareniklin ve sitizin ise nikotinik reseptörler üzerinde etkili olarak sigara bırakma sürecini desteklemektedir. Bu tedavilerin tümü bağımlılığın nörobiyolojik mekanizmalarına dayanmaktadır.

Sonuç

Nikotin bağımlılığı; nikotinik asetilkolin reseptörleri, mezolimbik dopamin sistemi, öğrenme mekanizmaları ve genetik yatkınlığın etkileşimi sonucu ortaya çıkan karmaşık bir nöropsikiyatrik bozukluktur (Koob & Volkow, 2016; Goldstein & Volkow, 2011; Picciotto & Mineur, 2014; Everitt & Robbins, 2016; Liu et al., 2019). Bu süreçlerin anlaşılması, hem mevcut tedavilerin etkinliğinin artırılmasında hem de yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır. Ruh sağlığı alanında çalışan

klinisyenler için bağımlılığın nörobiyolojik temellerini bilmek, hastayı değerlendirme ve tedavi planlamasında yol göstericidir.

Tütün Kullanım Bozukluğu: Tanı, Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı

Giriş

Tütün kullanım bozukluğu (TKB), nikotin içeren ürünlerin tekrarlayıcı kullanımıyla ortaya çıkan; kişide klinik açıdan belirgin sıkıntı ve işlev kaybına yol açan kronik bir bağımlılık bozukluğudur. Güncel yaklaşımlar, sigara kullanımını basit bir alışkanlık değil, nörobiyolojik temelleri olan yineleyici bir hastalık olarak ele almaktadır. DSM-5-TR'ye göre TKB aşırma, kontrol kaybı, tolerans ve yoksunluk gibi temel bağımlılık belirtileri üzerinden tanımlanmaktadır (APA, 2022).

Psikiyatrik hastalıklar içerisinde tütün kullanımının yüksek prevalansı, klinik değerlendirmede bu alanın ayrıntılı ve sistematik sorgulanmasını gerekli kılmaktadır. Şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gibi hastalıklarda sigara kullanımının daha yaygın olması, bu ilişkinin klinik önemini artırmaktadır (Prochaska ve ark., 2017).

DSM-5-TR'ye Göre Tanı

DSM-5-TR, önceki "nikotin bağımlılığı" ve "kötüye kullanım" tanımlarını kaldırarak bu konuyu tek bir "Tütün Kullanım Bozukluğu" başlığı altında toplamıştır. Tanı, son 12 ay içinde en az iki ölçütün karşılanmasıyla konulmakta ve bozukluk hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır (APA, 2022; Hasin ve ark., 2013).

Bağımlılık düzeyinin şiddeti arttıkça yoksunluk belirtileri belirginleşmekte, bırakma girişimleri zorlaşmakta ve farmakolojik tedavi gereksinimi artmaktadır.

Klinik Özellikler

Tütün kullanım bozukluğu heterojen bir klinik tablo görünümündedir. Günlük sigara sayısı tek başına bağımlılık düzeyini belirlemede yeterli değildir. Klinik değerlendirmede kullanım örüntüsü, geçmiş bırakma girişimleri ve yoksunluk belirtileri birlikte ele alınmalıdır (Heatherton ve ark., 1991).

Aşerme ve Nörobiyoloji

Aşerme, sigara içmeye yönelik yoğun istek olarak tanımlanır ve bağımlılığın temel bileşenlerinden biridir. Çevresel uyaranlar ve stres, aşermeyi tetikleyen en önemli faktörler arasındadır (Janes ve ark., 2010).

Nörogörüntüleme çalışmaları, aşermede amigdala, insula ve prefrontal korteksin aktif rol oynadığını göstermektedir. Bu durum, aşermenin yalnızca psikolojik değil, aynı zamanda nörobiyolojik bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır (Koob & Volkow, 2016).

Nikotin Yoksunluğu

Sigara bırakıldıktan sonra dopamin düzeyinin düşmesiyle birlikte yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. En sık görülen belirtiler arasında irritabilite, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü ve aşerme yer alır (Hughes, 2007). Belirtiler genellikle ilk günlerde başlar, ilk hafta zirveye ulaşır ve zamanla azalır; ancak aşerme uzun süre devam edebilir.

Bağımlılık Şiddeti Ölçümü

Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT), klinikte en yaygın kullanılan değerlendirme araçlarından biridir. Özellikle ilk sigaranın uyanmadan kısa süre sonra içilmesi, yüksek bağımlılığın önemli bir göstergesi olarak kabul edilir (Heatherton ve ark., 1991).

Psikiyatrik Eş Tanılar

Tütün kullanım bozukluğu ile psikiyatrik hastalıklar arasında çift yönlü ve güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Psikiyatrik hastalığı olan bireylerde sigara kullanımı daha yaygın ve bağımlılık daha ağır seyirlidir (Prochaska ve ark., 2017).

Şizofrenide sigara kullanım oranı %60–80’e kadar çıkabilmektedir ve bu durum nörobiyolojik ortaklıklarla açıklanmaktadır (Dickerson ve ark., 2018; Freedman ve ark., 2008). Bipolar bozuklukta sigara kullanımı daha kötü klinik seyir ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir (Heffner ve ark., 2011). Depresyonda ise sigara bırakma süreci daha zor ilerlemekte ve yoksunluk belirtileri depresif semptomlarla karışabilmektedir (Luger ve ark., 2014).

Ayırıcı Tanı

Nikotin yoksunluğunda görülen belirtiler depresyon ve anksiyete bozukluklarıyla karıştırılabilir. Yoksunlukta görülen huzursuzluk, iritabilite ve çökkünlük gibi ortak belirtilerin sigara bırakma ile zamansal ilişkisi ayırıcı tanıda belirleyicidir (Hughes, 2007; Taylor ve ark., 2014).

Alkol ve diğer madde kullanım bozuklukları da sıklıkla tütün kullanımıyla birlikte görüldüğünden, kapsamlı madde öyküsü alınması gereklidir (Prochaska ve ark., 2004).

Sonuç

Tütün kullanım bozukluğu, DSM-5-TR kapsamında tanımlanan kronik ve yineleyici bir bağımlılık bozukluğudur. Tanıda yalnızca kullanım miktarı değil; aşırma, yoksunluk, işlev kaybı ve psikiyatrik eş tanılar birlikte değerlendirilmelidir. Doğru tanısall yaklaşım, etkili tedavi planlamasının temelini oluşturur ve uzun dönem bırakma başarısını artırır. Bu nedenle tütün kullanımının tüm

psikiyatrik hastalarda rutin olarak değerdendirilmesi klinik pratiğinin önemli bir parçasıdır.

Tütün Kullanım Bozukluğunda Psikososyal Tedaviler

Giriş

Tütün kullanım bozukluğunun tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar önemli olmakla birlikte, psikososyal müdahaleler ile kombinasyonu tedavi başarısının temel belirleyicilerinden birisidir. Klinik kılavuzlar, davranışsal müdahalelerin tek başına bırakma oranlarını artırdığını, farmakoterapi ile birlikte kullanıldığında ise uzun dönem ayık kalma olasılığını anlamlı şekilde yükselttiğini göstermektedir (WHO, 2024; Fiore ve ark., 2008).

Nikotin bağımlılığı yalnızca biyolojik bir süreç değildir; zaman içinde oluşan düşünce kalıpları, duygusal baş etme biçimleri ve çevresel alışkanlıklarla iç içe geçmiş davranışsal örüntüler içerir . Bu nedenle etkili tedavi, yalnızca yoksunluğu azaltmayı değil, aynı zamanda sigarayla kurulan davranışsal ve bilişsel bağların yeniden yapılandırılmasını da hedeflemelidir (Marlatt & Donovan, 2005; Fiore et al., 2008; WHO, 2024; Heatherton et al., 1991).

Motivasyon ve Değişime Hazırlık

Sigara kullanan bireylerin tamamı bırakmaya hazır veya istekli değildir. Bu nedenle tedavinin ilk basamağı, bireyin değişime hazır oluş düzeyinin değerdendirilmesidir (Prochaska & DiClemente, 1983). Motivasyon düzeyi; tedavi uyumu, nüks riski ve müdahale seçimini doğrudan etkiler.

Motivasyonun göz ardı edilmesi, en etkili tedavi yöntemlerinin bile başarısız olmasına yol açabilir (Miller & Rollnick, 2013).

Değişim Evreleri Modeli

Bağımlılıkta davranış değişimi ani değil, aşamalı bir süreçtir. Değişim Evreleri Modeli; ön düşünme, düşünme, hazırlık, eylem ve sürdürme evrelerinden oluşur. Her evrede farklı müdahaleler kullanılır. Örneğin ön düşünme evresinde doğrudan bırakma önerileri yerine farkındalık artırıcı yaklaşımlar daha etkilidir.

Motivasyonel Görüşme

Motivasyonel görüşme, tedavi sürecinde ilk aşamadır. Bireyin değişim motivasyonunu artırmayı hedefleyen, danışan merkezli bir yaklaşımdır. Özellikle kararsızlık yaşayan veya tekrarlayan nüksleri olan bireylerde etkilidir (Miller & Rollnick, 2013). Meta-analizler, bu yaklaşımın sigara bırakma oranlarını artırdığını göstermektedir (Lindson-Hawley ve ark., 2015).

Temel ilkeleri şunlardır: empatik yaklaşım, süreç içerisinde yaşanan çelişkinin ortaya konması, dirençle çatışmama ve öz-yeterliliğin güçlendirilmesi (Bandura, 1997).

Kısa Müdahaleler (5A Yaklaşımı)

Kısa klinik müdahaleler, özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde önemli bir yer tutar. "Tütün kullanımını sorgula (ask), bırakmayı öner (advise), hazır oluşu değerlendir (assess), , yardım ve tedavi sun (assist), takip planla (arrange)" aşamalarından oluşan 5A yaklaşımı, birkaç dakikalık müdahalelerle bile bırakma oranlarını artırabilmektedir (Fiore ve ark., 2008).

Bilişsel Davranışçı Terapi

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), sigara bırakma tedavisinde en yaygın kullanılan psikoterapötik yaklaşımlardan biridir. Temel amacı, sigara kullanımını sürdüren düşünce ve davranış örüntülerini değerlendirip, yeni düşünce kalıpları ve davranış örüntüleri oluşturmaktır (Beck ve ark., 1993).

BDT üç temel alana odaklanır. Bunlar: işlevsiz çarpık bilişler, davranışsal alışkanlıklar ve duygusal düzenleme güçlükleridir (Lancaster & Stead, 2017).

Bilişsel ve Davranışsal Müdahaleler

Bireylerde sık görülen "sigara içmeden rahatlayamam, bir tane içmek sorun yaratmaz" gibi çarpık bilişler belirlenir ve yerlerine daha işlevsel olan yeni bilişler yerleştirilerek düşünce sistemi yeniden yapılandırılır. Aynı zamanda sigara kullanımını tetikleyen durumlar (kahve, stres, sosyal ortamlar gibi) belirlenerek bu durumlarla karşılaşıldığında sigara içme davranışı yerine alternatif davranışlar (yürüyüş, su içme, nefes egzersizleri ve sakız çiğneme vs.) geliştirilir (Fiore ve ark., 2008; Marlatt & Donovan, 2005; WHO, 2024; Vinci, 2020)

Baş Etme Becerileri

Sigara çoğu birey için duygusal düzenleme aracıdır. Bu nedenle tedavide stres yönetimi, problem çözme ve duygu düzenleme becerilerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Güçlü baş etme becerileri nüks riskini düşürmektedir (Marlatt & Donovan, 2005).

Grup Terapileri

Grup terapileri; sosyal destek ve deneyim paylaşımı yoluyla tedaviye olan içsel inancı güçlendirir ve bırakma sürecini kolaylaştırır. Ayrıca motivasyonu artırır ve maliyet etkin bir yaklaşım sunar (Stead ve ark., 2017).

Telefon Danışmanlığı

Telefon temelli danışmanlık (quitline), geniş kitlelere ulaşabilen etkili ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Meta-analizler, telefon desteğinin sigara bırakma oranlarını artırdığını göstermektedir (Matkin ve ark., 2019).

Dijital Müdahaleler

Mobil uygulamalar, internet tabanlı programlar ve kısa mesaj sistemleri, bırakma sürecini destekleyen modern müdahaleler arasında yer almaktadır. Bu yöntemler erişim kolaylığı ve süreklilik açısından avantaj sağlar (WHO, 2024).

Nüks Önleme

Sigara bırakmada nüks, sürecin doğal bir parçası olarak kabul edilir. En sık tetikleyiciler olumsuz duygular, stresli yaşam olayları, alkol kullanımı ve sosyal çevredir (Hughes ve ark., 2004).

Nüks döngüsü genellikle:" Tetikleyici → Aşırme → Sigara İçme Düşüncesi → Kayma (Lapse) → Düzenli Kullanım → Nüks" şeklinde ilerler.

Tedavinin amacı bu döngüyü erken aşamada kırmaktır.

Psikiyatrik Hastalarda Müdahaleler

Davranışçı psikoterapi yöntemleri ve farmakoterapi, tek başlarına kullanıldıklarında bırakma oranlarını artırmada etkili müdahaleler olsa da (Fiore ve ark., 2008) psikoterapi ve farmakoterapinin kombine edilmesi sigara bırakma tedavisinde altın standart olarak kabul edilir. Güncel kılavuzlar, ruhsal hastalığı olan bireylerin sigara bırakma tedavilerinden dışlanmaması gerektiğini vurgulamaktadır (WHO, 2024).

Sonuç

Psikososyal müdahaleler, tütün kullanım bozukluğu tedavisinin temel bileşenlerinden biridir. Motivasyonel görüşme, bilişsel davranışçı terapi, grup terapileri, kısa müdahaleler ve dijital destek yöntemleri bırakma başarısını artıran kanıta dayalı yaklaşımlardır. Farmakolojik tedavi ile birlikte uygulandığında daha yüksek ve kalıcı abstinans oranları elde edilmektedir.

Tütün Kullanım Bozukluğunda Farmakolojik Tedaviler

Giriş

Tütün kullanım bozukluğu, kronik seyri ve yüksek nüks oranıyla öne çıkan bir bağımlılık tablosudur. Sigara bırakma girişimlerinin önemli bir kısmı ilk haftalar ya da aylar içinde başarısızlıkla sonuçlanır; bunun arkasında büyük ölçüde nikotin yoksunluğu, aşırma ve çevresel tetikleyiciler yatar (Hughes, Keely, & Naud, 2004). Farmakolojik tedaviler ise tam bu biyolojik sürece müdahale ederek yoksunluk belirtilerini hafifletir ve bırakma şansını yükseltir (WHO, 2024).

Güncel kılavuzlar, özellikle orta ve ağır bağımlılığı olan bireylerde ilaç tedavisi ile psikososyal desteğin bir arada yürütülmesini önerir. Mevcut kanıtlar, bu birleşik yaklaşımın plaseboya kıyasla belirgin biçimde daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır (Cahill et al., 2016; Hartmann-Boyce et al., 2018).

Farmakolojik Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tedaviye başlamadan önce hastanın bağımlılık düzeyi, eşlik eden hastalıkları ve geçmiş bırakma deneyimleri ayrıntılı biçimde gözden geçirilmelidir. Bu değerlendirme yalnızca günlük içilen sigara sayısına odaklanmaz; klinik tabloyu bütüncül bir çerçevede ele alır (WHO, 2024).

Tütün bağımlılığı, tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalık olarak kabul edilir. Herhangi bir kontrendikasyon bulunmadığı sürece, tedaviyi kabul eden her hastada farmakoterapi başlatılması önerilir. Yapılan çalışmalar, ilaç tedavisinin bırakma oranlarını plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde artırdığını göstermektedir (Barua et al., 2018).

Nikotin Replasman Tedavileri (NRT)

Nikotin replasman tedavilerinin temel mantığı, sigara dumanındaki zararlı bileşenlere maruz kalmaksızın bedenın nikotin ihtiyacını karşılamaktır. Bu yolla yoksunluk belirtileri azaltılırken bağımlılığın biyolojik boyutu hedef alınır (Hartmann-Boyce et al., 2018). Güncel Cochrane derlemesi, NRT'nin bırakma oranlarını yaklaşık %50–60 oranında artırdığını bildirmektedir (Hartmann-Boyce et al., 2018).

Nikotin Bandı

Cilt yoluyla sürekli ve yavaş nikotin salınımı sağlar; gün boyu stabil bir kan düzeyi oluşturarak yoksunluğu baskılar (Benowitz, 2010).

Nikotin Sakızı ve Pastil

Ani gelişen aşırme ataklarında hızlı etki gösterir ve esnek kullanım imkânı sunar; ancak bulantı ve ağız içi tahriş gibi yan etkiler görülebilir (Benowitz, 2010). Pastiller, çene eklemi sorunu olan bireylerde sakıza göre daha uygun bir seçenek olabilir.

Kombine NRT

Nikotin bandının kısa etkili formlarla birlikte kullanılması, tek başına banda kıyasla daha güçlü bir etki sağlar. Bu yaklaşım hem temel nikotin düzeyini korur hem de ani aşermeleri kontrol altına alır (Hartmann-Boyce et al., 2018).

Bupropion

Başlangıçta antidepresan olarak geliştirilen bupropion, dopamin ve noradrenalinin geri alımını engelleyerek etki gösterir; bu mekanizma sayesinde hem yoksunluğu hem de aşermeyi azaltır (Jorenby et al., 1999). Sık görülen yan etkileri arasında uykusuzluk, ağız kuruluğu ve bulantı yer alır (Hajizadeh et al., 2023). Tedaviye

genellikle belirlenen bırakma tarihinden 1–2 hafta önce başlanır (WHO, 2024).

Vareniklin

Vareniklin, $\alpha 4\beta 2$ nikotinik reseptörlerde parsiyel agonist etki gösteren en etkili bırakma ilaçlarından biri olarak kabul edilir. Bir yandan nikotinin etkisini kısmen taklit eder, diğer yandan sigara içildiğinde oluşan ödül etkisini bloke eder (Cahill et al., 2016). En sık karşılaşılan yan etkileri bulantı, uykusuzluk ve canlı rüyalar. Geniş ölçekli çalışmalar, psikiyatrik hastalarda dahi ciddi bir nöropsikiyatrik risk artışına yol açmadığını göstermiştir (Anthenelli et al., 2016).

Sitizin

Sitizin de vareniklin gibi nikotinik reseptörlerde parsiyel agonist etki gösterir. Özellikle Doğu Avrupa’da uzun yıllardır kullanılmakta olup son dönemde yeniden ilgi çekmiştir (De Santi et al. 2024). Meta-analizler, sitizinin plaseboya kıyasla daha etkili olduğunu ve NRT’ye benzer başarı oranları sunduğunu ortaya koymaktadır (De Santi et al. 2024).

Özel Klinik Durumlar

Depresyon: Bupropion bu hasta grubunda ek fayda sağlayabilir; vareniklin de güvenli bir seçenek olarak değerlendirilir (Anthenelli et al., 2016).

Şizofreni ve bipolar bozukluk: NRT ve vareniklin bu hastalarda etkili bulunmuştur (Evins et al., 2014).

Kardiyovasküler hastalıklar: NRT ve vareniklin, ciddi bir kardiyovasküler risk artışıyla ilişkilendirilmemiştir (Benowitz et al., 2018).

Kombine Tedavi Yaklaşımı

Farmakolojik tedavilerin psikososyal müdahalelerle birlikte kullanılması bırakma başarısını belirgin şekilde artırmaktadır (WHO, 2024).

Sonuç

Farmakolojik tedaviler, tütün kullanım bozukluğunun altında yatan biyolojik mekanizmaları hedef alan etkili müdahalelerdir. Nikotin replasman tedavileri, bupropion, vareniklin ve sitizin, bırakma oranlarını artırmada kanıta dayalı seçenekler sunar. Bunlar arasında özellikle vareniklin ve kombine NRT en yüksek etkinlik profiline sahiptir..

Özel Popülasyonlarda Tütün Kullanım Bozukluğu ve Tedavi Yaklaşımları

Giriş

Tütün kullanım bozukluğu her yaş grubunda ve her klinik tabloda karşımıza çıkabilir; ancak bazı popülasyonlarda hem görülme sıklığı hem de hastalığın seyri belirgin biçimde farklılaşır. Şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon ve diğer madde kullanım bozukluğu olan bireylerde sigara kullanımı, genel topluma kıyasla çok daha yaygındır. Gebeler, ergenler ve yaşlılar ise taşıdıkları sağlık riskleri ve uygulanacak tedavi yaklaşımları bakımından ayrı bir değerlendirme gerektirir (WHO, 2024).

Geçmişte, psikiyatrik hastalığı olan bireylerin sigarayı bırakmakta zorlanacağı düşünülürdü. Oysa güncel çalışmalar, bu grupta da tedavilerin hem etkili hem de güvenli olduğunu ortaya koymuştur. Dolayısıyla ruhsal bir hastalığın varlığı, artık sigara bırakma tedavisinin önünde bir engel olarak görülmemektedir (Prochaska et al., 2017).

Şizofreni Spektrum Bozuklukları

Şizofreni spektrumunda sigara kullanımı son derece yaygındır; bu bireylerdeki prevalansın yaklaşık %64–79 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (Cather, Pacher, Cieslak, & Evins, 2017). Bu bireylerde nikotin bağımlılığı çoğunlukla daha ağır seyreder ve günlük sigara tüketimi daha yüksektir. Bu durum, kardiyovasküler ve solunumsal hastalık riskini artırarak yaşam süresini belirgin biçimde kısaltır (Dickerson et al., 2018).

Bu yüksek oranı açıklamak için öne sürülen başlıca görüş "quot yani kendi kendini tedavi etme (self-medikasyon) hipotezidir. Buna göre nikotin, dikkat ve çalışma belleği gibi bilişsel işlevler üzerinde kısa süreli bir iyileşme sağlayabilir. Ayrıca $\alpha 7$ nikotinik reseptörler üzerinden işleyen ve hem şizofreni hem de nikotin bağımlılığında ortak olan nörobiyolojik mekanizmaların da sigara tüketiminin artışında rol oynadığı düşünülmektedir (Freedman et al., 2008).

Tedavide vareniklin, nikotin replasman tedavileri, bilişsel davranışçı terapi ve motivasyonel görüşme etkili bulunmuştur. Ancak burada önemli bir klinik ayrıntı vardır: Sigaranın bırakılması, başta klopazin ve olanzapin olmak üzere bazı antipsikotiklerin metabolizmasını yavaşlatır ve bu durumda ilaç dozunun yeniden gözden geçirilmesi gerekebilir (Haslemo et al., 2006).

Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluğu olan bireylerde sigara kullanımı genel topluma göre yaklaşık iki kat daha sık görülür ve yaşam boyu kullanım oranları %50–70 düzeyine ulaşabilir. Bu kullanım; daha sık hastane yatışı, daha düşük yaşam kalitesi ve artmış intihar riskiyle ilişkilendirilmiştir (Heffner et al., 2011).

Tedavide vareniklin, bupropion ve nikotin replasman tedavileri kullanılabilir. Bununla birlikte, özellikle duygudurum

dalgalanmaları açısından hastaların yakından izlenmesi önerilir. Geniş ölçekli çalışmalar, vareniklinin psikiyatrik hastalarda ciddi yan etki riskini artırmadığını göstermiştir (Anthenelli et al., 2016).

Depresif Bozukluklar

Depresyon ile sigara kullanımı arasında çift yönlü bir ilişki söz konusudur. Bir yandan depresyon sigaraya başlamayı kolaylaştırır; diğer yandan uzun süreli sigara kullanımı depresif belirtilerin sürmesine katkıda bulunur. Depresyon öyküsü olan bireylerde bağımlılık daha ağır seyreder ve nüks oranları daha yüksektir (Luger et al., 2014).

Bu nedenle bu grupta sigara bırakma tedavisinin, depresyon tedavisiyle eş güdümlü olarak planlanması önem taşır. Bupropion, hem antidepresan etkisi hem de sigara bırakmayı destekleyici özelliğiyle bu hastalarda ek bir avantaj sunabilir. Vareniklin de güvenli ve etkili bir seçenek olarak yerini korumaktadır (Anthenelli et al., 2016).

Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete bozukluğu olan bireylerde sigara kullanımı sık görülür ve birçok hasta, nikotini kaygısını yatıştırmak için kullandığını ifade eder. Oysa bu rahatlama hissi çoğunlukla yoksunluk belirtilerinin geçici olarak hafiflemesinden kaynaklanır. Uzun vadede sigara kaygıyı azaltmaz; aksine onu sürdüren bir etken hâline gelir (Taylor et al., 2014). Nitekim sigaranın bırakılmasının ardından hem anksiyete belirtilerinde gerileme hem de yaşam kalitesinde artış gözlenmektedir (Taylor et al., 2014).

Diğer Madde Kullanım Bozuklukları

Alkol ve diğer madde kullanım bozukluklarında sigara kullanımı oldukça yaygındır; alkol bağımlısı klinik popülasyonlarda bu oranın %80'e kadar çıkabildiği bildirilmektedir (Hughes, 1995;

Kalman, Morissette, & George, 2005). Benzer şekilde opioid, kokain ve esrar kullanım bozukluklarında da yüksek sigara kullanımı görülür.

Güncel veriler, sigara bırakmanın diğer bağımlılık tedavilerini olumsuz etkilemediğini, aksine eş zamanlı tedavinin mümkün ve etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tütün kullanımı bağımsız bir tedavi hedefi olarak ele alınmalıdır.

Gebelikte Tütün Kullanımı

Gebelik döneminde sigara içilmesi, hem anneyi hem de bebeği ciddi şekilde tehdit eden bir durumdur. Annede ektopik gebelik, plasenta previa ve plasental ayrılma görülme olasılığı yükselir; özellikle plasental ayrılma riskinin sigara içen gebelerde yaklaşık iki katına çıktığı bildirilmiştir (Ananth, Savitz, & Luther, 1996; U.S. Department of Health and Human Services [HHS] , 2004). Bebek açısından bakıldığında ise sigara; anne karnında gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve ani bebek ölümü sendromu (SIDS) ile ilişkilendirilmektedir (HHS, 2004).

Bu grupta öncelikli yaklaşım davranışsal müdahalelerdir. Motivasyonel görüşme, yoğun danışmanlık ve düzenli takip bu sürecin temel yöntemleridir. Farmakolojik tedaviler ise yalnızca bireysel bir risk–yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra gündeme alınmalıdır (WHO, 2024).

Ergenlerde Tütün Kullanımı

Nikotin bağımlılığı çoğu zaman ergenlik döneminde başlar. Sigaraya erken yaşta başlamak, ilerleyen yıllarda daha ağır bir bağımlılık geliştirme riskini artırır (U.S. Surgeon General, 2012).

Bu yaş grubunda tedavinin merkezinde aile temelli yaklaşımlar, motivasyonel görüşme ve psikoeğitim yer alır. Farmakolojik tedavilerin etkinliğine ilişkin kanıtlar ise yetişkinlere kıyasla daha sınırlıdır.

Yaşlılarda Tütün Kullanımı

Yaşlı bireyler arasında, sigarayı bırakmanın "artık bir faydası olmayacağı" yönünde yaygın ama yanlış bir kanı vardır. Oysa ileri yaşta bırakmanın bile belirgin sağlık kazanımları sağladığı gösterilmiştir (Doll, Peto, Boreham, & Sutherland, 2004). Kardiyovasküler riskin azalması, solunum işlevlerinde düzelme ve yaşam süresinde uzama bu kazanımların başında gelir.

Sonuç

Özel popülasyonlarda tütün kullanım bozukluğu, hem yaygınlık hem de klinik seyir açısından kendine özgü farklılıklar gösterir. Psikiyatrik hastalığı olan bireylerde sigara kullanımı daha yaygın ve daha ağır seyrederken; gebeler, ergenler ve yaşlılar gibi gruplarda tedavi planı bireysel risklere göre şekillendirilmelidir. Güncel kanıtlar, uygun yaklaşımlar benimsendiğinde sigara bırakma tedavilerinin bu özel grupların tümünde etkili ve güvenli olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Tütün Kullanım Bozukluğunda Nüks, Uzun Dönem İzlem ve Prognoz

Giriş

Tütün kullanım bozukluğu, kronik ve yinelemeye açık bir bağımlılık tablosudur. Sigarayı bırakmaya çalışan bireylerin önemli bir kısmı, zaman içinde yeniden kullanıma döner. Bu nedenle çağdaş yaklaşımlar, tedavinin başarısını yalnızca bırakma anıyla değil, uzun süreli sürdürümle (abstinans) ölçer. Güncel bağımlılık modellerinde nüks, bir başarısızlık olarak değil, hastalığın doğal seyri içinde beklenen bir aşama olarak değerlendirilir (Koob & Volkow, 2016; Marlatt & Donovan, 2005).

Sigara bırakıldıktan sonra beyinde bağımlılıkla ilişkili değişiklikler uzun süre varlığını korur. Bu durum, aradan aylar hatta

yıllar geçse bile ařermenin ve yeniden kullanım riskinin sűrmesine yol açar (Hughes, Keely, & Naud, 2004). Dolayısıyla nűksűn ۆnlenmesi ve doęru yۆnetimi, tedavinin temel bileřenlerinden biridir.

Nűksűn Tanımı ve Klinik Ayrım

Nűks, sigara bırakıldıktan sonra dűzenli kullanımın yeniden bařlamasıdır. Klinik açıdan "kayma" (lapse) ile "nűks" (relapse) arasındaki ayrım bűyűk ۆnem tařır. Kayma, tek seferlik ya da kısa sűreli bir kullanımı ifade ederken; nűks, tekrarlayan ve kalıcı hűle gelen kullanımı tanımlar. Sűre çoęu vakada kaymadan nűkse doęru ilerledięi için, erken műdahale kritik ۆneme sahiptir (Marlatt & Donovan, 2005).

Nűksűn Epidemiyolojisi

Sigara bırakma giriřimlerinin ۆnemli bir bۆlűmű ilk yıl içinde bařarısızlıkla sonuçlanmaktadır. ۆzellikle ilk haftalar, yeniden bařlama açısından en riskli dۆnemdir. Zaman ilerledikçe risk azalsa da tamamen ortadan kalkmaz (Hughes et al., 2004).

Nėrobiyolojik ve Psikolojik Temeller

Nűksűn altında hem biyolojik hem de ۆęrenmeye dayalı sűreler yatar. Baęımlılıkla iliřkili mezolimbik ۆdűl sistemi, sigara bırakıldıktan sonra da duyarlılıęını sűrdűrűr. Bu durum, çevresel ipuçlarıyla tetiklendięinde dopamin sisteminin yeniden devreye girmesine ve ařerme hissinin belirmesine neden olabilir (Koob & Volkow, 2016).

Ayrıca sigara kullanımı yıllar içinde belirli durumlarla kořullanır. Kahve içmek, stres, sosyal ortamlar ya da alkol kullanımı gibi durumlar zamanla gűlű tetikleyicilere dۆnűřűr (Everitt & Robbins, 2016).Ek olarak, prefrontal kortekste geliřen iřlevsel

değişiklikler dürtü kontrolünü zayıflatarak karar verme süreçlerini olumsuz etkileyebilir (Goldstein & Volkow, 2011).

Risk Faktörleri

Nüks çok faktörlü bir süreçtir. En önemli risk alanları şunlardır:

Psikiyatrik hastalıklar: Depresyon, bipolar bozukluk ve anksiyete bozukluklarında nüks riski daha yüksektir.

Alkol kullanımı: Dürtü kontrolünü zayıflatarak yeniden kullanımı kolaylaştırır.

Stres: İş, ekonomik sorunlar veya yaşam olayları güçlü tetikleyicilerdir.

Sosyal çevre: Tütün bağımlısı tedavisi gören kişilerin sigara içilen ortamlarda bulunması relaps riskini artırdığını göstermiştir.(Prochaska et al., 2017; Weinberger, Mazure, Morlett, & McKee, 2013).

