

**Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi,

**MADDE BAĞIMLILIĞININ TEDAVİSİ****Madde Bağımlılığı İlaçla Kesin Tedavi Edilebilir Bir Hastalık Mıdır?**

Madde bağımlılığı daha önce de birçok kez bahsedildiği gibi sosyal, ekonomik, genetik, psikolojik ve nörolojik boyutları olan son derece karmaşık bir olgudur. Madde bağımlılığı düzelme (remisyon) ve nüks (relaps) dönemleri ile seyreden kronik bir beyin hastalığıdır. Diğer birçok kronik hastalıkta olduğu gibi madde bağımlılığının tedavisi de semptomatik niteliktedir. Madde kötüye kullanan ve bağımlı olan bir kişi aşırı doz kullanımına bağlı toksik etkiler, yoksunluk döneminde ortaya çıkan belirtiler, kronik madde kullanımına bağlı nörolojik, psikolojik veya diğer tıbbi belirtiler ve bağımlılığın kendisi için tedaviye ihtiyaç dutablebilir.<sup>1</sup>

64

Tıpta hastalıkların tedavisi radikal (rasyonel) veya semptomatik olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Radikal tedavide hastalık etkeni ilaç veya başka bir yöntemle kökten ortadan kaldırılarak kesin bir tedavi gerçekleştirilir. Radikal tedavilerde yeterli süre ilaç kullanıldıktan sonra kesilir ve hastalık belirtileri tekrar ortaya çıkmaz. Buna en güzel örnek bakteriyel enfeksiyonların duyarlı oldukları antibiyotiklerle tedavisidir. Semptomatik tedavilerde ise hastalık belirtilerinin biri, birkaçı veya tamamı ilaç tedavisi ile kontrol altına alınabilir; ancak tedavi kesilirse kontrol altına alınan belirtiler tekrar ortaya çıkar. İlacın kronik olarak çoğunlukla da ömür boyu kullanımı gerekir.

Buna hipertansiyon, diyabet ve Parkinson sendromu gibi hastalıkları örnek verebiliriz.

Santral sinir sistemi hastalıklarının kökten tedavisi için en önemli koşul bu hastalıkların altında yatan nedenlerin tam olarak aydınlatılabilmesidir. Bugün için şizofreni başta olmak üzere, epilepsi, Parkinson sendromu ve madde bağımlılığı gibi beyin hastalıklarının tedavisi semptomatiktir ve sürekli ilaç kullanımını ve hekim kontrolü altında olmayı gerektiren bir durumdur.

Santral sinir sistemine yönelik birçok hastalığın radikal olarak tedavi edilebilmesi için bu hastalıkların insandakine en yakın düzeyde taklit edilebileceği deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir ve bu modeller üzerinde bir taraftan etki mekanizmasına yönelik eksik bilgilerin tamamlanmasına bir taraftan da yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesine devam edilmektedir. Madde bağımlılığı ile ilişkili çalışmalar da devam etmektedir.

Madde bağımlılığının ilaçla kesin tedavi edilebilir bir problem olduğunu iddia etmek veya bu iddiayı desteklemek sadece yeni bağımlılar oluşumuna yardımcı olur ve bilimsel olarak da gerçeği yansıtmaz. Henüz madde bağımlılığını kökten tedavi eden etkili bir ilaca sahip değiliz. Tedavinin, bağımlı olduktan sonra, irade gücü veya ilaçlar yardımı ile tekrar kişilerin eski haline dönebileceği şeklinde ifade edilmesi hatalı ve yeni bağımlılar oluşmasını teşvik edicidir.

## Madde bağımlılığı tedavisinden ne anlamalıyız?

Tedaviden anlaşılan, özel merkezlerde gerçekleştirilebilen ve deneyimli bir uzman kadrosu gerektiren pahalı ve uzun süreli bir çaba olmalıdır. Bu çalışmalar sonucu tedavi edilen ve tekrar topluma dönen vakalarda da nüks oranı oldukça yüksektir.

### Tedavinin üç aşaması vardır:

#### 1. Hastanın toplumdan izole edilmesi dönemi:

Hasta bağımlılığının tedavi edilebileceği özel bir kliniğe yatırılır.

#### 2. Detoksifikasyon (temizlenme) dönemi:

Kullanılan madde tamamen kesilir ve yerine daha düşük fiziksel bağımlılık oluşturan bir madde verilir veya yoksunluk sendromunun hafif geçmesini temin edecek bazı sakinleştirici ilaçlar verilerek vücudun maddeden arınması sağlanır.

**3. Rehabilitasyon dönemi:** Madde kullanımına neden olan ve/veya zemin hazırlayan psikolojik ve sosyal problemlerin çözülmesine çalışılır. Bu dönem yıllarca sürebilir.