Nüks Önleme Modeli

Marlatt'ın nüks önleme modeli, süreci davranışsal bir döngü olarak ele alır. Yüksek riskli durumlar karşısında yeterli baş etme becerisi devreye girmediğinde önce kayma, ardından suçluluk duygusu ve yeniden kullanım gelişebilir. Modelin temel hedefi, bireyin baş etme becerilerini güçlendirmektir (Marlatt & Donovan, 2005).

Nüksü Önleme Stratejileri

Tedavide ilk adım, bireyin kendi tetikleyicilerini tanımasıdır. Hastanın hangi durumlarda sigara isteğinin arttığını fark etmesi, koruyucu bir plan geliştirilmesini kolaylaştırır.

Baş etme becerileri bu sürecin merkezinde yer alır. Fiziksel aktivite, nefes egzersizleri, dikkat dağıtma teknikleri ve sosyal

desteğin kullanımı en sık önerilen stratejilerdir. Aşırme genellikle kısa sürelidir; bu dönemlerde ortam değiştirmek, su içmek ya da kısa bir yürüyüş yapmak isteğin azalmasına yardımcı olabilir

Uzun Dönem İzlem

Sigara bırakma tedavisinde düzenli takip görüşmeleri başarıyı belirgin biçimde artırır. İzlem, hem nüksün erken fark edilmesini hem de gerekli müdahalenin zamanında yapılmasını sağlar (WHO, 2024).

Nüks Sonrası Yaklaşım

Nüks geliştiğinde, yaklaşımın suçlayıcı olmaması büyük önem taşır. Güncel anlayışa göre nüks, bir tedavi başarısızlığı değil, hastalığın doğasında yer alan bir süreçtir. Bu aşamada tetikleyiciler, bireyin duygusal durumu, tedaviye uyum ve kullanılan baş etme yöntemleri yeniden gözden geçirilmelidir. Elde edilen bilgiler, bir sonraki bırakma girişiminin daha sağlam planlanmasına katkı sağlar (Fiore et al., 2008; Hughes et al., 2004; Marlatt & Donovan, 2005).

Prognoz

Prognoz; bağımlılığın şiddeti, psikiyatrik eş tanılar, sosyal destek düzeyi ve tedaviye uyum gibi etkenlere bağlıdır. İyi prognoz; güçlü motivasyon, sağlam bir sosyal destek ağı ve tedaviye aktif katılımı ile ilişkilidir. Buna karşılık kötü prognoz; ağır bağımlılık, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar ve yoğun stresle bağlantılıdır (Prochaska et al., 2017).

Sonuç

Tütün kullanım bozukluğu, uzun süreli izlem gerektiren, yineleyici bir hastalıktır. Nüks, tedavinin başarısızlığı değil, sürecin doğal bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Bağımlılıkla ilişkili nörobiyolojik değişiklikler ve öğrenilmiş davranış kalıpları, yeniden kullanım riskini uzun süre canlı tutar. Bu nedenle tedavi yalnızca

bırakmayı değil, bırakmanın sürdürülmesini de hedeflemelidir. Düzenli izlem, psikososyal destek ve gerektiğinde farmakolojik müdahaleler, nüks riskini azaltarak uzun dönem prognozunu iyileştirir. .

Tütün Kontrol Politikaları, Gelecek Perspektifleri ve Sonuç

Giriş

Tütün kullanımı bugün yalnızca bireysel bir bağımlılık sorunu olarak görülmemekte, geniş ölçekli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Hastalık yükünün yüksekliği, sağlık sistemlerine yüklediği maliyet ve toplum düzeyindeki etkileri, tütünle mücadeleyle klinik yaklaşımların ötesine taşıyarak politika temelli müdahaleleri gerekli hâle getirmektedir (WHO, 2023).

Son elli yılda sigaranın sağlığa verdiği zararların daha açık biçimde ortaya konmasıyla birçok ülke kapsamlı tütün kontrol politikaları geliştirmiştir. Vergi düzenlemeleri, reklam kısıtlamaları, kapalı alanlara yönelik yasaklar ve sigara bırakma hizmetlerinin yaygınlaştırılması, bu sürecin en etkili araçları arasında öne çıkmaktadır (Chaloupka et al., 2012; WHO, 2023).

Psikiyatri açısından konu daha hassas bir nitelik taşır. Ruhsal hastalığı olan bireylerde sigara kullanımının yaygınlığı ve bu grupta erken ölüm riskinin yüksek oluşu, tütün kontrol politikalarında söz konusu hastaların öncelikli bir grup olarak ele alınmasını gerektirmektedir (Prochaska et al., 2017).

Tütün Kontrolünün Tarihsel Gelişimi

Modern anlamda tütün kontrol politikalarının miladı, çoğunlukla 1964 yılında yayımlanan ABD Genel Cerrahı (Surgeon General) Raporu olarak kabul edilir. O dönemin Genel Cerrahı Luther Terry tarafından kamuoyuna duyurulan bu rapor, sigara kullanımı ile akciğer kanseri arasındaki nedensel bağı resmî ve

bilimsel bir otoriteyle ortaya koyarak hem bilim hem de kamu politikası açısından bir dönüm noktası yaratmıştır (U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1964). Bununla birlikte, raporun bu ilişkiyi sıfırdan keşfettiğini söylemek doğru olmaz; asıl önemi, o güne dek yıllardır süregelen tartışmayı devlet otoritesiyle sonlandırması ve toplumsal bir harekete dönüştürmesidir.

İzleyen on yıllarda pek çok ülke, reklam yasakları, sigara paketlerinde sağlık uyarıları, vergi artışları ve kapalı alanlarda sigara içme yasakları gibi düzenlemeleri yürürlüğe koydu. Bu politikaların hayata geçmesiyle birlikte sigara kullanım oranlarında belirgin gerilemeler gözlemlendi (WHO, 2023).

WHO Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi

Tütün kontrolündeki en kapsamlı uluslararası girişim, Dünya Sağlık Örgütü öncülüğünde hazırlanan Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi'dir (FCTC). 2003'te kabul edilen ve 27 Şubat 2005'te yürürlüğe giren sözleşme, WHO himayesinde müzakere edilen ilk halk sağlığı antlaşmasıdır ve tütün tüketimi ile pasif dumana maruziyeti azaltmayı amaçlar. Taraf devletlere reklam ve sponsorluğun kısıtlanması, vergilendirmenin caydırıcı biçimde güçlendirilmesi, dumansız ortamların yaygınlaştırılması, kaçak ticaretle mücadele ve bırakma hizmetlerinin geliştirilmesi gibi somut yükümlülükler getirir (WHO, 2003).

MPOWER Stratejisi ve Türkiye'nin Yaklaşımı

Dünya Sağlık Örgütü, Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi'ndeki yükümlülüklerin uygulanmasını kolaylaştırmak için 2008'de MPOWER politika paketini tanıttı. Adını altı önlemin baş harflerinden alan paket; tütün kullanımının izlenmesini, dumandan korunmayı, bırakma desteğini, zararlar konusunda uyarıyı, reklam yasaklarını ve vergi artışlarını kapsar (WHO, 2008). Türkiye, bu önlemlerin tamamını en üst düzeyde uygulayan ilk ülke

olarak küresel bir referans konumuna yükselmiştir. Kapalı alan yasağı, paket uyarıları ve vergi artışları sayesinde sigara oranlarında düşüşler gözlene de, literatürde bu düşüşün kalıcı olmadığına dair bulgular da yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı [SB], t.y.) .

Psikiyatri Alanında Tütün Kontrolü

Geçmişte psikiyatri kliniklerinde sigara kullanımı çoğu zaman göz ardı edilen hatta kimi zaman tolere edilen bir durumdur. Günümüzde ise bu yaklaşım önemli ölçüde değişmiştir.

Artık psikiyatri pratiğinde tütün kullanımı rutin olarak sorgulanmakta, hastalara bırakma danışmanlığı sunulmakta ve gerektiğinde farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır. Ayrıca dumansız klinik ortamların oluşturulması standart uygulamalar arasına girmiştir (Prochaska et al., 2017).

Bu değişimin temel nedeni, psikiyatrik hastalarda erken ölümün en önemli ve önlenabilir nedenlerinden birinin sigara kullanımı olduğunun net biçimde ortaya konmasıdır.

Genel Değerlendirme ve Sonuç

Tütün kullanım bozukluğu, kronik ve çok etkenli bir bağımlılıktır; biyolojik yatkınlık kadar psikolojik ve toplumsal etkenler de tablonun şekillenmesinde rol oynar. Son yıllarda bu alandaki bilimsel birikim genişlemiş, tütün kontrolüne yönelik politikalar güçlenmiş olsa da sigara hâlâ dünya çapında önlenabilir ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir.

Güncel araştırmalar, bağımlılık tedavisinde motivasyonel görüşme, bilişsel davranışçı terapi, nikotin replasman tedavileri ve çeşitli farmakolojik ajanların işe yaradığını ortaya koyuyor. Ancak bireysel tedavi tek başına yeterli değil; ülkelerin yürüttüğü kararlı tütün kontrol politikaları, hem yeni kullanıcıların ortaya çıkmasını engellemek hem de bırakma hizmetlerinin kalıcılığını sağlamak bakımından belirleyici oluyor.

Kısacası tütünle mücadele hem tıbbi boyutu hem de halk sağlığı boyutuyla birlikte ele alınması gereken bir alan olmayı sürdürüyor.

Kaynakça

American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>

Ananth, C. V., Savitz, D. A., & Luther, E. R. (1996). Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 144(9), 881–889. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009022>

Anthenelli, R. M., Benowitz, N. L., West, R., Aubin, H. J., McRae, T., Lawrence, D., Ascher, J., & Russ, C. (2016). Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders:

A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*, 387(10037), 2507–2520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)

Bandura, A. (1997). Self-efficacy: The exercise of control. Freeman.

Barua, R. S., Rigotti, N. A., Benowitz, N. L., Cummings, K. M., Jazayeri, M. A., Morris, P. B., Ratchford, E. V., Sarna, L., Stecker, E. C., & Wiggins, B. S. (2018). 2018 ACC expert consensus decision pathway on tobacco cessation treatment: A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(25), 3332–3365. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.027>

Beck, A. T., Wright, F. D., Newman, C. F., & Liese, B. S. (1993). Cognitive therapy of substance abuse. Guilford Press.

Benowitz, N. L. (2010). Nicotine addiction. *The New England Journal of Medicine*, 362(24), 2295–2303. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809890>

Benowitz, N. L., Hukkanen, J., & Jacob, P., III. (2009). Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. In J. E. Henningfield, E. D. London, & S. Pogun (Eds.), *Handbook of experimental pharmacology* (Vol. 192, pp. 29–60). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5_2

Benowitz, N. L., Pipe, A., West, R., Hays, J. T., Tonstad, S., McRae, T., Lawrence, D., St Aubin, L., & Anthenelli, R. M. (2018). Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 178(5), 622–631. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0397>

Blackburn, S. T. (2014). *Maternal, fetal, & neonatal physiology* (4th ed.). Elsevier Health Sciences. Cahill, K., Lindson-Hawley, N., Thomas, K. H., Fanshawe, T. R., & Lancaster, T. (2016). Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(5), Article CD006103. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>

Cather, C., Pachas, G. N., Cieslak, K. M., & Evins, A. E. (2017). Achieving smoking cessation in individuals with schizophrenia: Special considerations. *CNS Drugs*, 31(6), 471–481. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0438-8>

Centers for Disease Control and Prevention. (2025). Health effects of cigarettes: Reproductive health. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/tobacco/about/cigarettes-and-reproductive-health.html>

Chaloupka, F. J., Straif, K., & Leon, M. E. (2012). Effectiveness of tax and price policies in tobacco control. *Tobacco Control*, 20(3), 235–238. <https://doi.org/10.1136/tc.2010.039982>

Cornuz, J., Zwahlen, S., Jungi, W. F., Osterwalder, J., Klingler, K., van Melle, G.,

Bangala, Y., Guessous, I., Müller, P., & Willers, J. (2008). A vaccine against

nicotine for smoking cessation: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 3(6),

Article e2547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002547>

Di Chiara, G. (2000). Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to

addiction. *European Journal of Pharmacology*, 393(1–3), 295–314.

[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00122-9)

Dickerson, F., Schroeder, J., Katsafanas, E., Khushalani, S., Origoni, A., Savage, C.,

Schweinfurth, L., Stallings, C., & Yolken, R. (2018). Cigarette smoking by

patients with serious mental illness. *Psychiatric Services*, 69(2), 147–153.

<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700118>

Doll, R., & Hill, A. B. (1954). The mortality of doctors in relation to their smoking habits.

British Medical Journal, 1(4877), 1451–1455.

<https://doi.org/10.1136/bmj.1.4877.1451>

Doll, R., Peto, R., Boreham, J., & Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking:

50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 328, Article 1519.

<https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>

Evins, A. E., Cather, C., Pratt, S. A., Pachas, G. N., Hoepfner, S. S., Goff, D. C.,

Achtyes, E. D., Ayer, D., & Schoenfeld, D. A. (2014). Maintenance treatment with

varenicline for smoking cessation in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA*,

311(2), 145–154. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.285113>

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2016). Drug addiction: Updating actions to habits to

compulsions. *Annual Review of Psychology*, 67, 23–50.

<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>

Fiore, M. C., Jaén, C. R., Baker, T. B., Bailey, W. C., Benowitz, N. L., Curry, S. J.,

Dorfman, S. F., Froelicher, E. S., Goldstein, M. G., Heaton, C. G., Henderson, P.

N., Heyman, R. B., Koh, H. K., Kottke, T. E., Lando, H. A., Mecklenburg, R. E.,

Mermelstein, R. J., Mullen, P. D., Orleans, C. T., ... Wewers, M. E. (2008).

Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline.

U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

<https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/index.html>

Freedman, R., Olincy, A., Buchanan, R. W., Harris, J. G., Gold, J. M., Johnson, L.,

Allensworth, D., Guzman-Bonilla, A., Clement, B., Ball, M. P., Kutnick, J.,

Pender, V., Martin, L. F., Stevens, K. E., Wagner, B. D., Zerbe, G. O., Soti, F., &

Kem, W. R. (2008). Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia.

American Journal of Psychiatry, 165(8), 1040–1047.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07071135>

Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in

addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 652–669.

<https://doi.org/10.1038/nrn3119>

Goodchild, M., Nargis, N., & Tursan d’Espaignet, E. (2018). Global economic cost of

smoking-attributable diseases. *Tobacco Control*, 27(1), 58–64.

<https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053305>

Govind, A. P., Vezina, P., & Green, W. N. (2009). Nicotine-induced upregulation of

nicotinic receptors: Underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction.

Biochemical Pharmacology, 78(7), 756–765.

<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.06.011>

Hajizadeh, A., Howes, S., Theodoulou, A., Klemperer, E., Hartmann-Boyce, J.,

Livingstone-Banks, J., & Lindson, N. (2023). Antidepressants for smoking

cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(5), Article

CD000031.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub6>

Hartmann-Boyce, J., Chepkin, S. C., Ye, W., Bullen, C., & Lancaster, T. (2018). Nicotine

replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database

of Systematic Reviews, 2018(5), Article CD000146.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5>

Hartmann-Boyce, J., McRobbie, H., Butler, A. R., Lindson, N., Bullen, C., Begh, R.,

Theodoulou, A., Notley, C., Rigotti, N. A., Turner, T., & Hajek, P. (2022).

Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic

Reviews, 2022(11), Article CD010216.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub6>

Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A.,

Compton, W. M., Crowley, T., Ling, W., Petry, N. M., Schuckit, M., & Grant, B. F.

(2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: Recommendations and

rationale. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834–851.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>

Haslemo, T., Eikeseth, P. H., Tanum, L., Molden, E., & Refsum, H. (2006). The effect of

variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine.

European Journal of Clinical Pharmacology, 62(12), 1049–1055.

<https://doi.org/10.1007/s00228-006-0209-9>

Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerström, K. O. (1991). The

Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström

Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, 86(9), 1119–1127.

<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>

Heffner, J. L., Strawn, J. R., DelBello, M. P., Strakowski, S. M., & Anthenelli, R. M.

(2011). The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder. *Bipolar*

Disorders, 13(5–6), 439–453. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00943.x>

Hughes, J. R. (1995). Clinical implications of the association between smoking and

alcoholism. In J. B. Fertig & J. P. Allen (Eds.), *Alcohol and tobacco: From basic science*

to clinical practice (NIH Publication No. 95-3931, pp. 171–185). U.S. Department of

Health and Human Service

Hughes, J. R. (2007). Effects of abstinence from tobacco: Valid symptoms and time

course. *Nicotine & Tobacco Research*, 9(3), 315–327.

<https://doi.org/10.1080/14622200701188919>

Hughes, J. R., Keely, J., & Naud, S. (2004). Shape of the relapse curve and long-term

abstinence among untreated smokers. *Addiction*, 99(1), 29–38.

<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00540.x>

Janes, A. C., Pizzagalli, D. A., Richardt, S., Frederick, B. de B., Holmes, A. J., Sousa,

J., Fava, M., Evins, A. E., & Kaufman, M. J. (2010). Neural substrates of

attentional bias for smoking-related cues: An fMRI study.

Neuropsychopharmacology, 35(12), 2339–2345.

<https://doi.org/10.1038/npp.2010.103>

Jorenby, D. E., Leischow, S. J., Nides, M. A., Rennard, S. I., Johnston, J. A., Hughes,

A. R., Smith, S. S., Muramoto, M. L., Daughton, D. M., Doan, K., Fiore, M. C., &

Baker, T. B. (1999). A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine

patch, or both for smoking cessation. *The New England Journal of Medicine*,

340(9), 685–691.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400903>

Kalman, D., Morissette, S. B., & George, T. P. (2005). Co-morbidity of smoking in

patients with psychiatric and substance use disorders. *The American Journal on*

Addictions, 14(2), 106–123.

<https://doi.org/10.1080/10550490590924728>

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry

analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. <https://doi.org/10.1016/S2215->

0366(16)00104-8

Lancaster, T., & Stead, L. F. (2017). Individual behavioural counselling for smoking

cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(3), Article

CD001292.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001292.pub3>

Lerman, C., Schnoll, R. A., Hawk, L. W., Cinciripini, P., George, T. P., Wileyto, E. P.,

Swan, G. E., Benowitz, N. L., & Tyndale, R. F. (2015). Use of the nicotine

metabolite ratio as a biomarker of response to nicotine replacement therapy and

varenicline. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(2), 131–138.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70294-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70294-2)

Lerman, C., Tyndale, R., Patterson, F., Wileyto, E. P., Shields, P. G., Pinto, A., &

Benowitz, N. L. (2006). Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal

nicotine for smoking cessation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(6),

600–608. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.02.006>

Lindson-Hawley, N., Thompson, T. P., & Begh, R. (2015). Motivational interviewing for

smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(3), Article

CD006936.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006936.pub3>

Liu, M., Jiang, Y., Wedow, R., Li, Y., Brazel, D. M., Chen, F., Datta, G., Davila-

Velderrain, J., McGuire, D., Tian, C., Zhan, X., Choquet, H.,
Docherty, A. R.,

Faul, J. D., Foerster, J. R., Fritsche, L. G., Gabrielsen, M. E.,
Gordon, S. D.,

Haessler, J., ... Vrieze, S. (2019). Association studies of up
to 1.2 million

individuals yield new insights into the genetic etiology of
tobacco and alcohol

use. *Nature Genetics*, 51(2), 237–244.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0307->

5

Luger, T. M., Suls, J., & Vander Weg, M. W. (2014).
How robust is the association

between smoking and depression? A meta-analysis using
linear mixed-effects

models. *Addictive Behaviors*, 39(10), 1418–1429.

<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.05.011>

Marlatt, G. A., & Donovan, D. M. (Eds.). (2005).
Relapse prevention: Maintenance

strategies in the treatment of addictive behaviors (2nd ed.).
Guilford Press.

Matkin, W., Ordóñez-Mena, J. M., & Hartmann-Boyce,
J. (2019). Telephone counselling

for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic
Reviews*, 2019(5),

Article CD002850.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002850.pub4>

McKee, S. A., & Weinberger, A. H. (2013). How can we use our knowledge of

alcohol–tobacco interactions to reduce alcohol use? *Annual Review of Clinical*

Psychology, 9, 649–674. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185549>

Miller, W. R., & Rollnick, S. (2013). *Motivational interviewing: Helping people change*

(3rd ed.). Guilford Press.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2018). *Public health*

consequences of e-cigarettes. The National Academies Press.

<https://doi.org/10.17226/24952>

Picciotto, M. R., & Mineur, Y. S. (2014). *Molecules and circuits involved in nicotine*

addiction: The many faces of smoking. *Neuropharmacology*, 76(Pt B), 545–553.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.028>

Prochaska, J. J., Das, S., & Young-Wolff, K. C. (2017). *Smoking, mental illness, and*

public health. *Annual Review of Public Health*, 38, 165–185.

<https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044618>

Prochaska, J. J., Delucchi, K., & Hall, S. M. (2004). *A meta-analysis of smoking*

cessation interventions with individuals in substance abuse treatment or

recovery. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(6), 1144–1156.

<https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.6.1144>

Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1983). Stages and processes of self-change of

smoking: Toward an integrative model of change. *Journal of Consulting and*

Clinical Psychology, 51(3), 390–395.
<https://doi.org/10.1037/0022-006X.51.3.390>

Stead, L. F., Carroll, A. J., & Lancaster, T. (2017). Group behaviour therapy

programmes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,

2017(3), Article CD001007.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001007.pub3>

Taylor, G., McNeill, A., Girling, A., Farley, A., Lindson-Hawley, N., & Aveyard, P. (2014).

Change in mental health after smoking cessation: Systematic review and meta-

analysis. *BMJ*, 348, Article g1151.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g1151>

T.C. Sağlık Bakanlığı. (t.y.). Ülkemizdeki tütün kontrol çalışmaları. Erişim tarihi: 16

Haziran 2026, [https://havanikoru.saglik.gov.tr/tuetuen-](https://havanikoru.saglik.gov.tr/tuetuen-hakkinda/uelkemizdeki-)

[tuetuen-kontrol-calismalari.html](https://havanikoru.saglik.gov.tr/tuetuen-hakkinda/uelkemizdeki-tuetuen-kontrol-calismalari.html)

U.S. Department of Health, Education, and Welfare. (1964).
Smoking and health:

Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of
the Public Health

Service. U.S. Government Printing Office.

<https://profiles.nlm.nih.gov/spotlight/nn/feature/smoking>

U.S. Department of Health and Human Services. (2004). The
health consequences of

smoking: A report of the Surgeon General. Centers for
Disease Control and

Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention
and Health

Promotion, Office on Smoking and Health.

U.S. Public Health Service, Office of the Surgeon General.
(2012). Preventing tobacco

use among youth and young adults: A report of the Surgeon
General. U.S.

Government Printing Office.

Vinci, C. (2020). Cognitive behavioral and mindfulness-
based interventions for smoking

cessation: A review of the recent literature. *Current Oncology
Reports*, 22(6),

Article 58. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00915-w>

De Santi, O., Orellana, M., Di Niro, C. A., & Greco, V.
(2024). Evaluation of the

effectiveness of cytisine for the treatment of smoking
cessation: A systematic

review and meta-analysis. *Addiction*, 119(4), 649–663.

<https://doi.org/10.1111/add.16399>

World Health Organization. (2003). WHO framework convention on tobacco control.

<https://iris.who.int/handle/10665/42811>

World Health Organization. (2008). WHO report on the global tobacco epidemic, 2008:

The MPOWER package. Geneva: World Health Organization. (ISBN 978-92-4-

159628-2). <https://iris.who.int/handle/10665/43818>

World Health Organization. (2023). WHO report on the global tobacco epidemic 2023:

Protect people from tobacco smoke.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240077164>

World Health Organization. (2024). WHO clinical treatment guideline for tobacco

cessation in adults.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240096431>

ESRAR VE SENTETİK KANNABİNOİD KULLANIM BOZUKLUĞU

DUYGU ÖZCAN ÖNEL¹

Giriş

Tarihsel olarak ilk ampirik kullanım izlerine 5000 yıl önce modern Romanya'da rastlanan, medikal alandaki en erken doğrudan kanıtları ise MS 400 yılına tarihlenen kannabinoidler; esrarın klinik ve terapötik etkilerinden sorumlu ana aktif bileşenleridir. Bu maddeler, başta *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* ve *Cannabis ruderalis* olmak üzere ilgili bitki ailesinden elde edilir. Esrarın bu zengin farmakolojik yapısı, kannabinoidlerin yanı sıra flavonoidler ve terpenoidler gibi 400'den fazla kimyasal bileşiği bünyesinde barındırır (Zias et al., 1993; Bridgeman & Abazia, 2017). Bu maddeler kökenlerine göre üç temel grupta sınıflandırılır: Vücudun kendi ürettiği endokannabinoidler, bitkisel kaynaklı fitokannabinoidler ve laboratuvarla yapay olarak geliştirilen sentetik kannabinoidler. Doğal (fitokannabinoid) formlar arasında literatürde en çok öne çıkan iki bileşik bulunmaktadır: Bitkinin psikoaktif özelliklerinden sorumlu olan Δ -9-tetrahidrokannabinol

¹ Uzman Dr., Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri
Orcid: 0000-0002-3365-2350

(THC) ve tedavi edici (terapötik) potansiyeliyle bilinen kannabidiol (CBD) (Patel et al., 2026).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 2018 Tarım Yasası yasal bir sınır belirlemiş; kuru ağırlığı üzerinden %0,3 veya daha az Δ -9-tetrahidrokannabinol (THC) barındıran *Cannabis* türlerini "kenevir" olarak tanımlayarak çoğunlukla ticari ve endüstriyel kullanıma açmıştır. Günümüzde bitkinin bütün hali hazırda herhangi bir tıbbi endikasyon için resmi onay almış değildir; ancak FDA tarafından onaylanmış esrar analogları mevcuttur. Kannabidiol (CBD), dronabinol ve nabilone bu onaylı analogların başında gelmektedir (Eichhorn Bilodeau et al., 2019; Patel et al., 2026).

Klinik kullanımda Kannabidiol (CBD) oral çözeltisi; 1 yaş ve üzerindeki hastalarda Lennox-Gastaut sendromu, Dravet sendromu ile tübero-skleroz kompleksi gibi dirençli ve şiddetli epilepsi türlerine bağlı nöbetlerin kontrolünde endikedir (Auvin et al., 2021; Schubert-Bast & Strzelczyk, 2021; Strickland et al., 2021). Bir diğer analog olan dronabinol, yetişkin immün yetmezlik sendromu (AIDS) olgularında görülen kilo kaybına bağlı anoreksiyanın yanı sıra, kanser kemoterapisine eşlik eden bulantı ve kusmanın tedavisinde klinik onay almıştır (Badowski & Yanful, 2018). Standart tedavilere dirençli kemoterapi kaynaklı bu bulantı ve kusma semptomlarının yönetiminde ise bir diğer ajan olan nabilone devreye girmektedir (Hesketh et al., 2020).

Esrarın merkezî sinir sistemi üzerindeki psikoaktif etkileri, primer olarak Δ -9-tetrahidrokannabinolün (THC) kannabinoid reseptör alt tipi 1 (CB1) üzerinde gösterdiği agonist faaliyetle ilişkilidir. Bitkinin diğer temel ve biyoaktif bileşeni olan kannabidiol (CBD) ise psikoaktif bir özellik taşımamaktadır. CBD; serotonerjik sinyal yolları ve düşük afiniteli kannabinoid reseptör etkileşimleri gibi farklı mekanizmalar üzerinden THC'nin yarattığı etkileri modüle etme kapasitesine sahiptir; ancak bu klinik yanıtlar doğrudan

kullanılan doza ve formülasyonuna göre değişiklik göstermektedir (Le Foll et al., 2024). Vücuttaki kannabinoid reseptörlerinden CB1, merkezî sinir sisteminin özellikle kortikal, limbik ve striatal alanlarında yoğun bir morfolojik kümelenme sergiler. Buna karşın CB2 reseptörleri, primer olarak immün sistem hücreleri üzerinde lokalize olmuştur. CB2 reseptörlerinin merkezî sinir sistemindeki (MSS) bazal ekspresyonu normal koşullarda oldukça düşük seyretse de, nöroinflamasyon gibi durumlarda bu reseptörler yukarı regüle edilerek ekspresyon düzeylerinde belirgin bir artış yaşanabilir (Le Foll et al., 2024; Martinez Ramirez et al., 2023).

Tamamen laboratuvar ortamında kimyasal sentez yoluyla üretilen sentetik kannabinoidler (SK), esrarın ana psikoaktif bileşeni olan Δ -9-tetrahidrokannabinolün reseptör düzeyindeki farmakolojik etkilerini taklit eder. Ancak aralarındaki en temel fark, Δ -9-THC'nin kannabinoid CB1 ve CB2 reseptörlerinde kısmi bir agonist olarak işlev görmesine karşılık, SK'lerin bu reseptör yapılarına yüksek afiniteyle bağlanan birer tam agonist olmalarıdır (De Luca et al., 2016). Klinik açıdan kritik bir öneme sahip olan bu fonksiyonel fark nedeniyle SK'ler, Δ -9-THC'ye kıyasla 2 ila 100 kat daha yüksek bir potansiyele sahiptir; bu da çok daha ağır fizyolojik ve psikoaktif klinik tabloların ortaya çıkmasına yol açar (Castaneto et al., 2014).

Doğal esrarda bulunan THC'nin farmakolojik etkileri, kannabidiol (CBD) ve kannabivarin (CBDV) gibi fitokannabinoidlerin modüle edici etkileriyle dengelenirken; SK formülasyonlarında bu tür mekanizmalar yer almamaktadır. Üstelik kimi SK bileşiklerinin, kannabinoid mekanizmaları dışında kalan 5-hidroksitriptamin (5-HT), nikotinik asetilkolin, glisin ve iyonotropik glutamat (NMDA) gibi farklı reseptör sistemleriyle de etkileşime girdiği bilinmektedir. Bu bağlamda, özellikle indol türevi kimyasal yapılar barındıran SK'ler, serotonin (5-HT) ile sergiledikleri yapısal benzerlik neticesinde 5-HT reseptör aktivasyonuna yol açarak klinik tabloda serotonin sendromu riskini belirgin şekilde

tetikleyebilmektedir. Toksisiteyi artıran bir diğer güncel unsur ise SK florlanması eğilimidir; bu modifikasyon molekülün lipofilik özelliğini güçlendirerek kan-beyin bariyerini daha kolay aşmasına ve böylece genel toksik etki potansiyelinin yükselmesine zemin hazırlamaktadır (Antoniou & Juurlink, 2014; Papanti et al., 2013; Zangani et al., 2020).

Toz formunda sentezlenen SK ham maddesi, aseton benzeri çözücüler vasıtasıyla sıvılaştırılarak başta ada çayı, damiana, yavşan otu, kekik, tütün, kına, hint kınası ve kimyon olmak üzere farklı bitkisel matrislerin üzerine spreyleme tekniğiyle emdirilir. Bu bitkisel taşıyıcıların yanı sıra, kâğıt gibi inert yüzeylerin ya da ek toksikolojik riskler barındıran farklı materyallerin de taşıyıcı olarak kullanılabildiği bildirilmektedir (TUBİM, 2025). Bu üretim çeşitliliğine ek olarak adli ve klinik takibi zorlaştıran en kritik unsur, geleneksel idrar tarama testlerinin esrarın aksine belirli SK varyantlarını saptamada yetersiz kalmasıdır; bu analitik kısıtlılık, özellikle yasal veya kurumsal denetim altında olan popülasyonlarda SK kullanım eğilimini artıran majör bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (Stogner et al., 2024).