### Madde bağımlılığının tedavisinde iki kritik nokta vardır:

Bunlardan birincisi yoksunluk krizinin kontrol edilmesi, ikincisi ise iyileşmiş hastada tekrar denemenin (nüks, relaps) önlenmesidir. Yoksunluk krizi madde bağımlılığının sürdürülmesinde kritik bir etkidir. Başlangıçta keyif almak amacıyla kötüye kullanılan maddelerin etkilerine kısa sürede tolerans gelişir. Gelişen tolerans daha çok madde alımı ile hızla fiziksel bağımlılığın yerleşmesine katkı sağlar. Başlangıçta keyif amaçlı olan madde arayışı davranışı ilerleyen süreçte tamamen yoksunluk krizinden sakınmak amaçlıdır. Yoksunluk krizinin kontrolü madde ihtiyacını ortadan kaldırmak açısından son derece önemlidir. Birçokları yoksunluk krizinin kontrolünü madde bağımlılığının tedavi edilmesi olarak algılasa da bu iki bakımdan doğru değildir: Birincisi yoksunluk krizini geçirmek veya kontrol etmekle madde bağımlılığı sona ermez. Kişinin madde arayışı davranışının tamamen ortadan

kaldırılması gerekir ki tek başına yoksunluk krizinin kontrolü bunu sağlamaz. İkincisi de yoksunluk krizinin kontrolünde kullanılan etkili ilaçların da aslında bağımlılık yapıcı maddelerle aynı özelliklere sahip aralarında çapraz bağımlılık olan veya aynı grubun daha farklı kimyasal yapıya sahip üyeleridir. Sonuçta yoksunluk krizinin kontrolü bir yerine koyma tedavisi gibidir. Bu durumda gerçek anlamda bir tedaviden söz etmek mümkün değildir. Ancak hastanın yasa dışı yollardan bağımlılık yapıcı maddeyi almayı sürdürmesi yerine hekim tarafından reçetelenen ve devlet kontrolünde olan ilaçları kullanması kuşkusuz çok daha doğru bir yaklaşımdır.

Beyin nörokimyası açısından bağımlılık yapıcı maddelerin etkisi değerlendirildiğinde GABA'dan, serotonine, noradrenalinden glutamata kadar neredeyse bilinen bütün nörotransmitterlerin madde bağımlılığı ile bir şekilde ilişkili olması, olaya genetik, sosyal, kültürel ve davranışsal birçok faktörün dahil olması madde bağımlılığını çok karmaşık bir olgu haline getirmektedir. Böylesine karmaşık bir beyin probleminin tek bir mucize ilaçla radikal bir şekilde tedavi edilebileceğini düşünmek ise fazla iyimser bir yaklaşımdır. Deney hayvanları üzerinde yürütülen bazı çalışmaların sonuçları umut vermekle beraber yakın gelecekte hastalığın ilaçla etkili ve kesin bir tedavisinin gerçekleşmesini bekleyemeyiz. Gelecek ilaçlar belki semptomların daha etkili kontrolüne ve nükslerin aralarının uzamasına yardımcı olabilir. Zaman içinde kendileri bağımlılık yapmayan antidepressanlar ve bazı antipsikotikler madde bağımlılığının çeşitli aşamalarında önleyici veya tedaviye yardımcı olarak kullanılabilirler. Bunlarla ilişkili deneysel çalışmaların sonuçlarından bu yazının son bölümünde söz edilecektir.

### Madde bağımlılığı tedavisinde kullanılan güncel ilaçlar?

Detoksifikasyon döneminde kullanılan ilaçlar arasında opioid bağımlılarında metadon ve buprenorfin en çok tercih edilen ilaçlardır. Buprenorfin metadona göre detoksifikasyonda daha etkili olmakla beraber metadon kadar

tercih edilmemektedir. Bu ilaçlar morfin ve heroin gibi maddeler ile çapraz bağımlılık gösterirler; ancak daha uzun etki sürelidirler ve daha düşük şiddette fiziksel bağımlılık oluştururlar. Opioid bağımlılarında naltrekson gibi opioid antagonistleri de bu dönemde opioid özlemini gidermek için kullanılabilir. Ancak naltreksonun yoksunluk sendromunu hafifletici veya önleyici yardımcı ilaçlar ile birlikte verilmesi gereklidir. Tek başına verildiğinde yoksunluk sendromunu daha da şiddetlendirebilir.<sup>2</sup> L-alfa-asetil metadol (LAAM) metadonun daha uzun etkili bir formudur ve opioid bağımlılığında bazı çalışmalarda metadondan daha etkili olarak metadon yerine kullanılmıştır.<sup>1,3</sup> Buprenorfin ve naloksonun bir kombinasyonu da üretilerek opioid bağımlılarının tedavisine sunulmuştur. İlaç ülkemizde de kullanım için izin almıştır. Sublingual olarak kullanılan buprenorfin/nalokson kombinasyonu opioid bağımlılarının tedavisinde etkili olmuştur.<sup>4</sup> Buprenorfin mü opioid reseptörlerinin parsiyel agonisti ve kapa reseptörlerin zayıf antagonistidir. Fransa'da 1996'dan buyana opioid bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır. Tek başına sublingual formu da tedavide kullanılmaktadır.<sup>1</sup>