Esrar Kullanım Bozukluğu

Epidemiyoloji

Dünya genelinde psikoaktif madde kullanımına ilişkin veriler incelendiğinde esrar; kafein, alkol ve tütünün ardından en sık kullanılan dördüncü madde olarak öne çıkmaktadır (Connor et al., 2021). Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC, 2025) verilerine göre, son on yıllık periyotta küresel esrar kullanıcısı popülasyonunda %34'lük bir artış gerçekleşmiş ve 2023 yılı itibarıyla dünya genelinde 15-64 yaş grubundaki nüfusun %4,6'sını oluşturan yaklaşık 244 milyon kişinin esrar kullandığı tahmin edilmektedir.

ABD'deki veriler bu eğilimi destekler niteliktedir. 2024 yılı Ulusal Uyuşturucu Kullanımı ve Sağlık Araştırması (NSDUH) raporuna göre esrar, 64,2 milyon kullanıcıyla ülkedeki en yaygın yasadışı madde konumundadır. 12 yaş ve üzeri bireylerde kullanım oranı 2021-2024 yılları arasında %19,0'dan %22,3'e yükselmiş; 26 yaş üstü yetişkinlerde ise aynı dönemde %17,3'ten %21,7'ye çıkmıştır. Kullanım bozukluğu açısından ergenlerin %4,7'si ile genç yetişkinlerin %15,8'i 2024 yılında bu tanıyı karşılamıştır. Tüketim yöntemi bakımından sigara içme başlıca tercih olmayı sürdürmekle birlikte, kullanıcıların yaklaşık yarısı esrarı yiyecek veya içecek biçiminde tükettiğini bildirmiş; buharlaştırma yöntemi üçüncü sıraya yerleşmiştir (Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMHSA], 2025). 50 yaş ve üzeri yetişkinlerde kullanımın 2015'ten bu yana iki katından fazla arttığı bildirilmekte olup bu durum; intoksikasyon, düşme riski ve ilaç etkileşimleri açısından önemli klinik kaygılar doğurmaktadır (Choi et al., 2022). Gebelik döneminde esrar kullanım oranlarının 2002 yılındaki %1,3 düzeyinden 2018 yılında yaklaşık %7'ye ulaştığı bildirilmektedir. THC'nin plasental bariyeri aşarak fetüse geçmesi ve anne sütünde yüksek düzeylerde birikmesi nedeniyle Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Koleji (ACOG) ile Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), gebelik ve emzirme süreçlerinde esrar kullanımından kaçınılmasını önermektedir (Wymore et al., 2021; Young-Wolff et al., 2024).

Türkiye'de madde bağımlılığı epidemiyolojisine yönelik araştırmalar ağırlıklı olarak genç nüfus üzerinde yoğunlaşmakta; genel nüfusu kapsayan çalışmalar ise oldukça sınırlı kalmaktadır. 1.720 öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada yaşam boyu esrar kullanım sıklığı %5,9 olarak saptanmıştır (İlhan et al., 2009). Genel nüfusu hedefleyen daha kapsamlı bir araştırmada ise yaşam boyu kullanım oranı %5,3 olarak bulunmuş ve esrarın en yaygın yasadışı madde olduğu belirlenmiştir (Ünübol & Hızlı Sayar, 2021). Bu oran, 2011 yılında bildirilen %0,7 (Kotan et al., 2019) ve

2018 TUBİM raporundaki %2,7 değerleriyle kıyaslandığında belirgin bir artışa işaret etmektedir (TUBİM, 2018). Aynı çalışmada yaşam boyu sentetik kannabinoid kullanım oranı %0,98 olarak tespit edilmiş; esrar kullanımının genç yetişkinler, erkekler, bekâr bireyler ve kentli üniversite mezunları arasında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ünüböl & Hızlı Sayar, 2021).

Son yıllarda pek çok ülke tıbbi amaç dışı esrar kullanımını yasal zemine oturtmuştur. 2021'den itibaren Almanya, Lüksemburg, Malta, Hollanda, İsviçre, Güney Afrika ve Tayland bu yönde adımlar atmış; Ocak 2024 itibarıyla Kanada, Uruguay ve ABD'nin 27 eyaletinde esrarın üretimi ve satışı yasal olarak serbest bırakılmıştır (UNODC, 2024). Bu yasal dönüşüm beraberinde ciddi halk sağlığı kaygılarını getirmiştir. Tıbbi amaç dışı kullanımın yasal olduğu Kuzey Amerika'da günlük kullanımdan kaynaklanan zararların arttığı, yüksek THC içerikli ürünlerin çeşitlendiği ve esrar kullanımına bağlı hastane yatışlarında yükseliş yaşandığı gözlemlenmektedir. Psikiyatrik bozukluklar, intihar düşünceleri ve girişimleriyle düzenli esrar kullanımı arasındaki ilişkinin de güçlendiği bildirilmektedir (UNODC, 2024; TUBİM, 2025). Yasallaştırmanın gerçekleştiği bölgelerde yürütülen bazı çalışmalar, kullanım oranları ve kullanım bozukluğunun daha yüksek seyrettiğini; genç yetişkinler ile eşlik eden psikiyatrik bozukluğu olan bireylerin bu süreçten orantısız biçimde etkilendiğini ortaya koymaktadır (Hasin et al., 2023). Türkiye'de ise küresel dönüşüme paralel olarak 2023 yılında kontrollü kenevir yetiştiriciliğine izin veren yasal düzenlemeler hayata geçirilmiş; uyuşturucuyla mücadele mekanizmaları eş zamanlı olarak güçlendirilmiştir (TUBİM, 2025).

Farmakoloji ve Nörobiyoloji

Kannabinoidlerin Farmakodinamik Profili ve Nöroadaptif Süreçler

Esrar kullanım bozukluğunun (CUD) bazı klinik özelliklerinin, THC'ye tekrarlayan maruziyetin tetiklediği nöroadaptif süreçlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. THC, başlıca kannabinoid tip-1 (CB1) ve tip-2 (CB2) reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Kronik kullanım sürecinde en tutarlı biçimde gözlemlenen bulgulardan biri, preklinik modellerde CB1 reseptörlerinde gelişen duyarsızlaşmadır. Bu duyarsızlaşmanın esrara karşı tolerans gelişimiyle ve yoksunluk belirtilerinin şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmektedir. CB1 reseptör sinyallemedeki bu azalmanın iştah, hafıza, öğrenme, duygudurum, ağrı algısı ve uyku gibi temel fizyolojik ve davranışsal işlevleri olumsuz etkilediği bilinmektedir (Connor et al., 2022).

Ergenlik, endokannabinoid sistemin nöronal budanma ve miyelinizasyon üzerindeki düzenleyici etkisinin en yoğun biçimde hissedildiği gelişimsel bir dönemdir. Esrara bu kritik evrede başlanması, söz konusu nörobiyolojik süreçleri kesintiye uğratarak prefrontal-striatal devre bütünlüğünü kalıcı olarak bozabilmektedir. Nitekim erken yaşta başlayan kullanımın ilerleyen dönemlerde duygudurum bozuklukları, bilişsel güçlükler ve madde kullanım bozukluklarına zemin hazırladığı gösterilmektedir (Lichenstein et al., 2022; Albaugh et al., 2021). Bu nörogelişimsel kırılganlığın bir boyutunu da medial prefrontal korteksteki GABAerjik işlev gerilemeleri oluşturmaktadır; ergenlik dönemindeki THC maruziyetinin ardından saptanan bu bulgunun şizofreni nöropsikopatolojisiyle örtüştüğü vurgulanmaktadır (Renard et al., 2017).

THC'nin geçiş maddesi işlevi görüp görmediği, yani opiyatlar veya psikostimülanlar gibi diğer maddelere yönelimi artırıp artırmadığı

tartışmalı olmaya devam etmektedir. CB1 reseptörlerinin amigdala, prefrontal korteks, nükleus akumbens ve ventral tegmental alan gibi ödül, bağımlılık ve yürütücü işlevlerle doğrudan ilişkili beyin bölgelerinde yoğun biçimde yer alması, özellikle ergenlik dönemindeki THC maruziyetinin bağımlılığa ilişkin nörobiyolojik süreçleri etkileyebileceğine işaret etmektedir (Renard et al., 2017; Parsons & Hurd, 2015). Hayvan modellerinden elde edilen deneysel kanıtlar bu görüşü destekler niteliktedir; ergenlik döneminde THC'ye maruz kalan hayvanlarda dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerde kalıcı değişiklikler gözlemlenmiş, bu değişikliklerin ödül işleme ve dürtü kontrolünü sekteye uğrattığı gösterilmiştir (Renard et al., 2017; Rubino et al., 2015; Pickel et al., 2020). Bu bulgular, THC'nin geçiş maddesi potansiyeline ilişkin kesin bir yargıya varılamamış olsa da ödül devrelerindeki nörobiyolojik değişiklikler açısından klinik dikkat gerektirdiğine işaret etmektedir.

Kannabinoidlerin Farmakokinetik Profili

Kannabinoidlerin farmakokinetik özellikleri uygulama yoluna göre belirgin farklılıklar göstermektedir. İnhalasyon yoluyla kullanımda plazma doruk konsantrasyonlarına 15-30 dakika içinde ulaşılmakta ve etkiler 2-3 saat içinde azalmaktadır. Oral alımda ise psikotropik etkiler 30-90 dakika içinde başlamakta, 2-3 saat sonra en yüksek düzeye ulaşmakta ve doza bağlı olarak 4-12 saat sürmektedir. Oral yolda gözlemlenen bu gecikmeli etki başlangıcı, ilk geçiş metabolizmasından kaynaklanmakta ve istem dışı doz aşımı açısından klinik bir risk oluşturmaktadır (Grotenhermen, 2003).

Yüksek lipofilisite nedeniyle THC plazma proteinlerine yaklaşık %97 oranında bağlanmakta; beyin, karaciğer ve yağ dokusuna hızla dağılmaktadır. Bileşiğin metabolizması başlıca hepatik CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri aracılığıyla gerçekleşmekte; bu süreçte aktif metabolit olan 11-OH-THC ve inaktif metabolit olan

THC-COOH oluşmaktadır. Yüksek yağ dokusu afinitesi ve enterohepatik sirkülasyon, terminal yarı ömrü uzatmakta; metabolitler vücutta haftalarca saptanabilir düzeyde kalmaktadır (Chayasirisobhon, 2020; Yabut et al., 2024).

Klinik zellikler

Akut İntoksikasyon Bulguları

Esrar intoksikasyonunun klinik görünümü; kullanılan preparatın THC içeriği, tüketilen miktar, uygulama yolu ve bireysel duyarlılık gibi değişkenlere bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir. Klinik tablo, fizyolojik bulgular ile nöropsikiyatrik belirtilerin i içe geçtiği geniş bir semptom yelpazesini kapsamaktadır. Sık karşılaşılan intoksikasyon belirtileri Tablo 1'de özetlenmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

Tablo 1 Esrar İntoksikasyonunda Sık Gözlenen Klinik Bulgular

Fizyolojik Bulgular	Psikiyatrik ve Bilişsel Bulgular
Taşikardi	Öfori, gevşeme hissi, anksiyetede azalma; bazı bireylerde ise anksiyete, disfori veya panik belirtileri
Kan basıncında yükselme veya özellikle ileri yaşta ortostatik hipotansiyon	Sosyallikte artış, bazı olgularda ise sosyal çekilme ve disfori
Solunum hızında artış	Görsel, işitsel ve zamansal algıda değişiklikler
Bulantı, kusma	Halüsinasyonlar
Konjonktival hiperemi	Olağandışı/mistik düşünce içerikleri
Ağız kuruluğu	Depersonalizasyon deneyimleri
İştah artışı	Geçici grandiyöz düşünceler, paranoid fikirler ve diğer psikotik belirtiler
Nistagmus	Tepki süresinde uzama
Ataksi ve motor koordinasyon bozukluğu	Dikkat, konsantrasyon ve kısa süreli bellek işlevlerinde bozulma
Konuşmada dağınıklık	Risk değerlendirme ve karar verme süreçlerinde bozulma; bölünmüş dikkat gerektiren görevlerde performans düşüklüğü

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı (2022). Alkol ve madde kullanım bozuklukları tedavi ve izlem klinik protokolü.

Yoksunluk Belirtileri

Kronik ve yüksek dozda esrar kullanımının ani kesilmesi ya da belirgin ölçüde azaltılması, davranışsal, duygusal ve bedensel belirtileri kapsayan bir yoksunluk sendromuna yol açabilmektedir. Bu tablonun kullanımın sürdürülmesine ve günlük işlevselliğin bozulmasına zemin hazırladığı bilinmektedir (Budney et al., 2004). Yoğun esrar kullananların %12,1'inde klinik açıdan belirgin yoksunluk belirtilerinin geliştiği bildirilmektedir (Livne et al., 2019).

DSM-5, esrar yoksunluğunu bağımsız bir tanı kategorisi olarak kabul etmektedir. Bu tanısal kılavuza göre, son kullanımdan sonraki bir hafta içinde ortaya çıkan, aşağıda belirtilen altı psikolojik/davranışsal ve bir fiziksel semptom kümesinden en az üçünün varlığı tanı için gerekli kıstas olarak belirlenmiştir (American Psychiatric Association [APA], 2013):

Kolay kızma, öfke ya da saldırganlık.

Sinirlilik ya da bunaltı.

Uyku sorunu (örn. uykusuzluk, rahatsız edici düşler).

Yeme isteğinde azalma ya da kilo verme.

Huzursuzluk.

Çökkün duygudurum.

Şu bedensel belirtilerden en az biri: karın ağrısı, titreme, terleme, ateş, üşüme ya da baş ağrısı

Belirtiler kullanımın bırakılmasından sonraki ilk 24-48 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Erken evrede uykusuzluk, sinirlilik, iştah kaybı ve titreme ön plana çıkarken daha seyrek olarak terleme ve üşüme de gözlemlenebilmektedir. Bu belirtiler 2-6. günler arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Öfke ve depresif duygudurum ilk haftadan itibaren görülebilmekle birlikte genellikle ikinci haftanın ardından yoğunlaşmaktadır. Uyku bozuklukları ise tüm belirtiler arasında en uzun süre devam eden tablo olup haftalar boyunca kalıcılığını koruyabilmektedir (Goodwin et al., 2008; Queensland Health, 2012).

Esrar Kullanım Bozukluğu Klinik Görünümü

Esrar kullanan bireylerin %20-30'unun esrar kullanım bozukluğu (CUD) kriterlerini karşılayabileceği tahmin edilmekte; riskin günlük kullanım, erken başlangıç yaşı ve yüksek etkili

ürünlerle belirgin biçimde arttığı bildirilmektedir (Patel et al., 2026). CUD sıklıkla depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk, psikoz ve travma sonrası stres bozukluğuyla birlikte seyretmekte; bu komorbiditeler daha ağır klinik tablo ve daha kötü işlevsel sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (Connor et al., 2021; Jeffsen et al., 2023; Quick et al., 2022; Onaemo et al., 2021).

Psikotik bozuklukların esrar kullanan kişilerde, kullanmayanlara göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Araştırmalar, yaşam boyu esrar kullanımının psikoz riskini yaklaşık 1,4 kat, esrar bağımlılığının ise 3,4 kat artırdığını göstermektedir. Ayrıca esrar kullananlarda psikoz belirtileri çok daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Esrar kullanımı, halihazırda psikotik bozukluğu olan hastalarda da hastalığın gidişatını kötüleştirmektedir. Bu hastalarda esrar kullanımı; relaps oranlarında artışa, daha sık hastaneye yatışa ve daha ağır pozitif semptomlara yol açmaktadır. Öte yandan esrarın bırakılması, bu riskleri esrar hiç kullanmamış hastaların seviyesine geri çekebilmektedir. Son olarak, psikotik bozukluğu olan bireyler arasında esrar kullanım oranının, genel topluma kıyasla çok daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (Barkus & Lewis, 2008; Gage et al., 2016; Martin-Santos et al., 2012).

CUD ile ilişkili dikkat çekici klinik tablolardan biri kannabinoid hiperemezis sendromudur. Bu sendrom, CB1 aracılı bağırsak-beyin kusma yollarının kronik düzensizliği ve TRPV1 sinyallemedeki değişimden kaynaklanmaktadır. Sıcak banyonun semptomları geçici olarak hafifletmesi TRPV1 aktivasyonu ile açıklanmakta; tam ve kalıcı iyileşme için ise esrar kullanımının bırakılması gerekmektedir (Russo & Whiteley, 2024).

Laboratuvar Testleri ve Yorumlanması

Toksikolojik analizler maruziyeti doğrulayabilir; ancak zehirlenmenin varlığını veya şiddetini tek başına ortaya koymaz, negatif sonuçlar ise madde kullanımını kesin olarak dışlamaz. Farklı

biyolojik örneklerde tespit süreleri belirgin farklılıklar göstermektedir. İdrarda başlıca metabolit olan THC-COOH, tek kullanımın ardından birkaç gün; düzenli ve kronik kullanımda ise haftalar boyunca saptanabilir düzeyde kalabilmektedir. Kan ve tükürükte saptanma süresi oldukça kısa olup genellikle son 24 saat içindeki kullanımı yansıtmaktadır. Saç analizi ise yaklaşık üç aylık bir zaman dilimine işaret etmekte; akut kullanım zamanlamasını göstermekten çok uzun dönemli maruziyeti yansıtmaktadır (Antunes et al., 2023).

Tedavi ve Yönetim

Esrar kullanım bozukluğunun yönetimi; akut intoksikasyon ve yoksunluk belirtilerinin giderilmesinden uzun vadeli iyileşmeyi destekleyen psikososyal müdahalelere kadar geniş bir tedavi sürecini kapsamaktadır. Farmakolojik tedavi seçenekleri henüz deneysel aşamada olup onaylı bir ajan bulunmamaktadır. Bu nedenle bilişsel davranışçı terapi (BDT), motivasyon artırıcı görüşmeler ve koşullu yönetim gibi yapılandırılmış psikososyal yaklaşımlar temel tedavi eksenini olmayı sürdürmektedir. Tedavinin birincil hedefi genel işlevselliği iyileştirmek ve esrarla ilişkili zararları azaltmaktır. Vakaların büyük çoğunluğu ayakta tedavi kapsamında yönetilebilmekte; yatarak tedavi ise intihar eğilimi, psikoz, şiddetli yoksunluk veya çoklu madde kullanımı durumlarıyla sınırlı tutulmaktadır (Le Foll et al., 2024; Ghafouri et al., 2024). Sunulan farmakolojik yaklaşımlar ve doz aralıkları güncel tedavi rehberlerini yansıtmakla birlikte, intoksikasyon ve yoksunluk tablolarının heterojen klinik doğası göz önünde bulundurulduğunda tedavi planının ve doz titrasyonunun hastanın bireysel klinik durumuna göre hekim tarafından belirlenmesi esastır.

Akut İntoksikasyon Tedavisi

Tablo 2. Esrar İntoksikasyonunda Klinik Yönetim

Klinik Durum / Şiddet	Temel Yaklaşım ve Gözlem	Farmakolojik Müdahale Seçenekleri
Hafif İntoksikasyon	Sakin bir ortamda gözlem, güvence verme ve sözel sakinleştirme teknikleri.	Spesifik ilaç tedavisi genellikle gerekmez; destekleyici bakım yeterlidir.
Anksiyete, Kaygı ve Uykusuzluk	Uyaranların azaltıldığı bir ortamda takip.	Kısa süreli benzodiazepinler (Örn: 1-2 mg Lorazepam PO) verilebilir.
Şiddetli İntoksikasyon ve Ajitasyon	Sağlık ekibinin güvenliği önceliklidir. Diğer madde kullanımları (alkol, stimülanlar) ve komorbidite sorgulanmalıdır. Fiziksel tespit gerekebilir.	Kooperasyon Yoksa: 5 mg Haloperidol (İM/İV). Kooperasyon Varsa: 2 mg Risperidon (PO) veya 5-10 mg Olanzapin (PO).
Psikotik Belirtilerin Varlığı	Primer psikotik bozukluk ayırıcı tanısı yapılmalı; eş zamanlı madde kullanımı değerlendirilmelidir.	Klinik endikasyona göre uygun antipsikotik tedavi planlanmalıdır.

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı (2022). Alkol ve madde kullanım bozuklukları tedavi ve izlem klinik protokolü; Nimmana, B. K., Aslam, S. P., & Marwaha, R. (2026). Cannabis use disorder. StatPearls Publishing.

Akut intoksikasyon yönetimi sürecinde; hastanın eş zamanlı çoklu madde kullanımı, intihar riski ve aktif psikotik semptomlar açısından kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Şiddetli tablolarda tablonun sadece esrara bağlı olması nadirdir; bu nedenle ek madde kullanımı mutlaka dışlanmalıdır. Ajite hastalarda kooperasyon kurulamayan durumlarda farmakolojik müdahale ve

güvenlik prosedürleri eş zamanlı yürütülmelidir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022; Nimmana et al., 2026).

Esrar Yoksunluk Tedavisi

Yoksunluk sendromunun yönetimi, eşlik eden psikiyatrik tablolar ve çoklu madde kullanımı olasılığının bütüncül biçimde değerlendirilmesiyle başlamalıdır. Çoğu hastada tedavi; yoksunluk belirtilerinin doğası ve beklenen seyri hakkında bilgilendirme yapılarak ve destekleyici bir terapötik ilişki kurularak ayaktan yürütülebilir. Ancak geçmiş bırakma denemeleri, psikososyal koşullar ve eşlik eden tıbbi ya da ruhsal hastalıklar değerlendirildiğinde bir kısım hasta için yatarak tedavi gerekebilir. Nüksü önlemeye yönelik motivasyonel görüşme, davranışsal stratejiler ile uyku düzeni ve fiziksel egzersiz gibi yaşam biçimi müdahalelerinin tedavi sürecine entegre edilmesi önerilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

Mevcut farmakolojik seçenekler onaylı bir ajan içermemekte; tedavi bu nedenle semptom yönetimine yönelik kısa süreli uygulamalarla şekillenmektedir. Uluslararası kanıtlar da bu tabloyu destekler niteliktedir; 21 randomize kontrollü çalışmayı ve 1.755 katılımcıyı kapsayan bir Cochrane derlemesi, incelenen farmakolojik ajanların büyük bölümünün plasebo karşısında anlamlı bir üstünlük sağlayamadığını göstermiştir. Dronabinol ve nabiksimoller gibi THC içeren preparatlar belirli belirtileri yatıştırabilmekle birlikte uzun vadeli yoksunluk oranlarına katkıları sınırlı kalmıştır. Antidepresan ve anksiyolitik sınıftaki ajanlar ile antikonvülzanlar beklenen etkinliği karşılayamamış; antikonvülzanlar ayrıca tedaviyi tamamlama oranlarını olumsuz yönde etkilemiştir. Adölesanlarda N-asetilsistein ile elde edilen olumlu sonuçların yetişkin popülasyonuna genellenememesi ise bu alandaki kanıt boşluğunu sürdürmektedir (Nielsen et al., 2019).

Semptom odaklı ilaç tedavisinde uyku bozuklukları için kısa süreli benzodiazepinler ilk seçenek olarak değerlendirilebilir; ancak bağımlılık riski gözetilerek kullanım süresi 14 günü aşmamalı ve doz kademeli azaltılarak sonlandırılmalıdır (örn. 6 saatte bir 5-10 mg diazepam, 7-10 gün). Uykusuzluğa iştah kaybının eşlik ettiği tablolarda düşük doz atipik antipsikotikler (örn. 50-100 mg uzatılmış salımlı ketiyapin) ya da mirtazapin (15-30 mg/gece) tercih edilebilir; bu seçeneklerde sedasyon riski önceden hastaya açıklanmalıdır. Bulantı kontrolünde metoklopramid (10-20 mg), kas ağrıları ve yaygın bedensel yakınmalar için ise parasetamol gibi basit ağrı kesiciler yeterli olmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu

Epidemiyoloji

Yeni Psikoaktif Maddeler (NPS), Birleşmiş Milletler Uyuşturucu Kontrol Sözleşmeleri kapsamında henüz denetime alınmamış olmakla birlikte klasik uyuşturucu ve uyarıcı maddelerle benzer psikotrop etkiler gösteren sentetik ya da bitkisel kökenli maddeler olarak tanımlanmaktadır. Bu geniş madde grubunun en büyük alt kategorisini sentetik kannabinoidler (SK) oluşturmaktadır. 2008-2024 yılları arasında 446 farklı türevi tanımlanan SK'ler, yasal kontrol altındaki NPS'ler arasında en geniş paya sahip grup konumundadır (TUBİM, 2025). Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EUDA) erken uyarı sistemi kapsamında da en kalabalık madde grubu olarak takip edilmektedir (EUDA, 2022).

Türkiye'de ilk vakalarına 2010 yılında rastlanan SK'ler, 2011'de yasal kontrol kapsamına alınmış; hızla çoğalan yeni türevleri nedeniyle 2015'te jenerik sınıflandırma sistemine dahil edilmiştir. Dünya genelinde "Spice", "K2" ve "legal highs" gibi çeşitli adlarla bilinen bu maddeler Türkiye'de yaygın biçimde "Bonzai" olarak tanınmaktadır (TUBİM, 2025). Kullanımın gerçek

boyutu henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, tüm önleyici çabalara karşın psikiyatrik, tıbbi ve sosyal sonuçlarıyla birlikte dünya genelinde artış eğiliminde olduğu kabul görmektedir (TUBİM, 2025; EUDA, 2022).

SK kullanıcılarının demografik profiline ilişkin veriler dokuz çalışmanın analiz edildiği bir derlemeden elde edilmiştir. Buna göre kullanıcıların büyük çoğunluğu erkek, bekar ve en az lise mezunudur. Yasadışı madde kullanımına ortalama 27 yaşında başladığı bildirilmiş; kullanıcıların neredeyse tamamının aynı zamanda alkol ve esrar kullandığı saptanmıştır. Tüketim yöntemi açısından sigara içme ilk sırada yer almakla birlikte nargile, pipo ve bong da yaygın biçimde tercih edilmektedir; oral, rektal ve inhalasyon yoluyla kullanım da bildirilmektedir. Kullanıma başlamanın temel gerekçesi ise merak olarak öne çıkmaktadır. Aynı derleme kapsamında değerlendirilen ikinci çalışmada 14.966 katılımcıdan veri toplanmıştır. Son bir yıl içinde SK kullananların büyük çoğunluğu eş zamanlı olarak esrar ve diğer maddeleri de kullandığını bildirmiştir. SK'lerin esrara kıyasla çok daha hızlı etki başlangıcı göstermesine karşın katılımcıların %92,8'i istenmeyen etkiler nedeniyle zamanla esrarı tercih etmeye yönelmiştir. SK kullanımını sürdürenlerin (%7,2) bu tercihinin kolay erişilebilirlik, düşük maliyet, farmakolojik etki profili ve rutin laboratuvar testlerinde saptanamaması gibi gerekçelere dayandığı bildirilmektedir (Castaneto et al., 2014).

Klinik Tablo

Akut Zehirlenme ve Tıbbi Komplikasyonlar

SK kullanımının akut etkileri geniş bir klinik yelpaze oluşturmaktadır. Ajitasyon, saldırganlık ve bulantı sık karşılaşılan belirtiler arasında yer alırken kardiyovasküler (taşikardi, miyokard enfarktüsü), nörolojik (nöbet, inme), renal (akut böbrek yetmezliği) ve termoregülatuvar (hipertermi) komplikasyonlar tablonun ağır

seyredebileceğine işaret etmektedir (Tait et al., 2016). Akut psikotik bulgular ve diğer psikiyatrik sonuçlar da bu tabloya sıklıkla eşlik etmektedir (Hermanns-Clausen et al., 2013). Son yıllarda SK kullanımıyla ilişkili aşırı doz ölümlerine dair bildirimlerin belirgin biçimde arttığı dikkat çekmektedir (Castaneto et al., 2014; Banister & Connor, 2018).

Yoksunluk Belirtileri

SK yoksunluğu, mevcut tanı sınıflandırma sistemlerinde henüz bağımsız bir kategori olarak yer almamaktadır; DSM-5 yalnızca esrar yoksunluğunu tanımlamakta, SK'lere özgü bir tablo öngörmemektedir. Bununla birlikte klinik veriler, bu iki tablonun birbirinden belirgin biçimde ayrıştığını göstermektedir. SK'lerin CB reseptörlerinde tam agonist aktivite sergilemesi, THC'nin kısmi agonist etkisine kıyasla çok daha şiddetli ve kestirilemez bir yoksunluk tablosuna zemin hazırlamaktadır (Castaneto et al., 2014; Karila & Benyamina, 2019).

Klinik görünüm hafif belirtilerden yaşamı tehdit eden tablolara kadar uzanabilmektedir. On bir vakayı kapsayan sistematik bir gözden geçirmede psikotik belirtiler, ajitasyon, bulantı-kusma, nöbet, taşikardi ve uykusuzluk en sık bildirilen bulgular arasında yer almış; deliryum, rabdomiyoliz, kas krampları ve halüsinasyonlar gibi ağır tablolar da raporlanmıştır (Zagzoog et al., 2021). Bu tablo, sinirlilik, huzursuzluk ve uyku bozuklukları gibi görece hafif belirtilerle seyreden doğal esrar yoksunluğundan belirgin şekilde ayrışmaktadır (Allsop et al., 2011; Budney & Hughes, 2006).

Belirtilerin ortaya çıkış zamanı değişkenlik göstermekte; son kullanımın üzerinden 2 saat geçmeden başlayabileceği gibi 5 güne kadar gecikebilmektedir. Vakaların büyük bölümünde tablo ilk 24-48 saat içinde belirginleşmektedir. Klinik açıdan kritik bir ayırım noktası şudur: Akut zehirlenme kullanımdan kısa süre sonra gelişen ve yüksek serum konsantrasyonuna bağlı bir tablo iken yoksunluk,

kronik ve yoğun kullanıcılarda son dozun 24-72 saat ardından ortaya çıkmaktadır (Zagzoog et al., 2021). Tablonun şiddetini yalnızca kullanım miktarı değil; maddenin potansiyeli, eş zamanlı diğer madde kullanımı ve psikiyatrik eş tanılar da belirlemektedir (Karila & Benyamina, 2019).

Yatarak tedavi gören hastalarda ağır yoksunluk bulgularının çoğunlukla bir hafta içinde gerilediği gözlemlenmektedir (Zagzoog et al., 2021). Detoksifikasyon amacıyla başvuran 47 SK kullanıcısını inceleyen bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısının yatarak tedavi ve aktif tıbbi müdahale gerektirdiği; bu oranın esrar yoksunluğundaki değerden altı kat yüksek olduğu bulunmuştur (Macfarlane & Christie, 2015). Acil servis verileri de benzer bir tablo ortaya koymakta; SK kullananların ciddi klinik belirtiler nedeniyle acile başvurma oranının esrar kullanıcılarına kıyasla 30 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Besli et al., 2015).

Tedavi Yaklaşımı

Sentetik Kannabinoid İntoksikasyonunun Tedavisi

SK intoksikasyonunun klinik görünümü hafif tablolardan yaşamı tehdit eden acil durumlara kadar uzanabilmektedir; tedavi stratejisi bu değişkenliğe göre bireyselleştirilmelidir.

Hafif İntoksikasyon

Disforinin baskın belirti olduğu hafif vakalarda farmakolojik müdahaleye geçmeden önce çevresel düzenlemeler ve sözel yaklaşım denenmelidir. Uyaran yoğunluğunun azaltıldığı sakin bir ortam sağlanması tek başına yatıştırıcı bir etki yaratabilmektedir. Anksiyete belirtileri yanıt vermezse diazepam veya lorazepam gibi kısa etkili benzodiazepinler kullanılabilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

Ağır İntoksikasyon ve Acil Yönetim

Tablo ağırlaştığında öncelik sırası netleşmektedir: havayolu açıklığı, dolaşım desteği ve intravenöz sıvı replasmanı ilk müdahale basamaklarını oluşturmaktadır. İntravenöz sıvı replasmanı hem dehidratasyon riskini azaltmakta hem de renal koruma sağlamaktadır. Nöbet, ajitasyon ve panik gibi akut nöropsikiyatrik belirtilerde benzodiazepinler (lorazepam PO, midazolam İV, diazepam İV) etkin ve güvenli bir ilk basamak seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Benzodiazepin tedavisine yanıt alınamayan ya da kooperasyon kurulamayan ajitasyon tablolarında antipsikotik ajanlara geçiş gündeme gelmektedir; kooperasyon durumuna göre haloperidol (5 mg İM/İV), risperidon (2 mg PO) veya olanzapin (5-10 mg PO) tercih edilebilir. Psikotik belirtiler için aynı antipsikotik seçenekler geçerliliğini korumakta, ketiapin de bu grupta yer almaktadır. Agresyon ve katatonik belirtilerin eşlik ettiği tablolarda difenhidramin tek başına ya da kombinasyon biçiminde kullanılabilir. Bulantı-kusma kontrolü için antiemetik eklenmesi önerilmektedir. Sözel yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda fiziksel tespit bir seçenek olarak değerlendirilmelidir. Şiddet riski taşıyan vakalarda ekip güvenliğinin öncelikli biçimde sağlanması ve güvenlik birimine bildirim yapılması gerekmektedir. Ajitasyonun yalnızca SK'ye bağlı olmayabileceği akılda tutulmalı; hipoglisemi, hipoksi, enfeksiyon ve intrakraniyal patoloji gibi düzeltilebilir nedenler dışlanmalıdır. Solunum baskılanması veya bilinç yitimi gelişmesi durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği gerekebilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

Sentetik Kannabinoid Yoksunluk Tedavisi

Bu alandaki en temel kısıtlılık kanıt yetersizliğidir; mevcut veriler vaka bildirimlerine dayanmakta, randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Klinik gözlemler SK yoksunluğunun esrar yoksunluğuna kıyasla daha sık yatış gerektirdiğini ortaya

koymaktadır. Yatış kararı standart bir eşişe bağılı olmayıp hastanın bırakma geçmişı, sosyal destek düzeyi, eşlik eden psikiyatrik tablo ve genel tıbbi durumu birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Yatış endikasyonu bulunmayan hastalarda ise psikoeğitim ve yakın takibi kapsayan yapılandırılmış bir ayaktan tedavi planı oluşturulmalıdır.

Farmakolojik tedavide onaylı bir seçenek bulunmadığından klinik yaklaşım semptom yönetimine dayanmaktadır. Nöbet, anksiyete ve ajitasyon için benzodiazepinler (lorazepam, diazepam) öncelikli tercih olmaya devam etmektedir. Psikoz, deliryum ve halüsinasyon tablolarında haloperidol, ketiapin veya risperidon kullanılmaktadır. Benzodiazepin dirençli ajitasyon ve uykusuzluk vakalarında keti yapinin olumlu katkı sağladığı bildirilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Sıvı-elektrolit dengesi ve yakın klinik izlem destekleyici tedavinin temelini oluştururken eşlik eden tıbbi komplikasyonların — özellikle renal ve kardiyovasküler tablolar — erken dönemde tanınması ve yönetilmesi prognoz açısından belirleyici olmaktadır (Hermanns-Clausen et al., 2013). Naltreksona ilişkin ön veriler dikkat çekici olmakla birlikte yeterli kanıt düzeyine ulaşmamıştır; yoksunluk sonrası iyileşme döneminde antidepresan ve psikoterapi kullanımına dair literatür tek vaka bildirimiyle sınırlı kalmaktadır (Rodgman et al., 2014).

Uzun vadeli tedavide bilişsel davranışçı terapi, motivasyonel görüşme ve nüks önleme stratejileri gibi psikososyal müdahalelerin entegrasyonu önerilmekte; bu yaklaşımların esrar kullanım bozukluğu tedavisindeki kanıt tabanından yararlanılarak uyarlanabileceğı düşünülmektedir (Connor et al., 2021). SK kullanım bozukluğunun tedavisi; hızla çeşitlenen kimyasal yapılar, standart tarama testlerindeki saptama güçlükleri ve kanıt boşlukları nedeniyle klinik açıdan zorlu olmayı sürdürmektedir. Bu tablo, alanda yapılandırılmış araştırmalara ve güncel klinik kılavuzlara duyulan ihtiyacı açıkça ortaya koymaktadır.

Araştırma Aşamasındaki Tedavi Yaklaşımları

Esrar kullanım bozukluğuna yönelik farmakolojik tedavi arayışları sürmektedir. Sekiz randomize kontrollü çalışmayı kapsayan sistematik bir derleme, CB1 reseptör agonistlerinin (dronabinol, nabilon) yoksunluk belirtilerini azaltmakla birlikte abstinansı ve kullanım sıklığını etkilemede yetersiz kaldığını; buna karşın endokannabinoid sistemi modüle eden ajanların (nabiksimoller, kannabidiol, PF-04457845) esrar kullanımını azaltma ve abstinansı artırma açısından daha geniş bir etkinlik profili sergilediğini ortaya koymuştur (Vuilleumier et al., 2022). Bu bulgularla örtüşür biçimde, CB1 reseptörünün sinyal-spesifik inhibitörü olan AEF0117 ile yürütülen faz 1 ve faz 2a çalışmalarında ilacın esrarın pozitif subjektif etkilerini anlamlı ölçüde azalttığı ve yoksunluk presipite etmeksizin iyi tolere edildiği gösterilmiştir (Haney et al., 2023). Öte yandan gerçek dünya verileri üzerinden yürütülen retrospektif bir kohort çalışmasında, GLP-1 reseptör agonisti semaglutid kullanımının obezite ve tip 2 diyabet hastalarında CUD insidansını ve nüksünü anlamlı biçimde azalttığını saptanmıştır (Wang et al., 2024). Tüm bu bulgular EKB için umut verici farmakolojik yaklaşımlara işaret etmekle birlikte, klinik uygulamaya geçiş için daha geniş örneklemli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

Allsop, D. J., Norberg, M. M., Copeland, J., Fu, S., & Budney, A. J. (2011). The Cannabis Withdrawal Scale development: Patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress. *Drug and Alcohol Dependence*, 119(1-2), 123-129. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.06.003>

Albaugh, M. D., Ottino-Gonzalez, J., Sidwell, A., Lepage, C., Juliano, A., Owens, M. M., Chaarani, B., Spechler, P., Fontaine, N., Rioux, P., Lewis, L., Jeon, S., Evans, A., D'Souza, D., Radhakrishnan, R., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Quinlan, E. B., Conrod, P., . . . Garavan, H. (2021). Association of cannabis use during adolescence with neurodevelopment. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 1-11. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1258>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5. baskı)*. American Psychiatric Publishing.

Antoniou, T., & Juurlink, D. N. (2014). Synthetic cannabinoids. *CMAJ*, 186(3), 210. <https://doi.org/10.1503/cmaj.131676>

Antunes, M., Barroso, M., & Gallardo, E. (2023). Analysis of cannabinoids in biological specimens: An update. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), 2312. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032312>

Auvin, S., Damera, V., Martin, M., Holland, R., Simontacchi, K., & Saich, A. (2021). The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 123, 108239. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108239>

Badowski, M. E., & Yanful, P. K. (2018). Dronabinol oral solution in the management of anorexia and weight loss in AIDS and

cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 14, 643-651.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S126849>

Banister, S. D., & Connor, M. (2018). The pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs. *Advances in Pharmacology*, 80, 63-97.
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.003>

Barkus, E., & Lewis, S. (2008). Schizotypy and psychosis-like experiences from recreational cannabis in a non-clinical sample. *Psychological Medicine*, 38(9), 1267-1276.
<https://doi.org/10.1017/S0033291707002619>

Besli, G. E., Ikiz, M. A., Yildirim, S., & Saltik, S. (2015). Synthetic cannabinoid abuse in adolescents: A case series. *Journal of Emergency Medicine*, 49(5), 644-650.
<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.06.053>

Bridgeman, M. B., & Abazia, D. T. (2017). Medicinal cannabis: History, pharmacology, and implications for the acute care setting. *Pharmacy and Therapeutics*, 42(3), 180-188.

Budney, A. J., & Hughes, J. R. (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(3), 233-238. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000218592.23826.e1>

Budney, A. J., Hughes, J. R., Moore, B. A., & Vandrey, R. (2004). Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1967-1977. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.1967>

Castaneto, M. S., Gorelick, D. A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Pirard, S., & Huestis, M. A. (2014). Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, 144, 12-41.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005>

Chayasirisobhon, S. (2020). Mechanisms of action and pharmacokinetics of cannabis. *The Permanente Journal*, 25, 1-3. <https://doi.org/10.7812/TPP/19.200>

Choi, N. G., DiNitto, D. M., Marti, C. N., & Choi, B. Y. (2022). Associations of healthcare service utilization with cannabis use status, use reasons, and use characteristics among those age 50 and older. *Journal of Applied Gerontology*, 41(5), 1385-1396. <https://doi.org/10.1177/07334648211053440>

Connor, J. P., Stjepanović, D., Le Foll, B., Hoch, E., Budney, A. J., & Hall, W. D. (2021). Cannabis use and cannabis use disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00247-4>

Connor, J. P., Stjepanović, D., Budney, A. J., Le Foll, B., & Hall, W. D. (2022). Clinical management of cannabis withdrawal. *Addiction*, 117(7), 2075-2095. <https://doi.org/10.1111/add.15743>

De Luca, M. A., Castelli, M. P., Loi, B., Porcu, A., Martorelli, M., Miliano, C., . . . Di Chiara, G. (2016). Native CB1 receptor affinity, intrinsic activity and accumbens shell dopamine stimulant properties of third generation SPICE/K2 cannabinoids: BB-22, 5F-PB-22, 5F-AKB-48 and STS-135. *Neuropharmacology*, 105, 630-638. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.11.017>

Eichhorn Bilodeau, S., Wu, B. S., Rufyikiri, A. S., MacPherson, S., & Lefsrud, M. (2019). An update on plant photobiology and implications for cannabis production. *Frontiers in Plant Science*, 10, 296. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00296>

European Union Drugs Agency. (2022). New psychoactive substances: 25 years of early warning and response in Europe. <https://www.euda.europa.eu/>

Gage, S. H., Hickman, M., & Zammit, S. (2016). Association between cannabis and psychosis: Epidemiologic evidence.

Biological Psychiatry, 79(7), 549-556.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.001>

Ghafouri, M., Correa da Costa, S., Zare Dehnavi, A., Gold, M. S., & Rummans, T. A. (2024). Treatments for cannabis use disorder across the lifespan: A systematic review. *Brain Sciences*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/brainsci14030233>

Goodwin, R. S., Darwin, W. D., Chiang, C. N., Shih, M., Li, S. H., & Huestis, M. A. (2008). Urinary elimination of 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol in cannabis users during continuously monitored abstinence. *Journal of Analytical Toxicology*, 32(8), 562-569. <https://doi.org/10.1093/jat/32.8.562>

Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(4), 327-360. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>

Hasin, D. S., Wall, M. M., Choi, C. J., Alschuler, D. M., Malte, C., Olfson, M., Keyes, K. M., Gradus, J. L., Cerdá, M., Maynard, C. C., Keyhani, S., Martins, S. S., Fink, D. S., Livne, O., Mannes, Z., Sherman, S., & Saxon, A. J. (2023). State cannabis legalization and cannabis use disorder in the US Veterans Health Administration, 2005 to 2019. *JAMA Psychiatry*, 80(4), 380-388. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4990>

Haney, M., Vallée, M., Fabre, S., Reed, S. C., Zanesse, M., Campistron, G., Arout, C. A., Foltin, R. W., Cooper, Z. D., Kearney-Ramos, T., Metna, M., Justinova, Z., Schindler, C., Hebert-Chatelain, E., Bellocchio, L., Cathala, A., Bari, A., Serrat, R., Finlay, D. B., . . . Piazza, P. V. (2023). Signaling-specific inhibition of the CB1 receptor for cannabis use disorder: Phase 1 and phase 2a randomized trials. *Nature Medicine*, 29(6), 1487–1499. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02381-w>

Hermanns-Clausen, M., Kneisel, S., Szabo, B., & Auwärter, V. (2013). Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: Clinical and laboratory findings. *Addiction*, 108(3), 534-544. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x>

Hesketh, P. J., Kris, M. G., Basch, E., Bohlke, K., Barbour, S. Y., Clark-Snow, R. A., Danso, M. A., Dennis, K., Dupuis, L. L., Dusetzina, S. B., Eng, C., Feyer, P. C., Jordan, K., Noonan, K., Sparacio, D., & Lyman, G. H. (2020). Antiemetics: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 38(24), 2782-2797. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01296>

İlhan, I. O., Yildirim, F., Demirbaş, H., & Doğan, Y. B. (2009). Prevalence and sociodemographic correlates of substance use in a university-student sample in Turkey. *International Journal of Public Health*, 54(1), 40-44. <https://doi.org/10.1007/s00038-009-7049-1>

Jeffsen, O. H., Erlangsen, A., Nordentoft, M., & Hjorthøj, C. (2023). Cannabis use disorder and subsequent risk of psychotic and nonpsychotic unipolar depression and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 80(8), 803-810. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.1256>

Karila, L., & Benyamina, A. (2019). Sentetik kannabinoid kullanımı. *İçinde Esrar kullanım bozukluğu* (s. 169-176). Springer.

Kotan, Z., İlhan, S. O., İlhan, M. N., & Arıkan, Z. (2019). Fundamental characteristics, attitudes and behaviors regarding substance use focusing on cannabis: Findings from the general population survey in Turkey, 2011. *Community Mental Health Journal*, 55(4), 709-713. <https://doi.org/10.1007/s10597-019-00364-7>

Le Foll, B., Tang, V. M., Rueda, S., Trick, L. V., & Boileau, I. (2024). Cannabis use disorder: From neurobiology to treatment.

Journal of Clinical Investigation, 134(20).
<https://doi.org/10.1172/JCI172314>

Lichenstein, S. D., Shaw, D. S., & Forbes, E. E. (2022). Cannabis, connectivity, and coming of age: Associations between cannabis use and anterior cingulate cortex connectivity during the transition to adulthood. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 951204. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.951204>

Livne, O., Shmulewitz, D., Lev-Ran, S., & Hasin, D. S. (2019). DSM-5 cannabis withdrawal syndrome: Demographic and clinical correlates in U.S. adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 195, 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.005>

Macfarlane, V., & Christie, G. (2015). Synthetic cannabinoid withdrawal: A new demand on detoxification services. *Drug and Alcohol Review*, 34(2), 147-153. <https://doi.org/10.1111/dar.12225>

Martin-Santos, R., Crippa, J. A., Batalla, A., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Borgwardt, S., Allen, P., Seal, M., Langohr, K., Farré, M., Zuardi, A. W., & McGuire, P. K. (2012). Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 4966-4979. <https://doi.org/10.2174/138161212802884780>

Martinez Ramirez, C. E., Ruiz-Pérez, G., Stollenwerk, T. M., Behlke, C., Doherty, A., & Hillard, C. J. (2023). Endocannabinoid signaling in the central nervous system. *Glia*, 71(1), 5-35. <https://doi.org/10.1002/glia.24280>

Nielsen, S., Gowing, L., Sabioni, P., & Le Foll, B. (2019). Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD008940. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008940.pub3>

Nimmana, B. K., Aslam, S. P., & Marwaha, R. (2026). Cannabis use disorder. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538131/>

Onaemo, V. N., Fawehinmi, T. O., & D'Arcy, C. (2021). Comorbid cannabis use disorder with major depression and generalized anxiety disorder: A systematic review with meta-analysis of nationally representative epidemiological surveys. *Journal of Affective Disorders*, 281, 467-475. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.083>

Papanti, D., Schifano, F., Botteon, G., Bertossi, F., Mannix, J., Vidoni, D., . . . Bonavigo, T. (2013). "Spiceophrenia": A systematic overview of "Spice"-related psychopathological issues and a case report. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28(4), 379-389. <https://doi.org/10.1002/hup.2312>

Parsons, L. H., & Hurd, Y. L. (2015). Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 579-594. <https://doi.org/10.1038/nrn4004>

Patel, P., Turner, A. R., & Nimmana, B. K. (2026, Nisan 11). Cannabis (Marijuana) overview. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430801/>

Pickel, V. M., Bourie, F., Chan, J., Mackie, K., & Wang, G. (2020). Chronic adolescent exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol decreases NMDA current and extrasynaptic plasmalemmal density of NMDA GluN1 subunits in the prelimbic cortex of adult male mice. *Neuropsychopharmacology*, 45(2), 374-383. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0482-9>

Queensland Health. (2012). Queensland alcohol and drug withdrawal clinical practice guidelines. Mental Health, Alcohol and Other Drugs Directorate.

<https://insight.qld.edu.au/shop/queensland-alcohol-and-drug-withdrawal-clinical-practice-guidelines-queensland-health-2012>

Quick, C. R., Conway, K. P., Swendsen, J., Stapp, E. K., Cui, L., & Merikangas, K. R. (2022). Comorbidity and coaggregation of major depressive disorder and bipolar disorder and cannabis use disorder in a controlled family study. *JAMA Psychiatry*, 79(7), 727-735. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1256>

Renard, J., Szkudlarek, H. J., Kramar, C. P., Jobson, C. E. L., Moura, K., Rushlow, W. J., & Laviolette, S. R. (2017). Adolescent THC exposure causes enduring prefrontal cortical disruption of GABAergic inhibition and dysregulation of sub-cortical dopamine function. *Scientific Reports*, 7(1), 11420. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11645-8>

Rodgman, J. C., Verrico, C. D., Worthy, R. B., & Lewis, E. E. (2014). Inpatient detoxification from a synthetic cannabinoid and control of postdetoxification cravings with naltrexone. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 16(4). <https://doi.org/10.4088/PCC.13101606>

Rubino, T., Prini, P., Piscitelli, F., Zamberletti, E., Trusel, M., Melis, M., Sagheddu, C., Ligresti, A., Tonini, R., Di Marzo, V., & Parolaro, D. (2015). Adolescent exposure to THC in female rats disrupts developmental changes in the prefrontal cortex. *Neurobiology of Disease*, 73, 60-69. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.09.015>

Russo, E. B., & Whiteley, V. L. (2024). Cannabinoid hyperemesis syndrome: Genetic susceptibility to toxic exposure. *Frontiers in Toxicology*, 6, 1465728. <https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1465728>

Schubert-Bast, S., & Strzelczyk, A. (2021). Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex:

Towards precision medicine. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 14, 17562864211031100. <https://doi.org/10.1177/17562864211031100>

Stogner, J., Santangelo, O., & Baldwin, J. M. (2024). Brief report: Synthetic cannabinoid use among military personnel. *The American Journal on Addictions*, 33(1), 96-99. <https://doi.org/10.1111/ajad.13488>

Strickland, J. C., Jackson, H., Schlien, N. J., Salpekar, J. A., Martin, E. L., Munson, J., Bonn-Miller, M. O., & Vandrey, R. (2021). Cross-sectional and longitudinal evaluation of cannabidiol (CBD) product use and health among people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 122, 108205. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108205>

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2025). Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2024 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. PEP25-07-007, NSDUH Series H-60). Center for Behavioral Health Statistics and Quality. <https://www.samhsa.gov/data/data-we-collect/nsduh-national-survey-druguse-and-health/national-releases>

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). Alkol ve madde kullanım bozuklukları tedavi ve izlem klinik protokolü. T.C. Sağlık Bakanlığı. https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/alkol_madde_kull_bozukluklari_tedavi_izlem_kp_05012022.pdf

Tait, R. J., Caldicott, D., Mountain, D., Hill, S. L., & Lenton, S. (2016). A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical Toxicology*, 54(1), 1-13. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1110590>

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi. (2018). Türkiye genel nüfusta tütün, alkol ve madde kullanımına yönelik tutum ve davranış araştırma raporu. <http://www.narkotik.pol.tr>

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi. (2025). 2025 uyuşturucu raporu. Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Başkanlığı. <https://www.narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/Duyurular/2025/10/2025-Uyusturucu-Raporu.pdf>

Ünübol, H., & Hızlı Sayar, G. (2021). Prevalence and sociodemographic determinants of substance use in Turkey. *European Addiction Research*, 27(6), 447-456. <https://doi.org/10.1159/000515399>

United Nations Office on Drugs and Crime. (2024). World drug report 2024. United Nations. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2024.html>

United Nations Office on Drugs and Crime. (2025). World drug report 2025. United Nations. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2025.html>

Vuilleumier, C., Scherbaum, N., Bonnet, U., & Roser, P. (2022). Cannabinoids in the treatment of cannabis use disorder: Systematic review of randomized controlled trials. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 867878. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.867878>

Wang, W., Volkow, N. D., Berger, N. A., Davis, P. B., Kaelber, D. C., & Xu, R. (2024). Association of semaglutide with reduced incidence and relapse of cannabis use disorder in real-world populations: A retrospective cohort study. *Molecular Psychiatry*, 29(9), 2587–2598. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02498-5>

Wymore, E. M., Palmer, C., Wang, G. S., Metz, T. D., Bourne, D. W. A., Sempio, C., & Bunik, M. (2021). Persistence of Δ -9-tetrahydrocannabinol in human breast milk. *JAMA Pediatrics*, 175(6), 632-634. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6098>

Yabut, K. C. B., Wen, W. Y., Simon, K. T., & Isoherranen, N. (2024). CYP2C9, CYP3A and CYP2C19 metabolize Δ 9-tetrahydrocannabinol to multiple metabolites but metabolism is affected by human liver fatty acid binding protein (FABP1). *Biochemical Pharmacology*, 228, 116191. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116191>

Young-Wolff, K. C., Adams, S. R., Alexeeff, S. E., Zhu, Y., Chojolan, E., Slama, N. E., Does, M. B., Silver, L. D., Ansley, D., Castellanos, C. L., & Avalos, L. A. (2024). Prenatal cannabis use and maternal pregnancy outcomes. *JAMA Internal Medicine*, 184(9), 1083-1093. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.2823>

Zagzoog, A., Brandt, A. L., Black, T., Kim, E. D., Burkart, R., Patel, M., . . . Bhatt, D. L. (2021). Assessment of select synthetic cannabinoid receptor agonist bias and selectivity between the type 1 and type 2 cannabinoid receptor. *Scientific Reports*, 11, 10611. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90167-4>

Zangani, C., Schifano, F., Napoletano, F., Arillotta, D., Gilgar, L., Guirguis, A., . . . Vento, A. (2020). The e-psychonauts' "Spiced" world: Assessment of the synthetic cannabinoids' information available online. *Current Neuropharmacology*, 18(10), 966-1051. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200110121539>

Zias, J., Stark, H., Sellgman, J., Levy, R., Werker, E., Breuer, A., & Mechoulam, R. (1993). Early medical use of cannabis. *Nature*, 363(6426), 215. <https://doi.org/10.1038/363215a0>

PSİKOSTİMULANLAR VE KULLANIM BOZUKLUKLARI

EBRU AKSOY¹

Psikostimulanlar ve Tarihçesi

Psikomotor stimulanlar ya da psikostimulanlar, tanım olarak merkezi sinir sisteminde serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi katekolaminlerin sinaptik etkinliğini arttıran, bu nedenle dönem dönem farmakolojik ilaçlar olarak piyasaya sürülen, kötüye kullanımları fark edildikçe yasal süreçlere tabi tutulan kokain, amfetamin, metamfetamin, ekstazi ve khat gibi maddelerdir (Uzbay, 2015).

Kokain, “Erythroxyton coca” olarak adlandırılan koka bitkisinin yapraklarından elde edilen doğal kaynaklı olmasına rağmen çok güçlü uyarıcı etkisiyle iyi bilinen bir psikostimulandır. Koka bitkisinin yaprakları ilk defa 1850’li yıllarda kristal hale getirilerek ilk kez saflaştırılmış bir kimyasal yapı olan kokain hidroklorür olarak elde edilmiş olup 1880’li yıllardan itibaren birçok farklı alanda tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (Evren, 2018). Örneğin Sigmund Freud kokainin saflaştırılmış halinin depresyon, astım, kaşeksi gibi durumlarda kullanılabileceği ile ilgili

makaleler kaleme alırken, ABD’de Coca-Cola isimli içecek de dahil olmak üzere birçok farklı paketli içeceğin erken formülasyonlarının içerisinde yer almaya başladığı ve molekülün lokal anestezik ve vazokonstriktör etkilerinin fark edilmesi ile birlikte birçok cerrahi prosedürde kullanılmaya başlanan bir molekül halini aldığı görülmüştür (Markel, 2011).

Amfetamin ve metamfetamin ise kokainden farklı olarak kimyasal yapısı gereği monoamin yapıda, feniletilamin ailesinin üyesi olan, birbirine hem yapı hem etki olarak benzer özelliklerde psikostimulanlardır (Evren, 2018). Amfetamin türevlerinin Mu hang isimli bir bitkiden elde edilen efedrin üzerinden sentezlendiği, efedrinin de özellikle Çin’de uzun süreler boyunca alternatif tıp için kullanıldığı bilinmektedir (McKim, 2000). Benzer moleküllerden sentezlenmelerine ve benzer özelliklerde olmalarına rağmen metamfetaminin, amfetamin ile kıyaslandığında daha uzun yarılanma ömrüne ve daha güçlü etkiye sahip olması nedeniyle daha büyük zarar verme potansiyelinin olduğu sıklıkla vurgulanmaktadır (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2014). Üretilme sıralarına göre incelendiğinde amfetamin ilk olarak 1887’de, toz metamfetamin 1893’te, kristal metamfetamin ise 1918 yılında sentezlenmiş, 1930’lu yıllarda reçetesiz olarak alınabilen ilaç formları medyada “enerji ve başarı hapları” olarak tanıtılarak özellikle sınav dönemindeki öğrenciler arasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Benzer dönemlere denk gelen II.Dünya Savaşı sırasında uyanık kalmaya yarayan etkisi fark edilerek askerlerin uzun süre performans gösterebilmesi için askerler arasında yaygınlık kazanmış, daha sonraları ise narkolepsi, depresyon, obezite, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, bağımlılık tedavileri gibi birçok tanı kümesi için reçetelendirilmeye devam eden bir molekül olarak yerini almıştır (Graddy et al., 2018).

Toplum arasında bilinen adı ile ekstazi, kimyasal yapısı incelendiğinde 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA) yapıda

olması gereği, metamfetamin ile benzerlikleri olmasına rağmen kullanımında metamfetaminde olduğu gibi psikostimulan etkilerinin yanısıra halusinojen etkileri ile de karşımıza çıkan sentetik bir madde olarak bilinmektedir (Evren, 2018). MDMA ilk olarak Alman menşeili bir ilaç firması olan Merck tarafından 1912’de vazokonstrüktör etkileri ön planda olan bir ara madde olarak sentezlenmiş ve ta ki Michigan niversitesi’nde Amerikan Ordusu sponsorluğuunda gizlice ve insan üzerinde yürütülen kapsamlı bir toksikoloji çalışmasının gizliliğin kaldırılarak 1973’te yayınlanmasına kadar insan üzerinde herhangi bir çalışma bildirilmemiştir (Meyer, 2013). Bu çalışmanın yayınlanması ile MDMA ile ilişki anılan bir diğer kimyager olan Alexander Shulgin, 1977’de MDMA maddesini tekrar sentezleyerek kendi ve David Nichols dahil olmak üzere yakın çevresindeki kişiler üzerinde denemiş ve deneyimlerinin yer aldığı insan üzerindeki öznel etkileri ile ilgili bir rapor yayınlamıştır. Bu raporda duysal ve duygusal tepkilerden ve kontrol edilebilen değişken bilinç durumlarına değinmiş ve o dönemin bilinen psikoterapistlerinden Leo Zeff’e önermiş ve psikoterapilerde kişinin özgüvenini ve teröpatik iletişimini arttırdığının gözlenmesi, daha az savunucu olunduğu ve korku ile kaygıları azaltması nedeniyle zorlayıcı temaların çalışılmasını kolaylaştırdığının deneyimlenmesi üzerine psikoterapilere eşlik eden ek ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır (Feduccia et al., 2018). Bu etkinliği gösteren plasebo kontrollü bir çalışma yapılmamışsa da 1985 yılında medyada bahsedilmeye başlanan psikedelik etkilerinin olduğu, beyin hasarına yol açtığı ve bağımlılık yapma potansiyelinin gl olduğu vurgularından sonra yasaklanana kadar birçok psikoterapistin tedavi protokolünde yer aldığı, özellikle tedaviye dirençli hastalarda sıklıkla tercih edilen bir ek ilaç olduğu grlmektedir (Capela et al., 2009).

Bir diğer psikostimulan grubu madde khat (kat) ve türevleridir. Bu grup yeleri katinonlar olarak da anılabilmektedir.

Antik çağlardan bu yana birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığı bilinmekte, tarih kitaplarında General Harrar'ın melankolisini tedavi etmesi amacıyla Büyük İskender tarafından kendisine hediye olarak gönderildiğinden bahsedilmektedir (McKim, 2000). Khat yapraklarının bozulmadan uzak mesafeler boyunca taşınmasının mümkün olmamasından dolayı sıklıkla yetiştirildiği yerlere yakın çevrelerde kullanımı tanımlanmış, Avrupa'ya 1600'lerde gelmeye başladığı bildirilmiştir. Aşırı miktarda khat kullanımı sonrası yaşanan klinik "khat psikozu" olarak adlandırılmış ve ilk olarak ABD'de bildirilse de takip eden yıllarda benzer vakalar İngiltere ve Kanada gibi Avrupa ülkelerinde de görülmeye başlanmıştır. Benzer şekilde Somali'de görevlendirilen Amerikan askerlerinin Müslüman bir ülke olması, alkol ve madde kullanımının olmaması noktasında yaşadığı zorluğu Somali'de bulunan bir bitki olan khat maddesini kullanarak tolere etmeye çalıştıkları, Amerika'ya geri döndüklerinde yoğun kullanımları nedeniyle istek ve yoksunluğun yaşanması üzerine bağımlılık yapabilen özellikte bir bitki olduğu vurgulanmaya başlanmıştır. 2000'li yıllarda Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'nde yürütülen çalışmalarda 5 yıllık sentetik katinon ele geçirilme miktarının yaklaşık 60 kat kadar arttığı, 2014 yılına kadar sentetik katinona bağlı yaşanan ölümlerin sayısının 100'e yaklaştığı bildirilmiştir (Beril et al., 2018).

Psikostimulanların Kullanım Biçimleri ve Formları

Psikostimulanların kullanım gereği hızlı yükseliş ve öfori sağlayabilmesi için etkinin çabuk sağlandığı yöntemler tercih ediliyor olsa da literatürde birçok kullanım yönteminin bildirildiği görülmektedir (Uzbay, 2015).

Koka bitkisinin yapraklarından meydana gelen kokain maddesinin suda çözüneme özelliğine göre iki farklı formu tanımlanmıştır. Suda çözünen kokain hidroklorür tuzu, koka bitkisi yapraklarının ısıtılma işlemi uygulandıktan sonra hidroklorik asit

uygulanarak kokain tuzuna dönüştürülmüş formuna verilen addır. Bu form ince yapıda, beyaz kristal tozu görünümündedir. Bu formu ince ve ufak olması nedeniyle oral ve nazal başta olmak üzere mukozal membran yapısında olan her yerden emilebilir özelliktedir. Suda çözünen yapısı nedeniyle damar içi enjeksiyonlar için de sıklıkla bu formak tercih edilir. En sık kullanılan yöntemler burun içine çekilerek kullanım olmasına rağmen, uzun süreli kullanımlarda burun içi enfeksiyonlarına, kıkırdak ve sinüs deformasyonlarına sebebiyet verebildiği görülmektedir. Diş etlerine sürülmek şeklinde ağız içi uygulama ve oral kullanımlarda ağız içi pH değişikliklerine bağlı olarak emilim az olduğundan pek tercih edilen yöntemler olmadıkları bilinmektedir (Manschreck et al., 1988).

Diğer form olan suda çözünmeyen kokain serbest baz hali ise, kokain hidroklorürün suda eritilip amonyak ya da sodyum karbonat gibi bir baz ile reaksiyona girmesi sağlanarak, eter benzeri bir çözücü maddede çözündürüldükten sonra buharlaşma işlemine tabi tutulması neticesinde meydana gelen serbest baz kokain halidir. Bu işlem sırasında çıkan çatlama sesinden dolayı “krek kokain” ya da oluşan maddenin katı formda olmasından kaynaklı olarak “taş kokain” olarak da bilinir. Bu taş şeklindeki kokain çok düşük sıcaklıklara maruz kaldığında bile uçucu bir hale gelmesinden dolayı sıklıkla inhalasyon yöntemiyle, sigara içine katılarak veyahut limon ya da sirke gibi asidik bir çözücü ile çözünür bir hale getirildikten sonra damar içi kullanılabildiği bilinmektedir. Piyasada saf halde nadiren bulunan kokaini seyreltmek için mısır nişastası, un, pudra, kabartma tozu gibi benzer görünümdeki psikoaktif olmayan maddeler ile karıştırılabildiği bilinmekle birlikte; amfetamin, eroin, lidokain, efedrin gibi psikoaktif olan maddelerle de karıştırılarak satılabildiği bildirilmektedir. En bilinen formu kokain ile eroinin karışımı şeklinde piyasada yer bulmuş olan “speed ya da “speed ball” olarak adlandırılan maddedir. Piyasadaki kokain formları kendi arasında kıyaslandığında hızlı ve güçlü etki nedeniyle toz olan daha

pahalı, krek olan daha ucuz ve saflığı daha az olan ürün olarak karşımıza çıkmaktadır (Favrod-Coune et al., 2010)

Amfetamin türevleri; efedrin, psödoefedrin, 1-fenil-2-propanon (benzil metil keton), fenilasetilkarbinol gibi öncüllerden sentezlenen ve sentezlendiklerinde yüksek uçuculukları nedeniyle satışa uygun olmayan serbest bazlı bir formda bulunan feniletilamin grubu psikostimulanlardır. Bu uçucu formları, satışa uygun hale getirilmek için hidroklorik asit eklenerek pembe, kahverengi, sarı renklerde olabilen, toz ve kristal benzeri katı bir forma çöktürülmesi sağlanır. Böylelikle bu “katı baz” hali oral alıma, nazal kullanıma, inhalasyona ve eritilerek damar içi kullanıma uygun bir hale getirilmiş olur (Chomchai et al., 2015). Bu katı halin yeniden kristalleştirilmesi ile saydamlığı artan daha şeffafa yakın form olarak bilinen, daha çok damar içi kullanımlar için tercih edilen, bağımlılık düzeyi ve çekilme belirtileri daha fazla olan bir form olarak bilinen “kristalin met” ya da “buz” üretilmektedir. Amfetamin ile metamfetamin kendi arasında kıyaslandığında; metamfetaminin daha uzun süren, daha güçlü etkisinin olduğu, bundan dolayı bağımlılık yapıcı etkisinin ve uzun dönem kullanımda verdiği zararın daha yüksek olduğu bilinmektedir (Evren et al., 2018). Metamfetamin kendi içinde değerlendirildiğinde iki optik izomeri vardır: D-Metamfetamin ve L-Metamfetamin. Bu iki izomer Avrupa’da yapılan incelemelere göre piyasada sıklıkla iki enantiyomerin rasemik ve eşit şekilde karışımı şeklinde satılmakta olup, D-Metamfetamin’in yaklaşık 3,5-4 kat kadar daha güçlü ve daha uzun etkili olduğu çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], 2012).

Bahsedilen diğer maddelerin sıklıkla toz ve kristal hallerinin daha sık kullanılmasına karşın ekstazi (MDMA) için de bu formlar mevcut olmasına rağmen, sıklıkla oral alım için hazırlanmış renkli, farklı baskıları ve logoları olan kapsül ya da tablet formlar piyasada bulunmaktadır. Tablet formundaki ekstazi genellikle 30-150mg

MDMA içerdği bildirilmiş olsa da bazılarının içinde çok eser miktarda bulunduğu, bazılarının içinde ise bulunmadığının bildirildiği de görölmüştür (Freudenmann et al., 2006). Tablet formunda MDMA dışında uyarıcı olmayan şeker, inorganik tuzlar, inorganik kimyasallar bulunabileceği gibi uyarıcı özellikteki amfetamin ve katinon türevleri, kafein, opiyat gibi maddelerin de bulunabildiği gösterilmiştir. Alışıldık kullanım dışında kristal ya da toz halinin oral olarak alımı, burun içine sürölmesi ya da çekilmesi veyahut damar içi enjeksiyon şeklinde nadir kullanımları da bildirilmiştir (Parrott, 2004).

Khat yapraklarından elde edilen alkaloid yapıdaki katinonların kimyasal yapısı amfetaminlere benzemekte olup, sentetik katinonların büyük çoğunluğu katinonun beta-keto analogu formundadır (Evren, 2018). Sentetik katinonlardan bazıları metkatinon, mefedron, metilendioksipirovaleron, alfa-pirolidinopentiofenon, metilondur. Bu ürünler beyaz toz şeklindeki görünümüleri ile piyasada “banyo tuzu” ya da “vanilla sky” gibi isimlerle pazarlanmakta; toz, kristal, tablet ve kapsül formlarında satılabilmektedir. Kokain gibi en sık burundan çekilerek kullanılsa da çok çeşitli kullanım yöntemleri mevcuttur: oral, inhalasyon, damar içi, kas içi, deri altı, rektal uygulamalar, küçük kağıtlara emdirilerek yutmak, elektronikya da normal sigaraların içinde kullanmak. Tek başına kullanımlarından ziyade diğerk maddelerle birlikte kullanımları durumunda maddenin yarattığı çekilme belirtilerin daha hafif hissedilmesini sağladığı için sıklıkla sildenafil, ketamin ve diğerk psikostimulanlarla eş zamanlı kullanımları yaygın görölmektedir (Baumann et al., 2014).

Psikostimulanların Kullanım Sıklığı, Epidemiyolojisi

2016 yılında verilerin toplandığı 195 ülkenin dahil edildiği bir çalışmanın verilerine göre, toplamda 100,4 milyon kişide alkol; 26,8 milyon kişide opiyat; 22,1 milyon kişide kanabis; 5,8 milyon

kişide kokain; 4,9 milyon kişide amfetamin ve 3,9 milyon kişide diğer madde kullanım bozukluklarının tanımlandığı bildirilmiştir. Psikostimulan kullanımının diğer maddelere göre geri planda kaldığı, ancak tüm kullanım bozukluklarında erkeklerin kadınlardan yüksek prevalansa sahip olduğu özellikle vurgulanmıştır (Volkow et al., 2023).

Kokainle ilgili birbirini takip eden yılların verileri incelendiğinde, Avrupa’da en çok kullanılan yasadışı uyuşturucu madde olduğu; tüm dünyada yaklaşık 20 milyon kişi tarafından kullanılmakta olduğu; Türkiye’de esrar, eroin, metamfetaminden sonra dördüncü sıklıkla kullanılan madde olarak bildirildiği; Türkiye’de madde kullanımı nedeniyle tedaviye başvuranlar arasında kokain kullanım bozukluğu bildirenlerin %2 gibi ufak bir yüzdeyi oluşturduğu; acil servise başvuranlarda madde kullanımı ile ilişkili ölüm yaşanan kişilerin sayısının 2015 yılı için 56 vaka olduğu bildirilmiştir (United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], 2017 ve Turkish National Police Counter Narcotics Department, 2017).

2017 Dünya Uyuşturucu Raporu’nda son bir yıl içinde ekstazi kullanıcısı olduğu bildirilen 21,6 milyon kişi olduğu; birçok ülkede ekstazi olduğu söylenerek yeni sentetik maddelerin piyasaya sürülmeye başlandığı; MDMA maddesinin Türkiye, Hırvatistan ve Romanya’da en çok yakalanan madde tipi olarak raporlandığı bildirilmiştir. Avrupa’da son dönemde kokain, MDMA, amfetamin türevi maddelerin çeşitliliğinde bir artış saptandığı, sentetik katinonlar ve fenetilaminler gibi farklı kimyasal yapıda maddelerin yakalanan maddelerde sıklıkla tespit edilmeye başlandığı raporlanmıştır. Yine aynı çalışma verilerine bakıldığında uyuşturucu madde kaynaklı acil servis başvurularında eroin, kokain ve esrar başı çekerken, MDMA maddesinin daha gerilerde ve altıncı sırada olduğu görülmüştür. Tedaviye başvuran kişilerin kullanım bildirimlerine bakıldığında MDMA maddesinin %1’den daha az bir

oranda ve önceki yıllarla paralel olduğu artış trendinde olmadığı bildirilmiştir (UNODC, 2017). Türkiye’de yürütülen çalışmalarda MDMA ilişkili ölümlerin saptandığı bir çalışmada ise MDMA doz aşımına bağlı bildirilen ölüm sayısının 2014 yılında 113 ve 2013 yılıyla kıyaslandığında iki katı olduğu; 2016 yılında ise bu sayının 252’ye yükselme trendinde olduğu raporlanmış, bu durum maddenin sentetik yapısı ve içine eklenen muhtemel farklı diğer maddelerden kaynaklanan artmış toksisite ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmaya çalışılmıştır (UNODC, 2017 ve European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2016).

ABD’de yürütülen anket çalışması verilerine göre 2021 yılında yaklaşık 36 milyon kişinin amfetamin, 22 milyon kişinin kokain, 20 milyon kişinin ekstazi türü maddelerin kullandığı tahmin edilmekte birlikte; kadınların en sık kullandığını bildirdiği maddenin amfetamin türü uyarıcılar iken, erkeklerin en sık bildirdiği iki maddenin sırası ile opiyatlar ve kokain olduğu saptanmıştır (United Nations, 2023 ve Center of Behavioral Health Statistics, 2024). Bu çalışmada aynı zamanda ülkeler karşılaştırılmak tedaviye başvuran kişilerin kullandığını bildirdiği maddeleri incelediklerinde; Avrupa ve Asya’da tedaviye başvuranların sıklıkla tercih maddesini opiyat olarak tanımladığı, Latin Amerika için bunun kokain, Afrika’da kenevir iken, Doğu ve Güneydoğu Asya’da metamfetamin olduğu bildirilmiştir (Center of Behavioral Statistics, 2024). Ayrıca amfetamin türevi uyarıcı kullanın popülasyonlarda kadın nüfusları yüksek olmasına rağmen, tedaviye başvuran kadın sayısının düşük olması; kadınların aile içinde beklentilerinin olması, çocuk bakımı gibi sorumluluklarının olması, damılgalanma, çocukla ilgili hakların kaybına sebep olmasından ve hukuki yaptırımlara maruz kalmaktan duyulan endişe ile açıklanmaya çalışılmıştır (Emiral Öztürk et al., 2024).

Diğer psikostimulanlara nazaran daha az epidemiyolojik veri olan sentetik katinonlar; 2000’li yılların başında Avrupa pazarına

çevrimiçi platformlar ve internet üzerinden satış ile giren maddeler olmakla birlikte 2009-2010 yıllarında mefedron ile ilişkili bildirilen ölümlerin artması ile yasal bazı süreçleri tabi tutulmaya başlanmış olup ilk kez 2010 yılında Avrupa ülkerinin yasal olarak yasaklı madde olarak yer almaya başladı. Mefedronun yasaklanması üzerine 2014 yılına gelindiğinde piyasada 61 yeni sentetik katinon türevinin saptandığı, 2018 yılında bu sayının artarak 550; 2021 yılında 1165; 2022 yılında ise 1165'i bulduğu görülmüştür. Uyuşturucu üreticilerinin sıklıkla formülünü değiştirerek, yeni bir sentetik madde olarak piyasaya sürmelerinden kaynaklanan çeşitlilik konusunda; güncel çabaların yetersiz kalması, maddekullanımının tespit edilmesinin ileri tetkikler gerektirmesi nedeniyle zorlu olması, diğer maddelere uygulanan yasal yaptırımların henüz uygulanmıyor olmasından kaynaklı devam eden bir sorun olmaya devam etmektedir (Chen et al., 2024).

Psikostimulanların Nörobiyolojik Etki Mekanizmaları

Kokain, moleküler formülü $C_{17}H_{21}NO_4$ olan, kimyasal ismi içerdiği kükürt ve benzoil ester nedeniyle “benzoilmetilekgonin” olarak bilinmektedir. Ekgonin molekülü tropan sınıfından bir anesteziiktir ve etkisini birçok farklı mekanizma üzerinden gerçekleştirir: Sodyum kanallarını bloke ederek istirahat membran potansiyeli ve aksiyon potansiyelini düşürür; potasyum kanallarına ve sodyum-kalsiyum kanallarını etkileyerek hücre içi kalsiyum miktarında değişikliğe yol açar (Jonkman et al., 2013); ventral tegmental alandan nukleus akkumbens, amigdala ve hipokampüse uzanan dopaminerjik nöronlara etki ederek bağımlılık yolları, iştah, dürtüsel davranışlar üzerinde önemli değişiklikler görülmesine neden olur (Schoenbaum et al., 2008); ventral tegmental alandan anterior singulat korteks ve medial & dorsolateral prefrontal kortekse uzanan dopaminerjik nöronların uyarılması ile kişinin doğru yanlış ayrımı yapabilmesini, muhakeme becerisini, karar verebilme süreçlerinde bilişsel sürece nazaran dürtüsel süreçlerin

devreye girmesini kolaylaştırır (Baik, 2013); dopamini sinaptik aralıktan uzaklaştıran dopamin aktif taşıyıcısını (DAT) bloke ederek dolaylı yoldan sinaptik aralıktaki dopamin miktarında hızlı artışa neden olur ve bu kullanım sonrasında ilk belirtilerden biri olan öfori ile direk ilişkilidir (Nestler, 2005); yalnızca DAT'a etki etmekle kalmayıp presinaptik bölgedeki diğer serotonin reuptake taşıyıcısı (SERT) ve norepinefrin taşıyıcısı (NET) üzerine de yüksek afinitesi olması nedeniyle akut dönem kokain kullanımlarında 5HT_{1A} otoresptörü üzerinden serotonerjik etkinin azalmasına sebep oluyorken, kronik kullanımlarda serotonine yanıt duyarlılığı ve tolerans gelişmesinde rol oynar; norepinefrin seviyelerindeki değişikliğe öncelikli olarak norepinefrin geri alımını NET üzerinden bloke ederek, daha sonra ise norepinefrin salınımını arttırarak sinaptik aralıktaki norepinefrin düzeylerinde ciddi bir artışa neden olur (Woolverton et al., 1992 ve Campbell vd, 2023); glutamaterjik reseptörler ve NMDA reseptörlerinde değişikliğe neden olarak nöronal plastisiteye sebep olur (Yuan et al., 2013); stres altında aktive olması beklenen hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksının aktive olmasına sebep olarak akut kokain kullanımında kortizol seviyelerinde hızlı bir yükselişe neden olur; endojen opiat sistemlerinin dopaminerjik yollarla olan etkileşimi nedeniyle kronik kokain kullanımında kappa opioid reseptörleri ve bu reseptörün endojen ligandı işlevi gören dinorfinde upregülasyon görülmesine bağlı olarak endorfin yetmezliğine benzer bir kliniğe bağlı olarak kişilerde disforik, anksiyöz ya da depresif duyudurum dalgalanmaları görülebilir (Piras et al., 2010).

Amfetamin ve metamfetamin türevi maddeler lipofilik yapıları sayesinde kan beyin bariyerini hızlıca geçerler ve merkezi sinir sisteminde, kokain benzeri etki ile, nöronların presinaptik uçlarından dopamin başta olmak üzere, tüm katekolaminlerin salınımına yol açarlar. Eş zamanlı olarak geri alımını DAT, NET, SERT ve nöron içinde yer alan sinaps aralığına katekolamin dolu

vezikül boşalmasında etkin görev alan veziküler monoamin taşıyıcısı (VMAT) gibi birçok taşıyıcı üzerinden bloke ederek sinaptik aralıkta katekolamin artışına neden olurlar (Carvelli, 2014). Aynı zamanda katekolaminlerin yıkımında etkin bir rolü olan monoamin oksidazı inhibe ederek katekolamin sirkülasyonunu engelleyerek sinaptik aralıkta hızlıca katekolamin birikmesine yol açar (Sulzer et al., 2005). Merkezi sinir sisteminde yer alan dopaminerjik yollarla bağlantı içinde olan striatum, prefrontal korteks, ventral tegmental alan, hipokampus, limbik sistem ve ödül yolları gibi birçok beyin bölgesinde aşırı katekolamin birikimine bağlı aşırı uyarılmışlık ve buna bağlı olarak nöronal fonksiyonlarda gecikme veya nöronal hasar gibi durumlar görülebilmektedir (Yamamoto et al., 2010).

Ekstazi (MDMA) diğer psikostimulanlar gibi günün sonunda dopamin, norepinefrin ve serotonin konsantrasyonlarını arttıran bir işleve sahip olsa da, öncelikli etkisini diğerlerinden farklı olarak serotonin salınımını uyararak ve yüksek afinitesi nedeniyle SERT'e bağlanıp serotonin geri alımını inhibe etmesi üzerinden yapmaktadır. Sinaptik bölgede daha çok serotonin birikimi görülse de görece daha az olmakla birlikte dopamin ve norepinefrin miktarlarında artış yaşanır. Yapılan çalışmalarda akut dönemde belirgin serotonin artışı ile seyreden klinik, kronik kullanımlarda serotonin ve SERT üzerinden gerçekleşen bir serotonin disfonksiyonunu beraberinde getirdiği, buna bağlı olarak MDMA'nın nörotoksitesini gösterdiği yönünde bazı bulgular bildirilmiştir. Diğer stimulanlardan farklı olarak MDMA için bahsedilen hallüsinojen ve empatojen özelliklerin, serotonin 5HT_{2A} reseptörünün stimülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Parrott et al., 2013). Serotonerjik etkilerinin yanı sıra birçok sistem üzerine etkileri de tanımlanmıştır: striatum ve substantia nigra üzerine nörotoksik etkilerine bağlı olarak hareket ve motor bozuklukların oluşabilmektedir; MDMA intoksikasyonlarında ciddi hayati

tehlikeye neden olan hiponatremiyi D₂ reseptörleri, hipertermiyi D₁ reseptörleri kardiyotoksik etkileri ise alfa₁, alfa₂ ve beta adrenerjik reseptörler üzerinden yaptığı gösterilmiştir; HPA aksını uyarak kortizol salınımını uyardığı ancak farklı olarak beraberinde hipotalamusun ve 5HT_{1A} reseptörünün doğrudan stimülasyonuna bağlı olarak oksitosin serum seviyelerinde de artış görüldüğü, sosyalleşmeyi kolaylaştıran pozitif duygu ve davranışların ortaya çıkışında oksitosinin etkili olduğu birçok çalışmada öne sürülmüştür (Parrott et al., 2016); MDMA'nın bağımlılık yapıcı etkilerini ödül merkezindeki kannabinoid 1 (CB₁R), kannabinoid 2 (CB₂R) ve endojen opioid reseptörleri üzerinden yaptığı değinilmiştir (Rietjens et al., 2012); merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde birçok patoloji ile ilişkilendirilen hücre büyümesi, hücreler arası iletişim ve metabolizması ile ilişkilendirilen nöropeptid Y'nin tekrarlayan MDMA maruziyetlerinde serum seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (Gonçalves et al., 2016).

Sentetik katinonlar amfetaminlerin yapısal olarak beta-keton analogudur, yani beta karbonuna bağlı olarak bulunan hidrojenin ketona dönüşmesi neticesinde amfetaminden katinon, metamfetaminden metkatinon, MDMA'dan metilon oluşmaktadır. Bu nedenle; amfetamin ve MDMA'nın özelliklerini bir arada göstererek sinaptik aralıkta monoamin artışı ile birlikte hem stimulan hem de hallüsinojen etkilerinden bahsedilebilir (Altun et al., 2018). Birçok kompleks yapıda sentetik katinon bulunduğu için, kimyasal kompozisyonlarına bağlı olarak; bazıları DAT, NET, SERT, VMAT gibi taşıyıcıları inhibe ederken, bazılarını stimüle edebildiği bildirilmiştir. Bunlar içinde tanımlananlardan olan mefedron nonselektif taşıyıcı substratıdır ve dopamin, serotonin, norepinefrinin salınımını uyarmaktadır. Buna karşın 3,4-metilendioksiprovaleron (MDPV), DAT ve NET için inhibe edici işleve sahip olup farklı mekanizmalar üzerinden etkilerini göstermektedir. Mefedron ve MDPV bu farklı özellikleri nedeniyle

birlikte verildiklerinde dopamin geri alımını kokainden çok daha potent bir şekilde gerçekleştirmekte ve piyasada bu sebeple birlikte kombinasyonlarına da sık rastlanmaktadır (Glennon et al., 2017).

Psikostimulanların Farmakokinetik ve Farmakodinamik Etkileşimleri ve Kullanılan Tanısal Yöntemler

Kokain kullanımından sonra kullanım biçimine göre mukozal membranlardan, akciğerlerden hızlıca emilir. Kanda ortaya çıkma süreleri ve biyoyararlanımları kullanım biçimine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Damar içi kullanımlarda biyoyararlanım yaklaşık %90 civarı ve en fazla iken; sırasıyla inhalasyon ve burun içine çekerek kullanımlarda biyoyararlanım azalarak devam etmekte olup; oral kullanımlarda %30'lara kadar düştüğü bildirilmiştir. Etkinin başlama süresine göre değerlendirildiğinde ise inhalasyonun yaklaşık 5-7 saniyede etkisinin başladığı not edilirken; intravenözde 10-15 saniye içinde hızlıca etkilerinin görülebildiği, nazal ve oral uygulamalardan sonra etkinin ancak dakikalar içinde başlayabildiği gösterilmiştir (Benowitz, 1993). Etki başladıktan sonra, kokainin ester yapıda bir molekül olmasından ötürü, metabolizmasında esteraz enzimleri büyük rol oynar. Hepatik esteraz bu metabolizma sürecinde büyük bir payın yıkımını üstlenirken, onu hidroliz ile enzimatik olmayan yol ve plazma psödokolinesteraz enzimleri takip eder. Karaciğerde oksidatif birçok enzimatik süreçten geçtikten sonra norkokain isimli bir yıkım ürününe dönüşür (American College of Medical Toxicology, 2015). Gebelik sürecinde karaciğerde gerçekleşen metilasyon süreçlerinde artış gözlenmesi nedeniyle gebelik döneminde kokain kullanılması durumunda oluşan norkokain miktarının daha yüksek miktarlarda olduğu bildirilmiştir. Norkokain, kokaine kıyasla daha vazokonstriktör etkide bir molekül olması nedeniyle plasental dolaşımla ilgili sorunlara veyahut fetüse geçerek başka komplikasyonlara sebebiyet verebilmektedir. Kullanım yöntemini gösterebilecek bir diğer yıkım ürünü ise kokainin sadece inhalasyon ile tüketilmesi durumunda

piroliz ürünü olarak elde edilen anhidroekgonin-metil-esterdir (AEME). Bu ürünün yalnız başına saptanması inhalasyon ya da sigara içi kullanıma işaret ederken; anhidroekgonin (AE) ile birlikte bulunması krek kokain kullanımına işaret etmektedir (Kolbrich et al., 2006). Kokainin vücuttan atılması sürecinde ise %10-20 arası değişken ve az bir miktarının kokain olarak değişmeden atıldığı, geri kalanının metabolitler olarak idrarda ve dışkıda yer aldığı; alınan tek dozluk kokainin %85-90'ının 24 saat içinde vücuttan atıldığı, tekrarlayan kullanımlarda bu sürenin günlere uzayabildiği bilinmektedir (Vidal et al., 2016).

Kokain ve metabolitleri acil durum koşullarında ve adli süreçler nedeniyle güncel yöntemler ile idrar, kan, saç, tükürük, ter, anne sütü gibi vücut örneklerinde teşhis edilebilmektedir (Shakleya et al., 2010). Bir kişinin kokain etkisinde olup olmadığını ya da yakın zamanda olan kullanımı saptamak için sıklıkla kan, tükürük ve idrar testleri yapılırken; kişinin geçmişteki kullanımının belirlenmesinde en uzun süre tespit edilebildiği saç örneği ile çalışılması gerekmektedir (Rotolo et al., 2021). Kan ve tükürük örnekleri için kullanımdan sonra ilk 24 saat içinde pozitiflik saptanırken; metabolize olmaya başladıktan itibaren 3 güne kadar idrarda; metabolize olmaya başladıktan 30 güne kadar terde; kullanıldığı ilk günden itibaren 250 güne kadar saç örneklerinde teşhis edilebileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Benowitz, 1993).

Amfetamin ve metamfetamin büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilip böbrekler tarafından atılır. Metafetamin büyük ölçüde değişmeden metamfetamin olarak atılırken; karaciğerin P450 2D4 enzimlerinin yaptığı N-demetilasyon ile metamfetamine; hidroksilasyon ile 4-hidroksimetamfetamine; beta-hidroksilasyon ile norepinefrine dönüştürülmektedir. Polimorfik bir sitokrom olan P450 2D4 kişiden kişiye metabolizasyon hızı açısından fark yarattığı için etki sürelerinde de farklılıklara neden olabilmektedir. Tek doz olarak alınan metamfetaminin %70'i 24 saat içinde idrarda %30-

50'si metamfetamin, %15'i 4-hidroksimetamfetamin, %10'u amfetamin olarak atılır. Vücutun idrarla metamfetamin atılımı idrarın asitleştirilmesi ile artırılabilirken, bazikleştirilmesi ile yavaşlatılabilmektedir (Cody et al., 2004). Psikostimulanlar arası etki hızı karşılaştırıldığında kokainin beyne ulaşma süresi en hızlı iken onu sırasıyla metamfetamin ve D-amfetamin izler. D-amfetamin oral olarak alındığında ödül merkezini çok az düzeyde uyatabiliyor iken; damar içi enjeksiyon şeklinde kullanımlarda etki başlangıcı hızlı olabilmektedir (Cruickshank et al., 2009).

Amfetamin ve metamfetamin, kokain ile benzer olarak idrar, kan, saç, tükürük, ter, anne sütü gibi vücut örneklerinde teşhis edilebilmektedir (Kraemer et al., 1998). Tek doz kullanımlarda idrarda pozitiflik süresi ortalama 24 saat olarak bildirilmekte, yüksek dozlarda ya da kronik kullanımlarda bu sürenin 2-5 güne varabildiği görülmektedir (Keltner et al., 2005). Pozitif sonuçlanan ilaç kullanım öyküsü olan durumlarda idrar toksikolojilerinin klinik ile birlikte değerlendirilmesinin önemi tanımlanan yanlış pozitiflikler nedeniyle vurgulanmıştır. Eş zamanlı kullanılan bupropion (Casey et al., 2011), fenilefrin, psiödoefedrin, metilfenidat (Manzi et al., 2002), selejilin, trazodon, labetolol, aripiprazol (Caricasole et al., 2019), atomoksetin (Fenderson et al., 2013) gibi tedavilerin yalancı amfetamin ya da amfetamin pozitifliği yapabildiği bildirilmiştir (Pope et al., 2023).

Ekstazi oral olarak alındığında hızlı şekilde emilir, etkisi metabolizma hızına göre değişkenlik göstermekle birlikte 30-60 dakika içinde başlar, yaklaşık iki saat içinde pik düzeyine ulaşır, karmaşık ve değişkenlik gösteren metabolizmal süreçler nedeniyle 2 ila 12 saat arasında etkinlik süresi değişkenlik gösterebilmektedir. Esas metabolizması karaciğerde gerçekleşmekle birlikte faz 1 ve faz 2 metabolizmaları sonucunda birçok sayıda aktif metabolit meydana gelmektedir. Karaciğerdeki metabolizma tek seferlik ve düşük dozlarda alındığında doza bağımlı bir yol izlerken; tekrarlayan

dozlarda ve yüksek miktarda kullanımlarda MDMA metabolitlerinin metabolizasyon üzerine otoinhibisyonuna bağılı olarak süreci yavaşlatmasına bağılı olarak plazma düzeyleri dozdan bağımsız ve yavaş bir seyir gösterir. Bu durum toksisite riskini arttırır. MDMA'nın idrarla atılımı dozdan bağımsız ve sabit miktarlardadır (Papaseit et al., 2018). Bahsedilen diğerk psikostimulanlardan farklı olarak MDMA, yapılan post-mortem çalışmalarda organ ve dokularda plazma konsantrasyonunun yaklaşık 18-30 kat fazlasının karaciğerk ve beyin dokularında birikebildiğı gösterilen bir maddedir (Carvalho et al., 2012). Bu birikime bağılı olduğı ön görölse de, tam mekanizması bilinmemekle birlikte heptatotoksiste, immünsupresyon ve beyin dejenerasyonları sebep olabildiğı bildirilmeye devam etmektedir (Boyle et al., 2010).

MDMA karaciğerkde N-demetilasyon ile aktif bir metabolit olan 3,4-metilendioksiamfetamine (MDA) dönüşür, faz 2 metabolizması sonucunda MDA o-demetilasyon ile 3,4-dihidroksimetamfetamin (HHMA) ve 3,4-dihidroksiamfetamine (HHA) ayrılır. Daha sonra bu iki ürün O-metile olarak 4-hidroksi-3-metoksimetamfetamine (HMMA) ve 4-hidroksi-3-metoksiamfetamine (HMA) parçalanır (Rietjens et al.,2012). Diğerk metabolik yolların devreye girmesi ile sülfatlara ve glukronid konjugatlara kadar parçalanmaya devam edebilir. İdrar toksikoloji taramalarında tanısıal olarak bahsedilen bu ara ürünlere bakılmaktadır: HHMA, HMMA, HMA, HHA (Abraham et al., 2009).

Sentetik katinonların akut etki olarak kullanımlarını takiben öfori ve uyanıklığı arttırıcı etkileri ile bilinmekte ve bu etkileri yaklaşık 10-20 dakika içinde başlamakta, 45-90 dakika içinde pik yapmakta, 2-3 saat plato yapmakta ve toplamda 6-12 saat içerisinde etki azalmaya başlamaktadır (Baumann et al., 2013).

Sentetik maddelerin yapısı sürekli değiştiğinden ve eklenen çıkarılan ufak moleküller için ek bir kit gerekiyor olması gerekmesinden ötürü sentetik katinonlar rutin idrar toksikolojisinde sıklıkla tespit edilemeyen türde psikostimulanlardır. Bu maddelerin tespiti için sıklıkla adli tıpa yollanarak gaz spektrometrisi, kütle spektrometresi, sıvı kromatografisi ya da kızılötesi dedektörleri gibi ileri tetkiklerle moleküllerin pozisyonlarına, kütesine, optik izomerlerine kadar incelendikleri tetkiklere tabi tutulmaları gerekmektedir (Banks vs., 2013).

Psikostimulan Kullanımına Bağlı Ruhsal Bozukluklar

Psikostimulanlar ödöl yolakları ve tüm katekolaminerjik yolaklara olan uyarıcı etkileri nedeniyle ilk kullanım dozlarında fazık olarak dopamin ateşlemesi yapması, kişinin dozlar arasında aşerme benzeri bir istek yaşamasına ve madde ile ödöl eşleştirmesi yapmasına neden olur. İlk dozu takip eden dozlarda, ilk dozda yaşanan dopamin ateşlemesinin yaşanabilmesi için daha yüksek dozlar gerekmekte, yeterince artış gösteren bir dozlama olmadığında kişinin uyarıcı maddeyi daha hızlı etkinin sağlandığı farklı kullanım biçimleriyle ve farklı maddeler ile eş zamanlı olarak kullanma davranışlarının görüldüğü bildirilmektedir. Tüm bu süreçlerin kişinin mesleki, sosyal, bireysel hayatını etkilemeye başladığı düzeylerde bir bağımlılık sürecine gidişatin olduğundan bahsedilebilir (Uzbay, 2015). Psikostimulan kullanımının kişinin hayatına olan olumsuz ekileri dışında, maddenin kimyasal yapısı gereği organlara ve özellikle merkezi sinir sistemi üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında, intoksikasyon, yoksunluk sendromu, madde kullanımına bağlı psikotik bozukluklar, amnezik bozuklukluklar ve davranış bozuklukları gibi birçok kliniğin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu kliniklerin bazıları sadece madde etkisinde iken ortaya çıkıyorken; daha yüksek dozlarda ve tekrarlayan kullanımlarda geri dönüşümsüz ve kalıcı bazı kliniklere

dönebildikleri yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (Akiyama, 2006).

Psikiyatrinin güncel tanılama sistemleri oluşturulurken baz alınan iki sistem vardır. Bunlar; DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) ve ICD (International Classification of Diseases) tanılama sistemleridir. Türkiye’de kullanılmakta olan en son versiyonları DSM için DSM-V iken; ICD için ICD-10’dur. DSM-V ve ICD-10 üzerinden değerlendirildiğinde, psikostimulan kullanımının ve psikostimulan kullanımına sekonder oluşan ruhsal bozukluklar belli alt başlıklar altında toplanmıştır. ICD-11 güncel verilerle tanımlanmış olsa da ülkemizde henüz kullanıma girmemiş olması nedeniyle tanısal sınıflandırmalarda halen kullanılmakta olan ICD-10 sisteminde psikostimulanları kapsayan tanımlar “F14- Kokain kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal bozukluklar” ve kahve dahil diğer tüm psikostimulanları kapsayan “F15- Kafein ve diğer stimulanların kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal bozukluklar” tanı kümeleridir. Önceki bölümlerde vurgulandığı üzere psikostimulanların sıklıkla birbirinin etkisi arttırmak, uzatmak ya da yaşanan yan etkilerini minimalize etmek için birden fazla maddenin bir arada kullanımının sık bildirilmesi ile oluşan klinikleri tanımlamakta “F19- Birden fazla ilaç ve başka psikoaktif maddenin kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal bozukluklar” tanı kümesi büyük bir yüzdeyi kapsamaktadır (World Health Organization [WHO], 2018).

Bir diğer tanı sistemi olan DSM-V için ise; kullanılan her bir maddeye göre tanımlanan, kullanılan maddenin etkilerini; işlevsellik düzeyinde ne gibi etkilerinin olduğuna, kişinin aynı davranış paternine yaşanan tüm olumsuz sonuçlara rağmen devam edip etmediğine, fizyolojik olarak yoğun kullanımla direk ilişkili olan yoksunluk ve tolerans gibi klinik bulguların varlığını araştırmaya dayanan belirteçler mevcuttur. Bu belirteçler Tablo 1’de gösterildiği şekildedir. Bu belirteçlerden kaçının karşıladığına bakılarak

bağımlılık düzeyini hafif düzey bağımlılık, orta düzey bağımlılık, ağır düzey bağımlılık olarak tanılamak; kişinin arındırma ve idame tedavilerinin belirlenmesi, aşerme düzeyinin tahmin edilmesi, hangi alanlarda müdahalelerin gerektiğinin tanımlanması için kişiye özel tedavi protokollarının düzenlenmesinde yardımcı olmaktadır (American Psychiatric Association [APA], 2013).

Tablo 1. DSM-5 Uyarıcı Kullanım Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Klinik Gösterge (Son 12 Ay İçinde En Az İkisinin Varlığı)
Uyarıcı maddeyi niyetlenilenden daha büyük miktarlarda veya daha uzun süreli tüketilmesi.
Uyarıcı madde kullanımını bırakmak ya da denetim altına tutmak için sürekli bir istek olması ya da çabaların sürekli sonuçsuz kalması.
Uyarıcı maddeyi elde etmek, kullanmak veya etkilerinden kurtulmak için aşırı zaman harcanması.
Uyarıcı maddeyi kullanmaya yönelik güçlü bir arzu, dürtü veya aşerme (craving) varlığı.
Uyarıcı maddenin tekrarlayan kullanım sonucu iş, okul veya evdeki başlıca rol yükümlülüklerinin ihmal edilmesi.
Uyarıcı maddenin yol açtığı/alevlendirdiği sosyal veya kişilerarası sorunlara rağmen kullanıma devam edilmesi.
Uyarıcı madde uğruna önemli mesleki, sosyal veya eğlenme-dinlenme etkinliklerinden vazgeçilmesi.
Yineleyici bir biçimde tehlikeli olabilecek durumlarda uyarıcı kullanımı (örn. uyarıcı madde etkisinde araç kullanımı).
Büyük bir olasılıkla uyarıcı madde kullanımının tetiklediği kalıcı/tekrarlayan fiziksel ya da psikolojik soruna rağmen kullanıma devam konusundaki ısrarcı tutumun varlığı
Tolerans Gelişimi: İstenen etki için miktarın belirgin artması veya aynı miktarda etkinin azalması.
Yoksunluk Sendromu: Karakteristik yoksunluk belirtileri veya bu belirtileri önlemek için uyarıcı (ya da başka bir) madde alımı.
DSM-5 sisteminde bozukluğun şiddeti, karşılanan kriter sayısına göre şu şekilde derecelendirilir: Hafif Dereceli: 2- 3 kriter Orta Dereceli: 4- 5 kriter Ağır Dereceli: 6 veya daha fazla kriter

Kaynak: American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)

Psikostimulan Kullanımına Bağlı Akut İntoksikasyon: Klinik Belirtiler ve Acil Şartlarda Yönetimi

Psikostimulan intoksikasyonları merkezi sinir sistemini uyarıcı özellikteki maddelerin yüksek dozlarda alınması ya da farklı tip uyarıcı maddelerin bir arada alınması sonucunda ortaya çıkan acil bir tıbbi durumdur. Merkezi sinir sisteminin aşırı uyarılması, öforik hal, özgüvende artış, hipertermi, rabdomiyoliz gibi ortak bazı özellikleri olsa da, kullanılan uyarıcı maddenin kimyasal yapısı ve etki mekanizmalarına göre belirtiler farklılık gösterebilmektedir (Ballester et al., 2025).

Kokain kullanımına bağlı akut intoksikasyon: Kokain aşırı doz kullanımına bağlı intoksikasyonla ilişkili klinik belirtiler multisistemik özellikte olabilir. Bu belirtilerden bazıları: Öforik hal, konuşmada artış, iştahta azalma, özgüvende ve libidoda artış, çevresel uyaranlara karşı artmış dikkat görülse de; intoksikasyon durumlarında disforik hal, sinirlilik, huzursuzluk, stereotipik tekrarlayıcı hareketler, konfüzyon, bulanık görme, bulantı, kusma, göz bebeklerinde dilatasyon, vücut ısısının yükselmesi, hipertansiyon, taşikardi, sistemik vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonunda artış, taşiaritmiler, bradikardi, uzamış QT ve genişlemiş QRS, generalize tonik klonik epileptik nöbet, hemorajik inme, iskemik inme gibidir. Bunlardan ağır intoksikasyonu gösteren tablolardan birisi; 45 santigrat dereceye varabilen ateşe bağlı hipertermi olup sıklıkla eşlik eden rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon ve asidoza bağlı karaciğer yetmezliğinin de geliştiği sistemik dekompanasyon durumlarıdır (Zimmerman, 2012). Bu gibi durumlarda yakın gözlem ve hidrasyon önem taşımakta, epileptik durumlarda diazepam infüzyonu eklenmeli, trombosit agregasyonunu engellemek için aspirin tedavisi verilmeli ve eşlik eden ajitasyon durumlarında benzodiazepinler öncelikli olmak üzere eşlik eden psikotik belirtilerin varlığında

düşük doz antipsikotikler tedaviye eklenebilmektedir (Rodrigues et al., 2024).

Amfetamin ve metamfetamin kullanımına bağlı akut intoksikasyon: Metamfetamin intoksikasyonu kokain kullanımına bağlı intoksikasyon belirtileri ile büyük bir çoğunlukta ortak klinik belirti kümesine sahiptir ancak kronik ve yüksek dozlarda metamfetamin kullanımında dikkat ve bellek fonksiyonları, karar verme mekanizmalarında bozulmalara sebep verebildiği, nörogörüntüleme çalışmalarında beyin görüntülerinde saptanabilen dejeneratif bulguların olabildiği, dopaminerjik yollarda morfolojik değişikliklerin tanımlanabildiği bildirilmiştir (Krasnova et al., 2009). Diğer psikostimulan intoksikasyonları ile karşılaştırıldığında psikotik belirtilerin ve davranış bozukluklarının eşlik ettiği bir klinik daha sık görülmekte olup psikotik belirtilerin süresi kişiden kişiye değişmekte olup; bazı kişilerde maddenin vücuttan atılmasının sonrasında gerilemekte, diğerlerinde madde kullanımı olmayan bir ay süre zarfında devam edebilmekte, bir diğer grupta ise şizofreni benzeri kalıcı bir hal alabildiği bildirilmektedir. Sıklıkla tanımlanan psikotik belirtiler görülme sıklığına göre; işitsel varsanı (%90,6), perseküsyon hezeyanı (%90,6), düşünce okunması ve sokulması gibi hezeyanlar (%75), görsel varsanı (%68,8), somatik varsanı olarak bildirilmiştir (Akiyama, 2006). 2018 yılında yapılan bir sistematik derlemede ise metamfetamin kullanımına bağlı psikotik belirtiler gösteren kişilerin persekütif hezeyan, işitsel varsanı, dezorganize davranış, amaca yönelik harekette azalma, saldırganlık ve affektif küntleşme gibi şizofreninin pozitif belirtileri gibi negatif belirtilerinin de bazılarını kısa dönemler için gösterebildiklerini vurgulamıştır (Voce et al., 2019). 2017 yılında cohort tipte Avustralya’da yürütülen, metamfetamin kullanımına bağlı psikotik bozukluk gelişen kişilerin üç yıl süre ile aralıklı takip edilerek psikotik belirtilerin kalıcılığı ve özellikleri not edilerek, madde kullanımına bağlı oluşan geçici psikotik bozukluk ile kalıcı

psikotik belirtiler arasında ayırım yapmak amacıyla yürütülen bir çalışma sonuçlarında; perseküsyon hezeyanlarının ve taktil varsanların istatistiksel olarak anlamlı olarak geçici psikotik bozukluklarda görüldüğü, kompleks işitsel varsanların ve diğer tip hezeyanların sıklıkla kalıcı psikotik bozukluk ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (McKetin et al., 2017). Psikotik belirtilerin ve davranış problemlerinin eşlik ettiği intoksikasyon durumlarında hastanın sıklıkla komutlara uymayan, uyum sağlamakta güçlük çeken, dezorganize bir halinin olmasından kaynaklı sıklıkla benzodiazepin, antipsikotik tedavilerin acil müdahaleye eklenmesi, bazı gereken durumlarda antipsikotiklerin enjeksiyon tedavilerinin kontrollü verilmesi, fiziksel kısıtlama uygulanması gerekebilmektedir. Rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği sık görülen tablolardan olması nedeniyle uzun süreli fiziksel kısıtlamanın ve enjeksiyon uygulamalarının kişinin kreatin kinazını arttırabileceği düşünürak eş zamanlı hidrasyon desteği unutulmamalıdır (Krasnova et al., 2009).

Ekstazi (MDMA) kullanımına bağı akut intoksikasyon:

Ekstazi diğr psikostimulanlarla kıyaslandığında intoksikasyon tablosunda yaptığı multisistemin etkilerin daha çeşitli olduğı ve sıklıkla ölümle ilişkili bildirimlerin sık yapıldığı bir madde olarak bilinmektedir (van Amsterdam et al., 2020). Öfori, duygudurum kabarması, sosyallikte artış, duygusal açıklık gibi sıklıkla ekstazi ile ilişkilendirilen istenen belirtiler 100mg MDMA dozu ile sağılanıyorken, 180mg ve üzeri MDMA dozları intoksikasyon ile ilişkilendirilmektedir (Meyer, 2013). Taşikardi, yüksek ateş, yüksek tansiyon, hipertansif kanama, dehidrasyon, huzursuzluk, ajitasyon, anksiyete, paranoya, epileptik nöbetler, rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği, hepatotoksisite, miyokardiyal enfarktüs, kardiyak aritmiler, serebral enfarktüs, intrakraniyal kanama, dissemine intravasküler koagülasyon, çoklu organ yetmezliği, hiponatremi, sinirlilik, midriasis, gibi diğr uyarıcı intoksikasyonlarında olan belirtiler ve ekstaziye daha spesifik olan bruksizm, görsel ve işitsel

varsanılar, ağrıya duyarlılıkta artış, tik benzeri hareketler, dudaklarını kemirme ve yalama hali, depersonalizasyon, antidepresan kullanımı ile birliktelik durumlarında konfüzyon, diyare, diaforez, artmış derin tendon refleksi ya da miyoklonus varlığı gibi belirtileri olan serotonin sendromu gibi semptom çeşitliliği görülebilmektedir (Evren, 2018). Kliniğin ölümcül olabilecek nitelikte olması nedeniyle kişinin semptomatik takibi ve yakın gözlemi yapılmalı, monitorizasyonu, kas tonusu, pupil çapı, vital takibi aralıklarla yapılmalı, hidrasyon desteği sağlanmalı, eş zamanlı başka madde kullanımının olup olmadığı, reçeteli bir antidepresan ya da serotonerjik ilaç kullanıp kullanmadığı anamnezde öğrenilmelidir. Arteriyel kan gazı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kardiyak enzimler, hemogram gibi tetkikler istenmeli, hidrasyona ek olarak hipertermi varlığında soğuk uygulama yapılmalıdır. Hiponatremi varlığında hipertonic salin solüsyonu ile hidrasyon tercih edilmeli, olası epileptik nöbetlere hazırlıklı olunmalıdır (van Amsterdam et al., 2020).

Sentetik katinon ve khat türevleri kullanımına bağlı akut intoksikasyon: Sentetik katinonlar akut kullanımda öfori ve uyanıklığı enerji ve konsantrasyonu, cinsel isteği arttırmakta; yüksek doz ve kronik kullanımlarda hipertermi, taşikardi, hallüsinasyon, paranoya, deliryum, artmış kaygı, intihar düşüncesi, patlayıcı saldırgan davranışlar ile bilinmektedir (Colon-Perez et al.,2016). Dehidrasyon ve hipertermiye sekonder rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği, iskemi, çoklu organ yetmezliği gibi ölümle sonuçlanabilecek birçok sistemin tutulumu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra oldukça garip ve aşırı patlayıcı saldırgan davranışlara sebep olması nedeniyle “zombi hapi” olarak da bilinmekte ciddi psikotik tablolarla, katatoniye ve davranış bozukluklarına sebep olmaktadır. Net bir antidotu ve farmakolojik tedavisi olmamakla birlikte sıklıkla dezorganize ve saldırgan durumlar için yakın gözlem altında

tutularak antipsikotik uygulanması gerekmekte, hidrasyon öncelikli tedavilerden biri olmalıdır (Romanek et al., 2017).

Psikostimulan Kullanımına Bağlı Yoksunluk Sendromu

Psikostimulan kullanım bozukluklarında yoksunluk belirtileri sık görülmese de tekrarlayan kullanımlar ve yüksek dozlarda kullanımları olan kişilerin; bir sonraki kullanıma kadar geçen sürede, kullanılan dozun azaltılmasında ya da tamamen bırakılmasında günler içinde başlayan “crash” olarak adlandırılan ani enerji düşüklüğü hali ile başlayıp 1 hafta ile 1 aya kadar sürebildiği durumlar tanımlanabilmektedir. Bu dönemde en sık tanımlanan belirtiler disforik duygudurum, anhedoni, sinirlilik, canlı rüyalar, kas krampları, titreme, irritabilite, sinirlilik, saldırganlık, ajitasyon görülebileceği gibi kişinin istek durumunun şiddetine göre olası intihar girişimleri açısından da dikkatli olunmalıdır. Vejetatif belirtilerden olan iştah ve uyku metamfetamin dışındaki psikostimulanların yoksunluğunda, artış da gösterebilir, azalma da gösterebilir iken; metamfetaminin ile sıklıkla uykuya ve yemeye doyamama görüldüğü bildirilmiştir (Coffey et al., 2000). Diğer psikostimulanlardan hallüsinojen özellikler göstermesi ile ayrılan MDMA’nın yoksunluk yapıp yapmadığı ile ilgili birkaç tartışma konusu vardır: Birincisi hallüsinojenlerin yoksunluk belirtisi olmadığı için benzer özellikler gösteren MDMA’nın da yoksunluk belirtilerinin olmadığıdır (APA, 2013). İkincisi uykusuzluk, karamsarlık, anhedoni, letarji, irritabilite gibi belirtilerinin olduğu ve diğer uyarıcı maddeler ile benzer yoksunluk belirtilerine sahip olduğu yönündedir (McGregor et al., 2005). Bir diğeri ise aslında yoksunluk belirtilerinin olmadığı, bahsedilen belirtilerin “come down effect (çöküş etkisi)” olarak da adlandırılan madde kullanıldığı dönem olan aşırı yükselişten normale dönüldüğünde hissedilen normale alışma süreci olduğunu savunmaktadır (McKetin et al., 2014).

Bahsedilen bu belirtilerin tedavisinde faydalı olduğu istatistiksel olarak anlamlı gösterilen tedavi yöntemleri tanımlanmıştır: 14 gün süre ile 15-60mg/gün mirtazapin tedavisi, 10 gün süre ile başlanıp kesilen 400mg/gün modafinil tedavisi, tekrarlayıcı transkraniyal magnetik stimülasyon uygulamalarının dorsolateral prefrontal korteks bölgesine iki kez 12 günlük ara ile 5'er günlük ardışık uygulamanın yapılması (Li et al., 2023).

Psikostimulan Kullanımına Bağlı Bağımlılık Sendromu Güncel Tedavi Algoritmaları

Psikostimulan kullanım bozuklukları için reseptör düzeyinde istek, aşerme ve diğer belirtileri tamamen tersine çeviren spesifik farmakoterapik ajanlar güncel literatürde ve uygulamalarda henüz tanımlanamamıştır ancak çalışmalar devam etmektedir. Acil durum/kriz yönetimi becerileri eğitimi, bilişsel davranışçı terapi, akupunktur, antidepresan tedaviler, dopamin agonistleri, antipsikotikler, antikonvülsanlar, disülfiram, opiyat agonistleri, N-Asetilsistein, psikostimulan tedaviler olmak üzere psikostimulan bağımlılık tedavisinde kullanılan 11 tedavi modalitesinin etkilerinin incelendiği, 29 sistematik tarama çalışmasının verilerinin dahil edildiği bir sistematik literatür tarama çalışmasında; istatistiksel olarak anlamlı bir etkide bulunduğu gösterilen tek müdahalenin acil durum yönetim becerileri olduğu bu nedenle bu tip eğitimlerin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması gerektiği bildirilmiştir. Aynı ayrı yapılmış farklı çalışmalarda bilişsel davranışçı terapinin, disülfiramın, antidepresanların psikostimulan tedavilerinde fayda sağladığı raporlanmış olsa da örneklem boyutları ve diğer çalışmalarda benzer sonuçların elde edilememiş olması nedeniyle ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (Ronsley et al., 2020).

Madde kullanımının sonlanmasına ve madde çekilme belirtilerine bağlı olarak sıklıkla görülen anhedoni ve disforik duygudurum için eklenen antidepresanlar üzerine yürütülen 37

randomize kontrol çalışmasının verileri incelendiğinde; desipramin, fluoksetin ve bupropion tedavilerinin etkilerinin kısa dönem için olduğu, sonrasında yoksunluk, istek, aşerme gibi uzun dönem belirtileri üzerine anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Pani et al., 2011).

N-Asetilsistein arındırma ve idame tedavilerinde reaktif oksijen radikallerini bağlamak ve glutamat transporter-1 sayısını eski haline döndürmesi ve sinaptik aralıktaki glutamatu uzaklaştırması ile stimulan kullanım bozukluklarında görülen sinaptik glutamat homeostazının sağladığı hipotez ile kokain kullanım bozukluğunda kullanılabileceği , kokain aşermelerinin azalmasında fayda sağladığı çalışmalar bildirilmiştir (Nocito Echevarria et al., 2017).

Sistemik taramada anlamlı bir veri elde edilememiş olsa da bupropion tedavisinin opiat ve kokain kullanım bozukluğunun birlikte olduğu durumlarda metadon tedavisi ile fayda sağladığı (Poling et al., 2006); mirtazapin tedavisinin metamfetamin kullanım bozukluğu olan kişilerde kullanılan miktarı azaltmak ve aşermeler konusunda fayda sağladığı (Colfax et al., 2011); bir antikonvülzan olan topiramatin metamfetamin kullanım bozukluğunda sınırlı sayıda kanıtlanmış etkileri gösterilse de, kokain ve alkol kullanım bozukluğu birlikteliğinde yoğun bir şekilde görülen aşermeleri azaltabildiği (Kampman et al., 2013); opiat reseptör antagonisti olan naltrekson tedavisinin tek başına aşermeleri önlemede etkili olmadığı ancak bilişsel davranışçı terapi ile kombinasyonlarında ayık kalınan süreyi uzatabildiği (Schmitz et al., 2014), amfetamin kullanım bozukluğunda relapsları ve aşermeleri azaltabildiği (Coffin et al., 2018); disülfiram tedavisinin tek başına psikostimulan kullanım bozukluklarında etkisi sınırlı olsa da alkol kullanım bozukluğu eşlik eden psikostimulan kullanımlarında günlük 250mg dozlama ile fayda sağlayabildiği (Oliveto et al., 2011) çalışmalarda gösterilen verilerden bazılarıdır.

Farmakolojik tedavilerin yanında uzun dönem psikostimulan kullanımında oluşan bilişsel fonksiyonlardaki bozulmayı desteklemek için ek psikoterapi müdahalelerine de ihtiyaç vardır. Bilişsel davranışçı terapi öncelikli olmak üzere motivasyonel görüşmeler, psikoeğitim, aile görüşmeleri, kendi kendine yardım modeli, grup terapileri gibi birçok farklı alanda destek sağlanabilmekte; kişide kalıcı bir davranış değişikliğinin sağlanması için farmakoterapi ile bütünlük içinde psikoteröpatik işbirliğinin sağlandığı bir iletişim kurmanın önemi de sıklıkla vurgulanmaktadır (Stulz et al., 2011 ve United Nations Office on Drugs and Crime, 2020).

Psikostimulan Kullanımına Bağlı Diğer Ruhsal Bozukluklar ve Güncel Tedavi Algoritmaları

Psikostimulan kullanımına bağlı psikiyatri acillerinde sıklıkla karşılaşılan tablolar; psikostimulan kullanımına bağlı psikotik bozukluklar ve psikostimulan kullanımına bağlı zihin ve davranış sorunları olarak bilinen sıklıkla dürtü kontrol sorunları, riskli davranışlar ve toplum için risk doğurabilecek saldırgan davranışların bir arada görülebildiği bir klinikte (Arkell et al., 2022). Acil servislerde sık olmamakla birlikte uzun ve yüksek dozlarda psikostimulan kullanımı sonrasında maddenin prefrontal kortekse olan etkileri üzereinden yer bulan bilişsel bozukluklar da bu ruhsal bozukluklardan bir diğeri olarak bildirilmektedir (Potvin et al., 2018).

Psikostimulan Kullanımına Bağlı Psikotik Bozukluk: Bu tablo geçmişte aynı zamanda hallüsinojen özellik gösteren ekstazi etkisinde sıklıkla tariflenen bir klinik de olsa, yeni nesil psikotimulanların artan karmaşık sentetik yapıları nedeniyle son dönemlerde birçok psikostimulan madde ile birlikte anılmaya başlanmıştır. Son dönemde psikostimulanlar arasında kullanımının artışının bildirildiği ve klinik açıdan daha çok karşımıza çıkmay

başlayan metamfetamin kullanımına bağlı psikotik bozukluk ile ilgili yapılmış çalışmalarda; tekrarlayan ve yüksek dozlarda kullanımın (Gan et al., 2018), çoklu madde kullanımının, form olarak kristalin metamfetamin formunda olan formun, ailede primer ya da madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk öyküsünün olması (Suleiman et al., 2014), komorbid dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, organik olmayan psikoz, şizofreni, bipolar bozukluk, şizoaffektif bozukluk, depresyon tanılarının olması halinde psikotik bozukluk tablosunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Su et al., 2018 ve Arunogiri et al., 2018). Psikoz ve madde kullanım bozukluğu birlikteliğinin incelendiği çalışmalarda dört farklı hipotez üzerinden bu birliktelik açıklanmaya çalışılmıştır; birincisi madde kullanım bozukluğunun birincil sorun olduğu durumda psikoz buna sekonder bir klinik olarak ortaya çıkabilmekte, ikincisinde psikotik bozukluk birincil sorun ve yaşanan dopaminerjik değişikliklerinin self medikasyon olarak dopamini dengeleyici etkileri ile karşılaşılması durumunda sekonder bir madde kullanım bozukluğu ortaya çıkabilmekte (Göğcegöz ve Zakirov, 2018); üçüncü olarak kişinin hem madde kullanım bozukluğu hem de psikotik bozukluklar için ortak bir yatkinlaştırıcı faktörü bulunmakta ve buna bağlı olarak ikisi de bu yatkinlaştırıcı ya da tetikleyici faktörlerin bir araya gelmesinden kaynaklanmakta; son olarak ise psikotik bozukluk ve madde kullanım bozukluğu rastlantısal olarak eş zamanlı olarak gelişmekte ve birbirinin şiddetini arttıran bir özellik göstermektedir (Cadet et al., 2014 ve Gregg et al., 2007). Yine bu psikotik tablonun süreleri incelendiğinde yapılan çalışmalarda maddenin vücuttan atılmasını takip eden sürelerde halen psiktik sürecin devam ettiği farklı süreler tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda bu psikotik belirtilerin bir ay içinde gerilediği bildirilirken; bazılarında 2-3 aya uzadığı (Voce et al., 2019), diğerlerinde 5-6 ay içinde gerilediği (Yeh et al., 2001), 16 yıllık uzun süreli bir takip çalışmasında ise metamfetamin kullanımına bağlı psikotik bozukluk tanısı ile takip

süreci başlayan kişilerin madde kullanımı açısından remisyonda takip edildiği bildirilen takip süresinin sonunda %16'sının tanısının şizofreniye çevrildiği bildirilmiştir (Wearne & Cornish, 2018 ve Booncharoen et al., 2010). Madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk olarak takibe başlanan ve takipte şizofreni tanısı ile belirtilerin devam ettiği klinikteki hastaların, primer olarak şizofreni tanısı alan kişilerle kliniklerinin karşılaştırılması konusunda ise madde kullanımı ile başlayan süreçlerde aloji, affektif düzleşme ve şizofrenide görülmesi beklenen negatif belirtilerin daha nadiren olduğu ve psikotik içeriklerinin sıklıkla paranoid persekütif hezeyan özelliğinde olduğu bildirilmiştir (Medhus et al., 2015 ve Niemi-Pynttari et al., 2013).

Psikostimulan Kullanımına Bağlı Zihin ve Davranış

Sorunları: Artmış impulsivite ve davranış problemleri tüm bağımlılıklarda görülmekle birlikte, metamfetamin kullanım bozukluğu ile ilgili güncel çalışmalarda da sıklıkla anılmaya başlanmıştır (Moallem & Ray, 2018). İmpulsivite, kelime anlamı olarak dürtüsellik, yani yapılan eylemin hızlıca bir arzusun doyurulması için plan ve düşünme süreçlerinin katkısı olmaksızın hızlıca karar verme halidir. Dürtüsel karar verme ve dürtüsel seçim yapma, diğer seçeneklerin tam boyutlu olarak düşünülmeden karar verilmesini kapsar ve değerlendirmek için kullanılan testlerden biri gecikme indirimi (delay discounting) olarak da bilinen bir testtir ve ödülün verilmesinin gecikmesi durumunda kişiye göre subjektif değerinin azalması durumu ile değerlendirilir. Yapılan meta analiz çalışmaları madde kullanım bozukluğu olan hastaların “delay discounting” sürelerinin, madde kullanımı olmayan kişilere göre daha uzun olduğu ve bu nedenle madde isteği geldiğinde arayışlarının sıklıkla uzun süreler devam ettiği gösterilmiştir (MacKillop et al., 2011). Yapılan çalışmalarda aynı zamanda metamfetamin kullanım bozukluğunun klinik görünüm olarak affektif bir kliniğe daha yakın olduğu, irritabilite ve saldırganlıkla

seyredebildiği gibi, riskleri öngörme düzeylerindeki düşüş ve dürtüsellik ile alınan kararlar nedeniyle disinhibisyondan kaynaklanan davranış sorunlarının görülebildiği, genellikle akut madde etkisindeki dönemde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Grant et al., 2012).

Psikostimulan Kullanımına Bağlı Bilişsel Bozukluk:

Metamfetamin kullanımına bağlı sıklıkla bildirilen bu durum kişilerin uzun dönem madde kullanımı sonrası takiplerini içeren verilerini bir arada inceleyen bir meta-analiz çalışmasında birçok farklı kongitif bozukluğa sebebiyet verebileceğini bildirmiştir. Bunlardan bazıları; dikkat ve yürütücü işlevlerin kısmi kaybı, sözel akıcılığın azalması, tüm bellek tipleri ve görsel hafıza üzerine orta düzeyde bir yeti kaybına sebep verebildiği, dürtüsellikte artış, ödül mekanizmasındaki sistematik öğrenmenin bozulması, sosyal becerilerde kayıplar ile gidebildiği, ciddi nöronal hasar ile giden kullanım süreçlerine sekonder neredeyse zeka geriliğine benzer, yetersiz bir muhakeme ve amaca yönelimin belirgin azaldığı klinik tablolarla karşımıza çıkabileceği raporlanmıştır (Potvin et al.,2018). Bir diğer çalışmada ise psikostimulan kullanımı olan kişilerde karar verme mekanizmalarının, yürütücü işlevlerin bozulduğunun; uzun süre remisyon sağlanması durumlarında dikkati sürdürme ve hafıza kusurlarının geri dönüşümlü ve düzelebilen klinikler olsa da yürütücü işlevler, sosyal biliş ve karar verme becerilerinde meydana gelen bozulmaların uzun süreli remisyon sağlanmasına rağmen devam eden bilişsel bozukluklar olarak kalabildiği vurgulanmıştır (Verdejo-Garcia & Rubenis, 2020).

Kaynakça

Akiyama K. (2006). Longitudinal clinical course following pharmacological treatment of methamphetamine psychosis which persists after long-term abstinence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1074, 125–134.
<https://doi.org/10.1196/annals.1369.012>

Altun, B., & Çok, İ. (2018). Yeni psikoaktif maddeler: Sentetik katinonlar [New psychoactive substances: Synthetic cathinones]. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 7(2), 136–145.
DOI: 10.5336/pharmsci.2018-60669

American College of Medical Toxicology (2015). Interpretation of urine analysis for cocaine metabolites. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 11(1), 153–154.
<https://doi.org/10.1007/s13181-013-0360-5>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Arnell TR, Bradshaw K, Downey LA, Hayley AC. Acute effects of amphetamine and related psychostimulants on impulsivity: a systematic review of clinical trials. *Addict Biol.* 2022 Mar;27(2):e13128. doi: 10.1111/adb.13128. PMID: 35229937.

Arunogiri, S., Foulds, J. A., McKetin, R., & Lubman, D. I. (2018). A systematic review of risk factors for methamphetamine-associated psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 52(6), 514–529.
<https://doi.org/10.1177/0004867417748750>

Baik J. H. (2013). Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in neural circuits*, 7, 152.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00152>

Ballester, J., Lindsay, D., Simon, K., Weinstein, L., Weiss, S., Denny, R., & Ciccarone, D. (2025). ASAM/AAAP Clinical Practice Guideline (CPG) for Stimulant Use Disorder (StUD) Management: Commentary on Research Priorities. *Journal of addiction medicine*, 19(5), 512–514.
<https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000001494>

Banks, M. L., Worst, T. J., Rusyniak, D. E., & Sprague, J. E. (2014). Synthetic cathinones ("bath salts"). *The Journal of emergency medicine*, 46(5), 632–642.
<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.11.104>

Baumann, M. H., Partilla, J. S., & Lehner, K. R. (2013). Psychoactive "bath salts": not so soothing. *European journal of pharmacology*, 698(1-3), 1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.020>

Baumann, M. H., Solis, E., Jr, Watterson, L. R., Marusich, J. A., Fantegrossi, W. E., & Wiley, J. L. (2014). Baths salts, spice, and related designer drugs: the science behind the headlines. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(46), 15150–15158.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3223-14.2014>

Benowitz N. L. (1993). Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacology & toxicology*, 72(1), 3–12.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1993.tb01331.x>

Boyle, N. T., & Connor, T. J. (2010). Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced immunosuppression: a cause for concern?. *British journal of pharmacology*, 161(1), 17–32. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00899.x>

Cadet, J. L., Bisagno, V., & Milroy, C. M. (2014). Neuropathology of substance use disorders. *Acta*

neuropathologica, 127(1), 91–107. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1221-7>

Campbell RR, Lobo MK. Neurobiological mechanisms underlying psychostimulant use. *Curr Opin Neurobiol*. 2023 Dec;83:102786. doi: 10.1016/j.conb.2023.102786.

Capela, J. P., Carmo, H., Remião, F., Bastos, M. L., Meisel, A., & Carvalho, F. (2009). Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: An overview. *Molecular Neurobiology*, 39(3), 210–271. <https://doi.org/10.1007/s12035-009-8064-1>

Caricasole, V., Spagnolo, G., Di Bernardo, I., Cirnigliaro, G., Piccoli, E., & Dell'Osso, B. (2019). Aripiprazole causing false positive urine amphetamine drug screen in an adult patient with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 94, 152126. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152126>

Carvalho, M., Carmo, H., Costa, V. M., Capela, J. P., Pontes, H., Remião, F., Carvalho, F., & Bastos, M.deL. (2012). Toxicity of amphetamines: an update. *Archives of toxicology*, 86(8), 1167–1231. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0815-5>

Carvelli L. (2014). Amphetamine activates/potentiates a ligand-gated ion channel. *Channels (Austin, Tex.)*, 8(4), 294–295. <https://doi.org/10.4161/chan.29968>

Casey, E. R., Scott, M. G., Tang, S., & Mullins, M. E. (2011). Frequency of false positive amphetamine screens due to bupropion using the Syva EMIT II immunoassay. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 7(2), 105–108. <https://doi.org/10.1007/s13181-010-0131-5>

Center of Behavioral Health Statistics, S. (2024). Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States:

Results from the 2023 National Survey on Drug Use and Health .
<http://archieve.hshsl.umaryland.edu/handle/10713/22692>

Chen, S., Zhou, W., & Lai, M. (2024). Synthetic Cathinones: Epidemiology, Toxicity, Potential for Abuse, and Current Public Health Perspective. *Brain sciences*, 14(4), 334.
<https://doi.org/10.3390/brainsci14040334>

Chomchai, C., & Chomchai, S. (2015). Global patterns of methamphetamine use. *Current opinion in psychiatry*, 28(4), 269–274. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000168>

Cody, J. T., Valtier, S., & Nelson, S. L. (2004). Amphetamine excretion profile following multidose administration of mixed salt amphetamine preparation. *Journal of analytical toxicology*, 28(7), 563–574. <https://doi.org/10.1093/jat/28.7.563>

Coffey, S. F., Dansky, B. S., Carrigan, M. H., & Brady, K. T. (2000). Acute and protracted cocaine abstinence in an outpatient population: A prospective study of mood, sleep and withdrawal symptoms. *Drug and Alcohol Dependence*, 59(3), 277–286. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(99\)00126-X](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(99)00126-X)

Coffin, P. O., Santos, G. M., Hern, J., Vittinghoff, E., Santos, D., Matheson, T., Colfax, G., & Batki, S. L. (2018). Extended-release naltrexone for methamphetamine dependence among men who have sex with men: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)*, 113(2), 268–278. <https://doi.org/10.1111/add.13950>

Colfax, G. N., Santos, G. M., Das, M., Santos, D. M., Matheson, T., Gasper, J., Shoptaw, S., & Vittinghoff, E. (2011). Mirtazapine to reduce methamphetamine use: a randomized controlled trial. *Archives of general psychiatry*, 68(11), 1168–1175. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.124>

Colon-Perez, L. M., Tran, K., Thompson, K., Pace, M. C., Blum, K., Goldberger, B. A., Gold, M. S., Bruijnzeel, A. W., Setlow, B., & Febo, M. (2016). The Psychoactive Designer Drug and Bath Salt Constituent MDPV Causes Widespread Disruption of Brain Functional Connectivity. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(9), 2352–2365. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.40>

Cruickshank, C. C., & Dyer, K. R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction (Abingdon, England)*, 104(7), 1085–1099. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02564.x>

Degenhardt L, Charlson F, Ferrari A et al. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;5:987-1012. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30337-7

Emiral Öztürk, G., Gökler, E.M. (2024). Global Health and Social Impacts of Drug Use Disorders. *Turkish Medical Journal*, 9(3), 126-132. <http://doi.org/10.70852/tmj.1531194>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2014). European information centre and database on new drugs. *Publications Office of European Union*. doi:10.2810/32306

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2016). *Recent changes in Europe's MDMA/ecstasy market: EMCDDA rapid communication*. DOI: 10.2810/817237

Evren, C. (2018). *Madde ve kullanım bozukluğunda tanı ve tedavi kılavuzu*. Yerküre Yayınları.

Evren, C., & Bozkurt, M. (2018). Update on Methamphetamine: an Old Problem that We have Recently Encountered. *Dusunen Adam Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 31(1), 1-10. <https://doi.org/10.5350/DAJPN20183101001>

Favrod-Coune, T., & Broers, B. (2010). The health effect of psychostimulants: A literature review. *Pharmaceuticals*, 3(7), 2333–2361. <https://doi.org/10.3390/ph3072333>

Feduccia, A. A., Holland, J., & Mithoefer, M. C. (2018). Progress and promise for the MDMA drug development program. *Psychopharmacology*, 235(2), 561–571. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4779-2>

Fenderson, J. L., Stratton, A. N., Domingo, J. S., Matthews, G. O., & Tan, C. D. (2013). Amphetamine positive urine toxicology screen secondary to atomoxetine. *Case reports in psychiatry*, 2013, 381261. <https://doi.org/10.1155/2013/381261>

Freudenmann, R. W., Oxler, F., & Bernschneider-Reif, S. (2006). The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction (Abingdon, England)*, 101(9), 1241–1245. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01511.x>

Gan, H., Zhao, Y., Jiang, H., Zhu, Y., Chen, T., Tan, H., Zhong, N., Du, J., & Zhao, M. (2018). A Research of Methamphetamine Induced Psychosis in 1,430 Individuals With Methamphetamine Use Disorder: Clinical Features and Possible Risk Factors. *Frontiers in psychiatry*, 9, 551. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00551>

Glennon, R. A., & Dukat, M. (2017). Synthetic Cathinones: A Brief Overview of Overviews with Applications to the Forensic Sciences. *Annals of forensic research and analysis*, 4(2), 1040.

Gonçalves, J., Martins, J., Baptista, S., Ambrosio, A. F., & Silva, A. P. (2016). Effects of drugs of abuse on the central neuropeptide Y system. *Addiction Biology*, 21(4), 755–765. <https://doi.org/10.1111/adb.12518>

Göğcegöz, I., & Zakirov, F. (2018). Psikoaktif madde kullanım bozukluğu ve psikoz birlikteliğinde birincil ikincil ayrımı: Olgu sunumu. *Current Addiction Research*, 2(1), 27-30. <https://doi.org/10.5455/car.105-1522739910>

Graddy, R., Buresh, M. E., & Rastegar, D. A. (2018). New and emerging illicit psychoactive substances. *Medical Clinics of North America*, 102(4), 697–714. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.02.010>

Grant, K. M., LeVan, T. D., Wells, S. M., Li, M., Stoltenberg, S. F., Gendelman, H. E., Carlo, G., & Bevins, R. A. (2012). Methamphetamine-associated psychosis. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 7(1), 113–139. <https://doi.org/10.1007/s11481-011-9288-1>

Gregg, L., Barrowclough, C., & Haddock, G. (2007). Reasons for increased substance use in psychosis. *Clinical psychology review*, 27(4), 494–510. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.09.004>

Jonkman, S., & Kenny, P. J. (2013). Molecular, cellular, and structural mechanisms of cocaine addiction: a key role for microRNAs. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(1), 198–211. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.120>

Kampman K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>

Kampman, K. M., Pettinati, H. M., Lynch, K. G., Spratt, K., Wierzbicki, M. R., & O'Brien, C. P. (2013). A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence*, 133(1), 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.05.026>

Keltner, N. L., & David, G. F. (2005). *Psychotropic drugs*. Elsevier.

Kittirattanapaiboon, P., Mahatnirunkul, S., Booncharoen, H., Thummawong, P., Dumrongchai, U., & Chutha, W. (2010). Long-term outcomes in methamphetamine psychosis patients after first hospitalisation. *Drug and alcohol review*, 29(4), 456–461. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2010.00196.x>

Kolbrich, E. A., Barnes, A. J., Gorelick, D. A., Boyd, S. J., Cone, E. J., & Huestis, M. A. (2006). Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration. *Journal of analytical toxicology*, 30(8), 501–510. <https://doi.org/10.1093/jat/30.8.501>

Kraemer, T., & Maurer, H. H. (1998). Determination of amphetamine, methamphetamine and amphetamine-derived designer drugs or medicaments in blood and urine. *Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications*, 713(1), 163–187. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(97\)00515-x](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(97)00515-x)

Krasnova, I. N., & Cadet, J. L. (2009). Methamphetamine toxicity and messengers of death. *Brain research reviews*, 60(2), 379–407. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.03.002>

Li, M. J., & Shoptaw, S. J. (2023). Clinical management of psychostimulant withdrawal: review of the evidence. *Addiction (Abingdon, England)*, 118(4), 750–762. <https://doi.org/10.1111/add.16093>

Lima, M. S., Reisser, A. A., Soares, B. G., & Farrell, M. (2003). Antidepressants for cocaine dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD002950. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002950>

MacKillop, J., Amlung, M. T., Few, L. R., Ray, L. A., Sweet, L. H., & Munafò, M. R. (2011). Delayed reward discounting and addictive behavior: A meta-analysis. *Psychopharmacology*, 216(3), 305–321. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2229-0>

Manschreck, T. C., Laughery, J. A., Weisstein, C. C., Allen, D., Humblestone, B., Neville, M., Podlewski, H., & Mitra, N. (1988). Characteristics of freebase cocaine psychosis. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 61(2), 115–122.

Manzi, S., Law, T., & Shannon, M. W. (2002). Methylphenidate produces a false-positive urine amphetamine screen. *Pediatric emergency care*, 18(5), 401. <https://doi.org/10.1097/00006565-200210000-00019>

Markel, H. (2011). Über coca: Sigmund Freud, Carl Koller, and cocaine. *JAMA*, 305(13), 1360-1361. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.394>

McGregor, C., Srisurapanont, M., Jittiwutikarn, J., Laobhripatr, S., Wongtan, T., & White, J. M. (2005). The nature, time course and severity of methamphetamine withdrawal. *Addiction (Abingdon, England)*, 100(9), 1320–1329. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01160.x>

McKetin, R., Baker, A. L., Dawe, S., Voce, A., & Lubman, D. I. (2017). Differences in the symptom profile of methamphetamine-related psychosis and primary psychotic disorders. *Psychiatry research*, 251, 349–354. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.028>

McKetin, R., Copeland, J., Norberg, M. M., Bruno, R., Hides, L., & Khawar, L. (2014). The effect of the ecstasy 'come-down' on the diagnosis of ecstasy dependence. *Drug and alcohol dependence, 139*, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.02.697>

McKim, W. A. (2000). *Drugs and behavior: An introduction to behavioral pharmacology* (4th ed.). Prentice-Hall.

Medhus, S., Rognli, E. B., Gossop, M., Holm, B., Mørland, J., & Bramness, J. G. (2015). Amphetamine-induced psychosis: Transition to schizophrenia and mortality in a small prospective sample. *The American journal on addictions, 24*(7), 586–589. <https://doi.org/10.1111/ajad.12274>

Meyer, J. S. (2013). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives. *Substance abuse and rehabilitation, 4*, 83-99. <https://doi.org/10.2147/SAR.S37258>

Moallem, N. R., & Ray, L. A. (2018). The relationship between impulsivity and methamphetamine use severity in a community sample. *Drug and Alcohol Dependence, 187*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.01.034>

Nestler E. J. (2005). The neurobiology of cocaine addiction. *Science & practice perspectives, 3*(1), 4–10. <https://doi.org/10.1151/spp05314>

Niemi-Pynttari, J. A., Sund, R., Putkonen, H., Vorma, H., Wahlbeck, K., & Pirkola, S. P. (2013). Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *The Journal of clinical psychiatry, 74*(1), e94–e99. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m07822>

Nocito Echevarria MA, Andrade Reis T, Ruffo Capatti G, Siciliano Soares V, da Silveira DX, Fidalgo TM. N-acetylcysteine for treating cocaine addiction—A systematic review. *Psychiatry Res.*

2017;251:197–203. 10.1016/j.psychres.2017.02.024.
DOI: 10.1016/j.psychres.2017.02.024

Nocito Echevarria, M. A., Andrade Reis, T., Ruffo Capatti, G., Siciliano Soares, V., da Silveira, D. X., & Fidalgo, T. M. (2017). N-acetylcysteine for treating cocaine addiction - A systematic review. *Psychiatry research*, 251, 197–203.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.024>

Oliveto, A., Poling, J., Mancino, M. J., Feldman, Z., Cubells, J. F., Pruzinsky, R., Gonsai, K., Cargile, C., Sofuoglu, M., Chopra, M. P., Gonzalez-Haddad, G., Carroll, K. M., & Kosten, T. R. (2011). Randomized, double blind, placebo-controlled trial of disulfiram for the treatment of cocaine dependence in methadone-stabilized patients. *Drug and alcohol dependence*, 113(2-3), 184–191.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.07.022>

Pani PP, Trogu E, Vecchi S, Amato L. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):Cd002950
10.1002/14651858.CD002950.pub3.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002950.pub3>

Papaseit, E., Torrens, M., Pérez-Mañá, C., Muga, R., & Farré, M. (2018). Key interindividual determinants in MDMA pharmacodynamics. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 14(2), 183–195.
<https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1424832>

Parrott A. C. (2004). Is ecstasy MDMA? A review of the proportion of ecstasy tablets containing MDMA, their dosage levels, and the changing perceptions of purity. *Psychopharmacology*, 173(3-4), 234–241.
<https://doi.org/10.1007/s00213-003-1712-7>

Parrott A. C. (2013). MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational 'Ecstasy' users. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(8), 1466–1484. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.016>

Parrott A. C. (2016). Oxytocin, cortisol and 3,4-methylenedioxymethamphetamine: neurohormonal aspects of recreational 'ecstasy'. *Behavioural pharmacology*, 27(8), 649–658. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000262>

Piras, A. P., Zhou, Y., Schlussman, S. D., Ho, A., & Kreek, M. J. (2010). Acute withdrawal from chronic escalating-dose binge cocaine administration alters kappa opioid receptor stimulation of [35S] guanosine 5'-O-[gamma-thio]triphosphate acid binding in the rat ventral tegmental area. *Neuroscience*, 169(2), 751–757. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.060>

Poling, J., Oliveto, A., Petry, N., Sofuoglu, M., Gonsai, K., Gonzalez, G., Martell, B., & Kosten, T. R. (2006). Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Archives of general psychiatry*, 63(2), 219–228. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.219>

Pope, J. D., Drummer, O. H., & Schneider, H. G. (2023). False-Positive Amphetamines in Urine Drug Screens: A 6-Year Review. *Journal of analytical toxicology*, 47(3), 263–270. <https://doi.org/10.1093/jat/bkac089>

Rietjens, S. J., Hondebrink, L., Westerink, R. H. S., & Meulenbelt, J. (2012). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): interindividual differences due to polymorphisms and drug–drug interactions. *Critical Reviews in Toxicology*, 42(10), 854–876. <https://doi.org/10.3109/10408444.2012.725029>

Rodrigues Alessi, M., Malheiros Ribas, T., Setti Campelo, V., & Mauer, S. (2024). Acute Cocaine Intoxication Leading to Multisystem Dysfunction: A Case Report. *Cureus*, 16(10), e72128. <https://doi.org/10.7759/cureus.72128>

Romanek, K., Stenzel, J., Schmoll, S., Schrettl, V., Geith, S., Eyer, F., & Rabe, C. (2017). Synthetic cathinones in Southern Germany - characteristics of users, substance-patterns, co-ingestions, and complications. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 55(6), 573–578. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1301463>

Ronsley C, Nolan S, Knight R, Hayashi K, Klimas J, Walley A, Wood E, Fairbairn N. Treatment of stimulant use disorder: A systematic review of reviews. *PLoS One*. 2020 Jun 18;15(6):e0234809. doi: 10.1371/journal.pone.0234809

Rotolo, M. C., Pacifici, R., Pellegrini, M., Cardullo, S., Pérez, L. J. G., Cuppone, D., Gallimberti, L., & Madeo, G. (2021). Hair Testing for Classic Drugs of Abuse to Monitor Cocaine Use Disorder in Patients Following Transcranial Magnetic Stimulation Protocol Treatment. *Biology*, 10(5), 403. <https://doi.org/10.3390/biology10050403>

Schmitz, J.M., Green, C.E. Stotts, A.L., Lindsay, J.A., Rathnayaka, N.S., Grabowski, J., Moeller, F.G. (2014). A two-phased screening paradigm for evaluating candidate medications for cocaine cessation and relapse prevention: modafinil, levodopa-carbidoğa, naltrexone. *Drug Alcohol Depend*, 136, 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.12.015>

Schoenbaum, G., & Shaham, Y. (2008). The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biological psychiatry*, 63(3), 256–262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.003>

Schwartz EKC, Wolkowicz NR, De Aquino JP, MacLean RR, Sofuoglu M. Cocaine Use Disorder (CUD): Current Clinical Perspectives. *Subst Abuse Rehabil.* 2022 Sep 3;13:25-46. doi: 10.2147/SAR.S337338

Shakleya, D. M., Dams, R., Choo, R. E., Jones, H., & Huestis, M. A. (2010). Simultaneous liquid chromatography-mass spectrometry quantification of urinary opiates, cocaine, and metabolites in opiate-dependent pregnant women in methadone-maintenance treatment. *Journal of analytical toxicology*, 34(1), 17–25. <https://doi.org/10.1093/jat/34.1.17>

Stulz, N., Thase, M. E., Gallop, R., & Crits-Christoph, P. (2011). Psychosocial treatments for cocaine dependence: the role of depressive symptoms. *Drug and alcohol dependence*, 114(1), 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.06.023>

Su, M. F., Liu, M. X., Li, J. Q., Lappin, J. M., Li, S. X., Wu, P., Liu, Z. M., Shi, J., Lu, L., & Bao, Y. (2018). Epidemiological Characteristics and Risk Factors of Methamphetamine-Associated Psychotic Symptoms. *Frontiers in psychiatry*, 9, 489. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00489>

Sulaiman, A. H., Said, M. A., Habil, M. H., Rashid, R., Siddiq, A., Guan, N. C., Midin, M., Nik Jaafar, N. R., Sidi, H., & Das, S. (2014). The risk and associated factors of methamphetamine psychosis in methamphetamine-dependent patients in Malaysia. *Comprehensive psychiatry*, 55 Suppl 1, S89–S94. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.01.003>

Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W., & Galli, A. (2005). Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Progress in neurobiology*, 75(6), 406–433. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.04.003>

Turkish National Police Counter Narcotics Department. (2017). *2017 Turkish national drug report (2016 data)*. Ministry of Interior.

United Nations Office on Drugs and Crime. (2012). *World drug report 2012* (United Nations publication, Sales No. E.12.XI.1). Vienna: United Nations.

United Nations Office on Drugs and Crime. (2017). *World Drug Report 2017*. United Nations. <https://doi.org/10.18356/c595e10f-en>

United Nations Office on Drugs and Crime. (2020). *Treatment of stimulant use disorders: Current practices and promising perspectives* (Discussion Paper). https://www.drugsandalcohol.ie/36134/1/UNODC_Treatment_of_P_SUD_discussion.pdf

United Nations. (2023). World Drug Report 2023. Office of Drugs and Crime. <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>

Uzday, T. (2015). *Alkol ve madde bağımlılığı: Tüm yönleriyle*. İstanbul Tıp Kitabevleri.

van Amsterdam, J., Pennings, E., & van den Brink, W. (2020). Fatal and non-fatal health incidents related to recreational ecstasy use. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 34(6), 591–599. <https://doi.org/10.1177/0269881119897559>

Verdejo-Garcia, A., & Rubenis, A. J. (2020). Cognitive deficits in people with stimulant use disorders. In A. Verdejo-Garcia (Ed.), *Cognition and addiction: A researcher's guide from mechanisms towards interventions* (pp. 155–163). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815298-0.00011-3>

Vidal, J. C., Bertolín, J. R., Bonel, L., Asturias, L., Arcos-Martínez, M. J., & Castillo, J. R. (2016). Rapid determination of recent cocaine use with magnetic particles-based enzyme immunoassays in serum, saliva, and urine fluids. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 125, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.03.004>

Voce, A., Calabria, B., Burns, R., Castle, D., & McKetin, R. (2019). A Systematic Review of the Symptom Profile and Course of Methamphetamine-Associated Psychosis. *Substance use & misuse*, 54(4), 549–559. <https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1521430>

Wearne, T. A., & Cornish, J. L. (2018). A Comparison of Methamphetamine-Induced Psychosis and Schizophrenia: A Review of Positive, Negative, and Cognitive Symptomatology. *Frontiers in psychiatry*, 9, 491. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00491>

Woolverton, W. L., & Johnson, K. M. (1992). Neurobiology of cocaine abuse. *Trends in pharmacological sciences*, 13(5), 193–200. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90063-c](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90063-c)

World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

Yamamoto, B. K., Moszczynska, A., & Gudelsky, G. A. (2010). Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 101–121. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05141.x>

Yeh, H. S., Lee, Y. C., Sun, H. J., & Wan, S. R. (2001). Six months follow-up of patients with methamphetamine psychosis. *Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed*, 64(7), 388–394.

Yuan, T., Mameli, M., O'Connor, E. C., Dey, P. N., Verpelli, C., Sala, C., Perez-Otano, I., Lüscher, C., & Bellone, C. (2013). Expression of cocaine-evoked synaptic plasticity by GluN3A-containing NMDA receptors. *Neuron*, 80(4), 1025–1038. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.050>

Zimmerman J. L. (2012). Cocaine intoxication. *Critical care clinics*, 28(4), 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.003>

HALÜSİNOJEN ile İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

DUYGU ÖZBAYRAK KARAPINAR⁷

Giriş

Halüsinojenler, gerçeklik algısını değiştirebilen bir grup ilaca verilen yaygın bir terim olup, “psikedelik”, “psikotomimetik” veya “psikotojenik” ilaçlar olarak da bilinirler. 2017 yılındaki uyuşturucu kullanım verilerine bakıldığında, Amerika Birleşik Devletleri’nde halüsinojen kullanan 1,4 milyondan fazla 12 yaş ve üzeri kişi bulunduğu, bunların %1,7’sinin 18-25 yaş arası yetişkinler olduğu saptanmıştır.

Çoğu halüsinojen, 5HT_{2A} reseptör agonisti etkiye sahiptir ve bu da bilişsel bir takım değişikliklere neden olur. Halüsinojenlerin temel özelliklerine bakılacak olursa; 1) Düşünce, algı ve duygudurumda değişiklikler belirgindir 2) Bellek bozuklukları en az düzeyde görülmektedir 3) Uyuşukluk veya aşırı uyarılma belirgin olarak gözlenmemektedir 4) Otonom sinir sistemi yan etkileri en az düzeyde görülmektedir 5) Bağımlılık potansiyeli düşüktür(Jenkins & Gates, 2020).

⁷ Uzman Doktor, Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Orcid ID: 0000-0003-4283-3871

Bu bölümde, halüsinojen maddelerin epidemiyolojisi, sık bilinen halüsinojen maddelere ilişkin sınıflandırma, klinik etkileri ve halüsinojen ilişkili bozuklukların ele alınması amaçlanmıştır.

Sınıflandırma

Halüsinojenlerle ilgili farklı sınıflamalar olmakla birlikte, 5HT_{2A} reseptörüne olan afinitelerine göre klasik ve klasik olmayan halüsinojenler olarak 2 ana gruba ayrılırlar. Klasik olmayan halüsinojenler ise ketamin, ve ekstazi piyasa ismi ile bilinen 3,4-metilendioksi-metamfetamindir (MDMA). Bunlar 5HT_{2A} reseptörüne bağlanmayan norepinefrin ve dopamine benzeyen aynı zamanda amfetaminle (fenilalkilaminlerle) ilişkili olan maddelerdir. Klasik halüsinojenler ise 5HT_{2A} reseptörüne bağlanan bileşikler olup; triptaminler, ergolin türevleri ve feniletilaminler diye alt gruplara ayrılırlar (Li et al., 2025)

Triptaminler, C₃ pozisyonunda bir etilamin zinciri olan 5 üyeli bir pirol halkasına kaynaşmış 6 üyeli benzen halkası olan bir indol ile karakterizedir. Etilamin zincirine metil gruplarının ve C₄ ile C₅ e farklı fonksiyonel grupların eklenmesi ile psilosibin ve onun aktif metaboliti psilosin, Dimetiltriptamin (DMT) oluşur. Bu bileşikler, C₅ pozisyonunda hidroksil grubu bulunan bir triptamin olan endojen nörotransmitter Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) ile yakın ilişkilidir.

Başlangıçta ergot mantarından izole edilen ve daha sonra kimyasal işlemlerle elde edilen ergolinler grubunda da Liserjik Asit Dietilamid (LSD) bulunmaktadır.

Fenetilamin sınıfı, iki karbon bağıyla bağlı bir amino grubuna sahiptir. Meskalin, gibi amfetamin analoglarını içerir (Kelmendi et al., 2022).

Tarihçe

Bir çok kültür tarafından yüzyıllardır doğal olarak oluşan halüsinojenik bileşikler törensel ibadetlerde kullanılmıştır. Hindu kutsal kitabı Rig-Veda'da tanrısal ve sarhoş edici olarak tanımlanan kutsal madde "soma"nın, halüsinojenik mantar *Amanita muscaria*'nın suyundan elde edildiği düşünülmektedir . Asurlular, dini ritüelleri sırasında ve nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar için kenevir kullanmışlardır. Doğu Avrupa'da 16. yüzyıl civarında, sabah sefası tohumlarının halüsinasyonlara neden olduğu biliniyordu. Doğal ergot olan *Claviceps purpurea* da halüsinasyonlar ve zihinsel durumun değişmesiyle ilişkilendirilmiştir (Schultes, 1969).

Psikedelikler doğal olarak mantarlarda ve bitkilerde bulunur. Örneğin, psilosibin farklı mantar türlerinde bulunan ve geçmişte Orta Amerika'nın Maya ve Aztek kültürleri tarafından şifa ve manevi amaçlarla kullanılmış olan bir psikedelik maddedir. Meskalin (Peyote ve San Pedro kaktüsünde bulunur) ve DMT (ayahuasca'nın da bir bileşeni) gibi doğal olarak oluşan psikedelik maddeler de Amerika'nın ilk yerli halkları için kültürel öneme sahip diğer psikedelik maddelerdir. Diğer bileşikler sentetiktir ve ilaç geliştirme programlarının bir parçası olarak keşfedilmiştir; bunlar arasında 1912'de Anton Köllisch tarafından bulunan 3,4-metilendioksi-metamfetamin (MDMA) ve 1938'de Albert Hofmann tarafından bulunan liserjik asit dietilamid (LSD) gelmektedir (Kelmendi et al., 2022).

Sentetik halüsinojen LSD, 1938'de İsviçreli kimyager Albert Hofmann tarafından formüle edilmiştir. Birkaç yıl sonra Hofmann'ın bileşiğe yanlışlıkla maruz kaldıktan sonra halüsinasyonlar görmesi ile LSD'nin halüsinojenik etkisi ortaya çıkmıştır.

1950'lerde psikiyatristler LSD'yi analitik psikoterapiye yardımcı olarak kullanmışlardır. LSD, bu dönemde aynı zamanda eğlence amaçlı bir uyuşturucu olarak da popüler hale gelmiştir.

1960’larda ise yüksek bağımlılık potansiyeline sahip ve bilinen tıbbi kullanımı olmayan yasadışı bir madde (I. sınıf madde) olarak sınıflandırılmıştır(Williams & Erickson, 2000a)

Epidemiyoloji

Geçmiş yıllarda halüsinojenler üzerine yapılan araştırmalar esas olarak psilosibin, meskalin ve LSD gibi serotonerjik sisteme etki eden maddelere odaklanırken; DSM-5'te kullanılan "halüsinojenler" terimi, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti fenilsiklidin (PCP), çeşitli monoaminler üzerinde karma etkiye sahip 3,4-metilenedioksi-metamfetamin (MDMA) ile hem opioid hem de dopamin reseptörlerine etki eden Salvia divinorum gibi diğer birçok madde türünü de kapsayacak şekilde genişlemiştir. Serotonerjik halüsinojenlerin psikiyatrik ve fonksiyonel etkilerine odaklanan çalışmalar karışık sonuçlar vermektedir; genellikle bağımlılık riski düşüktür ve bilinen bir yoksunluk sendromu yoktur (Shalit et al., 2019; Wu et al., 2008).

Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD), Ulusal Alkol kullanım bozuklukları ve ilişkili Durumlara ilişkin Epidemiyolojik Çalışma-III'ten (2011–2012, N=36.309) elde edilen veriler analiz edildiğinde on iki aylık ve yaşam boyu halüsinojen kullanımının yaygınlığı sırasıyla %0,62 ve %9,32 olarak saptanmıştır. Halüsinojen kullanımının, duygu durum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları, kişilik bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur(Shalit et al., 2019)

Halüsinojen kullanım bozukluğu nedeniyle hastane yatışlarının zaman içindeki eğilim ve sonuçlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise ABD’ de 1998-2000 yılları arasından 2013-2014 yıllarına kadar halüsinojen kullanımına bağlı hastaneye yatışların, 22,8'den 40,4'e (1,8 kat); hastane içi ölüm oranlarının 0,3'ten 0,6'ya (2,3 kat) arttığı bildirilmiştir (Singh, 2021).

Ülkemizde LSD ve diğer halüsinojenlere ilişkin kullanım sıklığı verileri ise kısıtlıdır. 2025 yılı Türkiye uyuşturucu raporuna göre ekstazi olarak bilinen MDMA kullanım oranlarına ilişkin veriler incelendiğinde 2023 yılı dünya nüfusunun %0,4'ünü oluşturan 21,5 milyon kişinin ectasy kullandığı , Batı ve Orta Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'nın ekstazi kullanımının en yaygın olduğu bölgeler olduğu saptanmıştır. Türkiye'de ise 2024 yılında 5831 adet ekstazi ilişkili suç olayı gerçekleştiği ve 5 milyon küsur ekstazi maddesi ele geçirildiği saptanmış; bir önceki yıla kıyasla ele geçirilen ekstazi miktarında %1,7 azalma gerçekleşse de, ekstazi ilişkili suç olaylarında %1,8 artış olduğu görülmüştür (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2025)

Temel Etki Mekanizmaları

Halüsinojenler, merkezi sinir sisteminde sempatomimetik etkilerini adrenerjik, dopaminerjik ve seratonerjik agonist etkileri sayesinde gösterirler. Bir takım heterojenliğe rağmen özellikle 5HT_{2A} reseptörüne agonist etkileri olup seratonerjik reseptörlere yüksek afinite gösterirler(Nichols, 2004a) .

Seratonerjik halüsinojenler, 5-HT₁ ve kısmen dopamin (DA) reseptörleri D₁ ve D₂ ve adrenerjik α ₂ reseptörleri üzerinde etki gösterir. Genellikle disosiyatif anestezikler olarak adlandırılan halüsinojenik özelliklere sahip PCP ve ketamin glutamat reseptörünün NMDA alt tipinin antagonistleri olarak etki eder. MDMA ise psikedelik benzeri etkiler üretir, ancak neredeyse hiç halüsinasyona neden olmaz. Yapısal olarak halüsinojenik feniletilaminler ve uyarıcı amfetaminlerle yakından ilişkilidirler (Vollenweider, 2001)

Sık bilinen halüsinojenler , kaynakları ve etki mekanizmaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Yaygın Görülen Halüsinojenler Metin girmek için buraya tıklayın veya dokununuz.

Yaygın Bilinen İsmi	Kimyasal İsmi	Sentezi/Kaynağı	Hedef Reseptör	Etki Süresi	
Liserjik Asit Dietilamid	LSD-Asit-	Sentetik	5HT-2A parsiyel agonis	8-14 saat	
Psilobin	Magic Mushroom	Psilosib kubensis, Psilob azur ve diğer türevleri	5HT-2A parsiyel agonist	4-8saat	
Dimetiltriptamin	DMT	Psikotria viridis	5HT-2A parsiyel agonist	30-60 dakika	
Dimetiltriptamin+ Monoamin Oksidaz inhibitörleri (MAOI)(harmala beta karbolinler)	Ayahuasca	Psikotria viridis+ Banisteropsis Caapi (MAOI)	5HT-2A parsiyel agonist	2-4 saat	
3,4,5-Trimetoksi-Feniletilamin	Meskalin	Lophophora williamsii	5HT-2A parsiyel agonist	6-12 saat	

3,4- metilendioksi- metamfetamin 3,4- metilendioksi- amfetamin	MDMA, Ekstazi MDA	Sentetik	Serotonin Salınımın 1 arttırmak	4-6 saat 4-8 saat
Ketamin	Ketamin, Vitamin K	Sentetik	N-Metil- D- Aspartat reseptör Antagonis ti	İntramusküle r yol ile 1-2 saat, ağızdan alındığında 1-4 saat
Dekstrometorf an	DXM	Sentetik	N-Metil- D- Aspartat reseptör Antagonis ti	4-8 saat
Fensiklidin	Melek Tozu	Sentetik	N-Metil- D- Aspartat reseptör Antagonis ti	8-24 saat
3,4,5- Trimetoksi- Feniletilamin	Meskalin	Lophophora williamsii	5HT-2A parsiyel agonist	6-12 saat

Kaynak: (Halpern et al., 2010)

Klinik Etkileri

Halüsinojenlerin tipik klinik etkileri şunları içerir

1. Somatik belirtiler: baş dönmesi, halsizlik, titreme, mide bulantısı, uyuşukluk, parestezi ve bulanık görme.

2. Algısal belirtiler: şekil ve renklerde değişiklik, nesnelere odaklanmada zorluk, işitme duyusunda keskinleşme ve nadiren sinestezi.

3. Psikolojik belirtiler: duygudurumda dalgalanmalar, huzursuzluk, zaman algısında bozulma, düşünceleri ifade etmede zorluk, depersonalizasyon, rüya benzeri görsel halüsinasyonlar (Nichols, 2004)

LSD, gastrointestinal sistem tarafından kolayca emilir; en yaygın yeme şeklinde kullanılır, diğer uygulama yolları burun içi, parenteral, dil altı, sigara olarak içme ve konjonktival damla şeklindedir. Tipik sokak dozu 50 ila 300 mg arasında değişir; minimum etkili doz 25 mg'dır. LSD yaklaşık %80 oranında proteine bağlanır ve 2,5 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Psikolojik etkilerin başlangıcı yutulmadan 30 ila 60 dakika sonra gerçekleşir ve en yüksek etki 3 ila 5 saat sonra görülür. Karaciğer tarafından metabolize edilerek farmakolojik olarak aktif olmayan bir bileşik oluşturur (Williams & Erickson, 2000b). LSD'nin etkileri 12 saate kadar sürebilir, tekrarlanan uygulamalardan sonra hızlı bir tolerans gelişse de yoksunluk belirtisi gözlenmez. Plazma kortizol, prolaktin, oksitosin ve epinefrin seviyelerini artırır. Görsel halüsinasyonlar, derealizasyon/depersonalizasyon, öfori gibi duygudurum ve bilinç değişikliklerinin yanı sıra “bad trip” olarak adlandırılan, yönelim bozukluğu, kaygı, kişinin aklını kaybettiği/ölüyormuş gibi hissettiği “kötü bir deneyim”e yol açabilir. Kan basıncı, nabız ve vücut ısısında artış, pupil çapında artış da diğer fizyolojik belirtileridir. LSD ye bağlı akut etkiler genellikle 72 saat içinde sonlanır. Bu zamana kadar LSD, alkol ve opioid bağımlılığı ve ağrı tedavisinde kullanılmıştır. LSD'ye bağlı uzun dönem yan etki ise Halüsinojene Bağlı Kalıcı Algı Bozukluğu olup bir sonraki bölümde anlatılacaktır (Garcia-Romeu et al., 2016; Schmid et al., 2015).

Psilosibin; “Psilocybe, Panaeolus ve Conocybe” adlı üç mantar cinsinde bulunan bir ön ilaç olarak nitelendirilir ve karaciğerdeki ilk geçiş metabolizması yoluyla 5-HT_{2A}, 1A ve 2C reseptör agonisti psilosine dönüştürülür ; öznel etkileri 4 ila 6 saat

sürer .Çalışmalar psikolosibinin , diğer psikoaktif maddelere oranla daha az kötüye kullanımı olduğunu göstermektedir. Kullanıcılar etki altındayken orta ila şiddetli düzeyde yönelim bozukluğu, kaygı veya korku tepkileri yaşayabilir, geçmişte çeşitli mistik törenlerde kullanıldığı bilinmektedir. En yaygın bilinen yan etkisi hafif ve iyi düzeyde tolere edilebilen baş ağrısı ile uyuşukluk halidir. (Garcia-Romeu et al., 2016).

DMT, “yakee” (psikotria viridis) adı verilen bir bitkiden elde edilir. Şamanlar tarafından halüsinojenik bir enfiye olarak kullanılmıştır. DMT, genellikle tütsülenir, burundan çekilir veya enjekte edilir çünkü sindirim sistemi tarafından kolayca emilmez. Bileşiğin maksimum etkisi hızla (5 ila 20 dakika içinde) ortaya çıkar; etkisi 30 ila 60 dakika sürer.(Williams & Erickson, 2000b). 5HT 2A, 2c ve 1A reseptör agonisti olmasının yanı sıra sigma 1 reseptör agonistidir. Bu özelliği nedeniyle bilimsel araştırmalarda, immünitinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalarda ilgi konusu olmuştur(Garcia-Romeu et al., 2016)

Ekstazi olarak bilinen MDMA, türetildiği metamfetaminin katekolaminerjik etkisi ile halüsinojenlerin seratonerjik etkisinin birleştiği bir etki profiline sahiptir. Presinaptik bölgede geri alım yoluyla epinefrin, norepinefrin ve dopaminin güçlü bir şekilde salınımını sağlar. MDMA aynı zamanda presinaptik serotonin salgılayan güçlü bir maddedir. MDMA genellikle ağız yoluyla alınır, intravenöz kullanım da gözlemlenmiştir. En yüksek plazma seviyeleri 1 ila 2 saat içinde ortaya çıkar ve öznel etkiler 2 ila 4 saat sürer. Oksitosin, kortizol ve prolaktin plazma düzeyleri üzerinde dramatik etkileri olduğu gösterilmiştir. Sokak ismi ile bilinen ekstazi, bazen amfetamin, efedrin, ketamin, metamfetamin, kafein gibi potansiyel olarak tehlikeli diğer ilaçlarla karıştırılabilir ve hiç MDMA içermeyebilir. MDMA maruziyetinin kalp atış hızında artış, sistolik ve diyastolik kan basıncında artış, hızlanmış solunum, diş sıkma, dehidratasyon bulguları ve vücut ısısında artışla ilişkili

olduğu gösterilmiştir. MDMA kullanımı, doz aşımı durumlarında (1mg/kg üzeri dozlarda) hastaneye yatışa, organ yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilen hipertermiye neden olabilir. Bellek bozuklukları, yürütücü işlevlerde zayıflama gibi bilişsel bozukluklar ve dürtüsellik artışı diğer görülen klinik etkileridir (Garcia-Romeu et al., 2016)

Son yıllarda halüsinojenlerin çeşitli psikiyatrik hastalıklar ve madde kullanım bozukluklarının tedavisinde kullanılması ile ilgili klinik gözlem ve çalışmalar artmaktadır. Özellikle depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu ve alkol kullanım bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli madde kullanım bozukluklarında da terapötik amaçlı kullanıldığına ilişkin veriler artmaktadır. 2023 tarihli öz bildirime dayalı gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada, geçmişte kullanmış veya hali hazırda halüsinojen madde kullanımı olan 21 yaş ve üzeri, 5268 katılımcı dahil edilmiş ve katılımcıların diğer psikoaktif madde kullanımlarında bir değişiklik olup olmadığı araştırılmıştır. Katılımcıların yaklaşık olarak dörtte üçü (n=3737/5268) doğal halüsinojen kullanımı sonrası en az bir halüsinojen dışı maddeyi kullanmayı bıraktığını ya da azalttığını bildirmiştir. Daha önce madde kullananlar arasında %60,6 ‘sının alkol kullanımını bıraktığı, %55,7’sinin antidepresan kullanımını bıraktığı, %54,2 ‘sinin ise kokain kullanımını bıraktığı gözlenmiştir. Katılımcıların %19,8’i ise halüsinojen kullanımı sonrasında yasa dışı opioid ve esrar kullanımını arttırdığını bildirmiştir. Bu çalışma ile yazarlar, halüsinojen maddelerin ileriki dönemde tedavi alanında yapılacak ilaç çalışmalarına ışık tutabileceğini ve hastaların madde kullanım eğilimleri konusunda gelecek çalışmalar açısından yönlendirici olabileceğini belirtmiştir(Glynos et al., 2024).

Halüsinojenlere Bağlı Kalıcı Algı Bozukluğu

Halüsinojene Bağlı Kalıcı Algı Bozukluğu (HBKAB), tekrar eden epizodik özellikler gösteren, “flashback” ya da “psödöhalüsinasyon” diye adlandırılan çeşitli görsel deneyimlerle karakterizedir. Bu deneyimler, objelerin olduğundan daha yakın ya da uzak algılanmasından, olduğundan daha büyük veya küçük algılanmasına, objelerin etrafında hale görülmesinden, geometrik desenler görmeye, depersonalizasyon/derealizasyon hissinden bedeninin daha hafif ya da ağır hissedilmesine varan şekillerde olabilir (Orsolini et al., 2017). Yakın zamanda halüsinojen kullanımı ya da akut halüsinojen zehirlenmesi olmasa bile halüsinasyon görülebilmesi durumudur. Görülme sıklığı halüsinojen kullanımı olan bireyler arasında yaklaşık olarak %4,2 olarak hesaplanmıştır. Genel olarak tüm halüsinojenlerle görülebilmesine rağmen LSD , kalıcı algı bozukluğu görülme olasılığının en yüksek olduğu maddedir. LSD’nin 5-HT_{2A} reseptör agonizması bu sendromdan sorumludur (Nutting et al., 2021). HBKAB, LSD’den başka metillenmiş amfetaminler, dissosiyatif anestezikler, sentetik kanabinoidler, fenilsiklidin, psilosibin, meskalin, salvinorin A içeren bitkiler , MDMA ve MDA ve ketamin gibi çok sayıda halüsinojen ve halüsinojen dışı psikoaktif madde ile gerçekleşebilir(Martinotti et al., 2018). HBKAB, halüsinojen kötüye kullanımı olanlarda görülmesine rağmen tek bir doz psikoaktif madde deneyimi ile bile gerçekleşebilir. HBKAB ortaya çıkması için gerekli latent periyot madde alınımını takiben birkaç saat ile birkaç gün arasında değişebilir (Skryabin et al., 2018).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Beşinci Versiyonu’nda (DSM-5), HBKAB aşağıdaki kriterlere göre tanımlanır :

(A) Halüsinojen kullanımının bırakılmasının ardından, halüsinojen etkisi altında yaşanan algısal semptomlardan bir veya daha fazlasının yeniden yaşanması (örnek olarak geometrik halüsinasyonlar, periferik görme alanında yanlış hareket algıları,

renk parlamaları, yoğunlaşmış renkler, hareket eden nesnelerin deneme görüntüleri, nesnelerin etrafında haleler, makropsi ve mikropsi)

(B) (A) kriterindeki semptomlar klinik olarak önemli bir sıkıntıya veya sosyal, mesleki veya diğer önemli işlev alanlarında bozulmaya neden olur;

(C) semptomlar genel bir tıbbi durumdan kaynaklanmaz (örneğin, beyindeki anatomik lezyonlar ve enfeksiyonlar, görsel epilepsiler) ve başka bir akıl hastalığı (örneğin, deliryum, demans, şizofreni) veya hipnopompik halüsinasyonlarla daha iyi açıklanamaz.

Bir HPPD tanısı konmadan önce, travma sonrası stres bozukluğu, depersonalizasyon, derealizasyon ve halüsinojen kaynaklı psikotik duygu durum veya anksiyete bozuklukları dışlanmalıdır. Ayrıca, anatomik lezyonlar, beyin enfeksiyonları, epilepsi, şizofreni, deliryum durumu veya hipnopompik halüsinasyonlar gibi görsel bozuklukların diğer nedenleri araştırılmalı ve dışlanmalıdır (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association, 2013).

HBKAB'nin en belirgin özelliği, bireyin ayıkken, halüsinojen madde etkisi altındayken yaşadığı algısal bozuklukları yeniden deneyimlemesidir. Bu belirtiler haftalar, aylar hatta yıllarca sürebilir. Hastaların bilinci açıktır görsel deneyimlerin yanıltıcı olduğunun ve psikoaktif maddenin önceki kullanımıyla ilgili olduğunun farkındadırlar. Klinik belirtilerin çeşitliliği nedeniyle, iki tip HBKAB tanımlanmıştır: HBKAB tip I, kısa, geri dönüşümlü ve olumlu seyre sahiptir. Başlangıcı genellikle bir çeşit "aura"nın ortaya çıkması, hafif şaşkınlık ve depersonalizasyon/derealizasyon belirtileriyle birlikte gelir. Görsel imgeler rahatsızlığa neden olabilir, ancak genellikle önemli bir kaygı veya sıkıntıya neden olmaz; sosyal işlev bozukluğuna yol açmaz. Birçok hasta, görsel semptomları

doktorlarına bildirmez, çünkü bunu genellikle bir tür "ekstra farklılık" olarak görürler. Bazı kullanıcılar, madde tüketimi gibi bilinen bir tetikleyici kullanarak (bu, daha önce tüketilen maddeyle sınırlı kalmayıp herhangi bir psikoaktif madde olabilir) kendi kendilerine görsel bozukluklar yaratabilirler. HBKAB tip 1'in hem seyri hem de prognozu genellikle olumludur ve özel bir tedavi gerektirmez. HBKAB tip I, "Flashback" varyantlarından biri olarak adlandırılabilir. HBKAB tip II ise uzun süreli, yavaş geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz bir seyre sahiptir. Parlak bir "aura" ve şiddetli depersonalizasyon ve derealizasyon zemininde ani bir kopukluk hissiyle başlar. Görsel bozulmaların ortaya çıkmasına genellikle ruh hali değişimleri ve kaygı eşlik eder. Sinirlilik, depresyon, kaygı ve panik ataklar yeni atakları şiddetlendirebilir. HBKAB tip II'nin başlangıcından sonra, algı bozukluğu semptomları sürekli olma eğilimindedir ve hatta yoğunluğu artma eğilimindedir. Algı bozukluğu şiddetlidir ve birçok hasta mevcut bozulmalara uyum sağlayamaz. Tekrarlama oranları tip II'de tip I'e göre daha yüksektir. HBKAB tip 2 nin prognozu genellikle olumsuzdur. HBKAB olan hastalar genellikle depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu, şizofreni spektrum bozuklukları gibi eşlik eden ruhsal bozukluklara sahiptir. HBKAB ve şiddetli görsel varsanıları/deneyimleri olan hastalarda çoğunlukla eş zamanlı anksiyete ve depresyon saptandığı görülmüştür (Skryabin et al., 2018).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 yaş ve üstü 2822 katılımcıyla yapılan bir çalışmada, yaşam boyu halüsinojen kullanımı ile olağandışı görsel deneyimler (varsanı/yanılsama yaşayıp yaşamadığı) ve psikotik belirtiler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Olağan dışı görsel deneyimleri saptamak için katılımcılarla klinisyen tarafından görüşme yapılarak HBKAB olup olmadığı değerlendirilmiştir. Psikotik belirtiler ise, görüşme yapıldığı sırada son 2 haftada herhangi bir psikotik belirtisi olup

olmadığı psikiyatrik tanı tarama ölçeğinin 6 maddelik psikotik düşünce alt ölçeği uygulanarak saptanmıştır. Yaşamı boyunca halüsinojen kullanımı bildiren katılımcıların (n=613) %1,3 ünde klinisyen tarafından HBKAB teşhisi konulduğu; bu durumun son 2 haftadaki psikotik belirtilerle arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. Yaşam boyu halüsinojen kullanımı olan kişilerde son 2 haftadaki psikotik belirtilerle ailede psikotik bozukluk ve bipolar bozukluk öyküsü olup olmadığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Simonsson et al., 2025).

HBKAB tedavisinde, spesifik bir tedavi olmayıp; antipsikotikler, antikonvülsanlar, benzodiazepinler, klonidin ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) en sık kullanılan tedavilerdir. Literatürde en sık bir $\alpha 2$ -adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin ile belirtilerde rahatlama olduğu bildirilmiştir. Etkisi noradrenerjik aktiviteyi azaltma ve plazmadaki GABA seviyesini artırmasıyla açıklanabilir; bu da anksiyete belirtilerinin azalması ile kendini gösterir. Görsel imgelerin sürekli varlığı ve tekrarlayan doğası şüphesiz kaygı düzeylerinde artışa ve otonom sinir sisteminin sempatik olarak aşırı uyarılmasından kaynaklanacaktır. Belirtiler, günlük 0,25 mg-0,75 mg arasında değişen dozlarda klonidin ile hafifletilebilir. İkinci ilaç grubu benzodiazepinler olup HBKAB tip 1 de daha etkiliyken tip 2 de etkisi azdır. Alprazolam 0,25 ila 0,75 mg/gün dozlarında; klonazepam ise 0,5 ila 1,5 mg/gün arasında değişen dozlarda kullanılabilir. Daha yüksek dozlarda klonazepam kullanımı (günde 2 ila 6 mg arasında) algı bozukluğu semptomlarında önemli bir azalma ve tedavinin kesilmesinden sonra 6 ay boyunca bu iyileşmelerin korunması açısından da iyi sonuçlar göstermiştir. Ancak benzodiazepinlerin bağımlılık yapma potansiyeli göz önünde bulundurularak, akut durumlara kısa süreli müdahalelerde kullanmak için benzodiazepinlerden yararlanılabilir (Lerner, 2017; Lerner et al., 2003)

Üçüncü ilaç grubu ise antipsikotiklerdir. Haloperidol, trifluoperazin, zuklopentiksol (2-10 mg/gün) ve sulpiridin (50-100 mg/gün) etkili olduğuna ve hastalar tarafından iyi tolere edildiğine dair kanıtlar vardır. Atipik antipsikotiklerden aripiprazolün 5-10 mg/gün dozlarında kullanıldığında etkili olduğuna dair kanıtlar vardır.

Valproik asit (200–600 mg/gün), karbamazepin (200–600 mg/gün), okskarbazepin (300 mg/gün), topiramat (25–100 mg/gün), lamotrigin (50–100 mg/gün) ve gabapentin (300–900 mg/gün) gibi diğer antiepileptik ilaçlar da etkili olabilir. Levetirasetam, bazı görme bozukluklarının semptomlarını azaltmada ve HBKAB ile ilişkili depersonalizasyon ve derealizasyon hissini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Martinotti et al., 2018b)

Halüsinojen Maddelere Bağlı Yoksunluk Belirtileri

Halüsinojenlere bağlı fiziksel bağımlılık veya kesilme belirtileri ortaya çıkmaz ancak psikolojik bağımlılık görülebilir (Öztürk et al., 2007).

Çok az sayıda halüsinojen kullanıcısı, bağımlılığın önemli bir göstergesi olan kullanımı azaltma veya kontrol etme yetersizliği yaşar. Halüsinojenlerin bağımlılık tanısı alan kullanıcılar arasında tüm uyuşturucular arasında en düşük kötüye kullanım oranına sahip olduğu görülmüştür ancak halüsinojen kullananların %9 kadarlık bir kısmında; ekstazi ve PCP kullananlarda özellikle bağımlılık gelişebilir. Halüsinojenlerin öforizan etkilerine karşı tolerans gelişebilse de pupiller dilatasyon, hiperrefleksi, artmış kan basıncı (KB), artmış vücut sıcaklığı, piloereksiyon ve taşikardi gibi otonomik etkilerine karşı tolerans gelişmediği bildirilmiştir (Schlag et al., 2022).

Halüsinojen Madde İntoksikasyonu ve Tedavisi

Halüsinojenlerle zehirlenme durumlarında hastalar “trip” olarak adlandırılan bir takım fiziksel, duyuşsal, bilişşel ve davranışşsal değışiklikler gösterirler.

Zehirlenme tablolarında görülen fiziksel değışiklikler halüsinojenlerin semptomimetik etkilerinden dolayı ortaya çıkar. Hafif zehirlenme bulguları, taşikardi, hipertansiyon, diyaforez, hipertermi, motor becerilerde zayıflama, tremor, reflekslerde artış, nöro-endokrin dizgede bozulma şeklinde iken, orta ve ağır zehirlenme bulguları; midriazis, aşırı uyarılmışlık hali ve uykusuzluk şeklindedir. Sık görülen fiziksel belirtiler; mide bulantısı, kusma, ishal, görme bulanıklığı, nistagmus, piloereksiyon şeklindedir.

Zehirlenme durumlarında görülen görsel varsanılar daha çok yanılsama şeklinde olup, kapalı gözün önünde beliren geometrik desenler veya görüntülerin rüyadaymış gibi algılanması şeklinde olabilir. Sabit nesneler hareketli olarak algılanabilir, renkler yoğunlaşmış şekilde görülebilir, nesneler abartılı veya ayna yansıması şeklinde görülebilir. Zaman ve yer algısında değışmeler, vücut imgesinin algılanmasında değışmeler ve sinestezik duyumlar da halüsinojen zehirlenmesi durumlarında görülebilir. Özellikle yüksek dozlarda psikotik belirtiler ortaya çıkar; psikotik belirtiler çoğunlukla geçici olup kendi kendisini sınırlar; psikotik belirtiler sıklıkla paranoid hezeyanlar şeklindedir. Duygudurumda öforiden depresyon ve kaygıya hızlı geçişler görülmesi olasıdır. Afektif belirtilere baktığımızda, hastalarda sıklıkla labil duygulanım olduğu, grandiyözitenin arttığı, bazen de özkıyım düşüncelerinin yoğunlaştığı görülebilir; karma dönem/ mani dönemi benzeri belirtiler görülebilir. Halüsinojen zehirlenmesinde görülen bilişşel değışiklikler ise bellek bozukluklarından, hedef odaklı düşünme becerisinin zayıflamasına, muhakemenin bozulmasından yürütücü işlevlerin zayıflamasına kadar pek çok şekilde görülebilir.

LSD, psilosibin ve diğerk klasik halüsinojenlere bağılı zehirlenme görölme olasılığı görece düşüktür. LSD'nin yüksek dozlarında özellikle psikotik belirtilerin görölme olasılığı yüksektir. LSD ye bağılı ölüme sebebiyet verebilecek aşırı yüksek doz bildirilmemiştir.

Fenilsiklidin, ketamin veya deksstrometorfan zehirlenmesinde ise ek olarak ataksi, nistagmus ve amnezi ve kuru cilt eşlik edebilir. Ayrıca “zombi benzeri yürüyüş” şeklinde yürüyüş anormallığı de görölür. Fenilsiklidine bağılı zehirlenme bulguları, uzun yarı ömrü nedeniyle üç güne kadar sürebilir (Halpern et al., 2010).

Halüsinojen zehirlenmesinde tedavide, destekleyici tedavi yaklaşımı esas olup hastanın düşük uyaranlı sessiz bir ortama alınması, kendisine ve etrafına zarar vermesini engelleyecek önlemler alınması gereklidir. Hasta ajite ve anksiyetesi yüksekse orta-uzun etkili benzodiazepinler tercih edilebilir (lorazepam, diazepam). Hafif anksiyetesi olan hastalarda oral benzodiazepin kullanımı desteklenirken, daha ajite hastalarda parenteral uygulama gerekebilir. Benzodiazepine rağmen yatışmayan ajitasyon tablosunda haloperidol tedaviye eklenebilir. Antipsikotik tedavi verirken antikolinerjik yan etkisi olan ilaçlarla antikolinerjik kriz gelişme riski ve nöbet eşığının düşmesi riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Olanzapin ve risperidon gibi 5HT2A reseptör antagonistleri halüsinojenlerin etkilerini bloke edebilir (Öztürk et al., 2007)

Halüsinojenler gastrointestinal sistemden hızla emilir. Bu nedenle, maddenin oral alımı son 30 dakika içinde gerçekleşmediği sürece, mide lavajından uzak durulmalıdır.

Kaynakça

American Psychiatric Association, D., & American Psychiatric Association, D. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Vol. 5, Number 5). American psychiatric association Washington, DC.

Garcia-Romeu, A., Kersgaard, B., & Addy, P. H. (2016). Clinical applications of hallucinogens: A review. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 24(4), 229.

Glynos, N. G., Aday, J. S., Kruger, D., Boehnke, K. F., Lake, S., & Lucas, P. (2024). Psychedelic substitution: altered substance use patterns following psychedelic use in a global survey. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1349565.

Halpern, J. H., Suzuki, J., Huertas, P. E., & Passie, T. (2010a). Hallucinogens. *Addiction Medicine: Science and Practice*, 1083–1098.

Halpern, J. H., Suzuki, J., Huertas, P. E., & Passie, T. (2010b). Hallucinogens. *Addiction Medicine: Science and Practice*, 1083–1098.

Jenkins, A. J., & Gates, M. J. (2020). Hallucinogens and psychedelics. In *Principles of forensic toxicology* (pp. 467–489). Springer.

Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2022). Psychedelics. *Current Biology*, 32(2), R63–R67.

Lerner, A. G. (2017). Flashbacks and HPPD (hallucinogenic persisting perception disorder): clinical aspects and pharmacological treatment. *Proceedings of the First World Congress of the World Association on Dual Disorders*, Madrid, Spain, 23–26.

Lerner, A. G., Gelkopf, M., Skladman, I., Rudinski, D., Nachshon, H., & Bleich, A. (2003). Clonazepam treatment of

lysergic acid diethylamide-induced hallucinogen persisting perception disorder with anxiety features. *International Clinical Psychopharmacology*, 18(2), 101–105.

Li, J., Jiang, Y., Cheng, D., Cheng, J., Hu, J., Wang, X., & Yuan, T.-F. (2025). Psychedelics for treating psychiatric disorders: From circuit mechanisms to applications. *Science Bulletin*, 70(10), 1559–1563.

Martinotti, G., Santacroce, R., Pettorruso, M., Montemitto, C., Spano, M. C., Lorusso, M., Di Giannantonio, M., & Lerner, A. G. (2018a). Hallucinogen persisting perception disorder: etiology, clinical features, and therapeutic perspectives. *Brain Sciences*, 8(3), 47.

Martinotti, G., Santacroce, R., Pettorruso, M., Montemitto, C., Spano, M. C., Lorusso, M., Di Giannantonio, M., & Lerner, A. G. (2018b). Hallucinogen persisting perception disorder: etiology, clinical features, and therapeutic perspectives. *Brain Sciences*, 8(3), 47.

Nichols, D. E. (2004a). Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 131–181.

Nichols, D. E. (2004b). Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 131–181.

Nutting, S., Bruinsma, T., Anderson, M., & Jolly, T. (2021). Psychotic and still tripping—Hallucinogen persisting perception disorder and first break psychosis in an adolescent. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 19(6), 2440–2442.

Orsolini, L., Papanti, G. D., De Berardis, D., Guirguis, A., Corkery, J. M., & Schifano, F. (2017). The “endless trip” among the NPS users: psychopathology and psychopharmacology in the hallucinogen-persisting perception disorder. A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 240.

Öztürk, Ö., Genç, Y., Odabaşioğlu, G., & Beyazyürek, M. (2007). Hallüsinojen kullanımıyla ilişkili akut ve kronik durumlar ile tedavi yaklaşımları. *Journal of Dependence*, 8(2), 102–107.

Schlag, A. K., Aday, J., Salam, I., Neill, J. C., & Nutt, D. J. (2022). Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *Journal of Psychopharmacology*, 36(3), 258–272.

Schmid, Y., Enzler, F., Gasser, P., Grouzmann, E., Preller, K. H., Vollenweider, F. X., Brenneisen, R., Müller, F., Borgwardt, S., & Liechti, M. E. (2015). Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biological Psychiatry*, 78(8), 544–553.

Schultes, R. E. (1969). Hallucinogens of Plant Origin: Interdisciplinary studies of plants sacred in primitive cultures yield results of academic and practical interest. *Science*, 163(3864), 245–254.

Shalit, N., Rehm, J., & Lev-Ran, S. (2019). Epidemiology of hallucinogen use in the US results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. *Addictive Behaviors*, 89, 35–43.

Simonsson, O., Goldberg, S. B., Chambers, R., Osika, W., Simonsson, C., & Hendricks, P. S. (2025). Psychedelic use and psychiatric risks. *Psychopharmacology*, 242(7), 1577–1583.

Singh, J. A. (2021). Epidemiology of hospitalizations with hallucinogen use disorder: a 17-year US National study. *Journal of Addictive Diseases*, 39(4), 545–549.

Skryabin, V. Y., Vinnikova, M., Nenastieva, A., & Alekseyuk, V. (2018). Hallucinogen persisting perception disorder: a literature review and three case reports. *Journal of Addictive Diseases*, 37(3–4), 268–278.

T.C. İçişleri Bakanlığı. (2025). Türkiye Uyuşturucu Raporu Eğilimler ve Gelişmeler, Emniyet Türkiye Uyuşturucu Raporu Eğilimler ve Gelişmeler, Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Başkanlığı Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Başkanlığı.

Vollenweider, F. X. (2001). Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 3(4), 265–279.

Williams, R. H., & Erickson, T. (2000a). Evaluating hallucinogenic or psychedelic drug intoxication in an emergency setting. *Laboratory Medicine*, 31(7), 394–401.

Williams, R. H., & Erickson, T. (2000b). Evaluating hallucinogenic or psychedelic drug intoxication in an emergency setting. *Laboratory Medicine*, 31(7), 394–401.

Wu, L.-T., Ringwalt, C. L., Mannelli, P., & Patkar, A. A. (2008). Hallucinogen use disorders among adult users of MDMA and other hallucinogens. *American Journal on Addictions*, 17(5), 354–363.