Alkol bağımlılarında da yine aralarındaki çapraz bağımlılıktan yararlanılarak benzodiazepinler ile detoksifikasyon yapılabilir. İlaçların dozları gelişen fiziksel bağımlılığın derecesine (bağımlılık yapıcı maddeyi kullanım süresi ile yakından ilişkilidir) ve kişiye göre ayarlanmalıdır. Alkol bağımlılarında disulfiram (antabus) gibi alkolün metabolizmasını inhibe ederek asetaldehidin tiksindirici ve istenmeyen etkilerinin presipite edilmesi, hekim kontrolü dışında kullanılması tehlikeli olabilecek bir yöntemdir. Haloperidol, fenazepam ve lityum hidroksibutirat üçlü kombinasyonunun deney hayvanlarında alkol tercihi ve tüketimini büyük ölçüde azaltmasından hareketle bazı ülkelerde bu tip üçlü kombinasyonun tedavideki etkinliği araştırılmaktadır.<sup>5</sup>

Son zamanlarda alkol bağımlılığının tedavisinde yeni bir ilaç olan akamprosot (kalsiyum asetilhomotaurinat) ile başarılı sonuçlar elde edildiğine ilişkin yayınlar yapılmıştır. Akamprosot 1990 yılından

buyana özellikle Avrupa'da alkol bağımlılığının tedavisinde denenen ve kullanılan bir ilaçtır. Yakın tarihlerde ülkemizde de kullanıma sunulmuştur. Beyinde GABA benzeri etkiler oluşturduğu ve glutamaterjik sistemde özellikle NMDA aracılı stimülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları akomprosotun insan alkoliklerde özellikle alkolü şiddetle arzulamayı (crawing) ve alkol bırakma sonrası nüksleri (relaps) ciddi yan etkiler oluşturmaksızın azalttığına işaret etmektedir.<sup>6,7</sup>

Madde bağımlılığı tedavisinde izlenebilecek stratejilerden biri de fiziksel bağımlılık gelişen vakalarda semptomatik tedavi ile yoksunluk sendromu belirtilerini ortadan kaldırmak veya yoksunluk sendromunun şiddetini azaltmaktır. Klonidin gibi  $\alpha_2$  agonitleri, anksiyolitikler ve bazı antikonvulsanlar bu amaçla kullanılmaktadır.<sup>8</sup>

Kokain ve amfetamin gibi stimulan bağımlılarının tedavisi daha güçtür. Bu tip bağımlılarda izlenebilecek standart bir yol olmamakla beraber, bazı kaynaklarda bromokriptin ve amantadin gibi dopaminerjik agonistler önerilmektedir. Buradaki strateji dopaminerjik agonistlerin kokain veya amfetamine karşı şiddetli özlemi azaltıcı etkilerinden yararlanmaktır. Desipramin gibi antidepresanlar da stimulan yoksunluğu esnasında gelişen depresyonun ve ilaç özleminin giderilmesinde etkili olabilmektedir. Bromokriptinin alkol özlemini ve tüketimini azalttığı ve bazı alkol yoksunluk sendromu belirtilerine iyi geldiğine işaret eden yayınlar da yapılmıştır.<sup>2,3</sup> Kokain bağımlılığının tedavisinde metadon denenmiş, fakat etkili bulunmamıştır.<sup>3</sup>

Nikotin bağımlılığının tedavisine yönelik olarak dopaminerjik bir agonist olan bupropion ve parsiyel bir nikotinik reseptör antagonisti olan vareniklinin gerek sigara içme özlemini azaltmada, gerekse yoksunluğun ve nükslerin önlenmesinde etkili olduğuna işaret eden klinik veriler mevcuttur.<sup>9-11</sup> Nikotin bağımlılığının önlenmesi veya kontrol edilebilmesi için aşı çalışmaları da yapılmış ve gerek deney hayvanlarında,<sup>12</sup> gerekse klinikte<sup>13</sup> başarılı

sonuçlar elde edilmiştir. Aşı ile ilişkili olarak insanlarda Faz II çalışmalarına kadar gelinmiştir. Aşı çalışmaları umut veren bir başka bağımlılık yapıcı madde de kokaindir.<sup>14</sup>

Tütün bağımlılığının tedavisine yönelik olarak kullanılan yöntemlerden biri de nikotin yerine koyma tedavisidir. Burada amaç nikotini tütün dışında başka yollardan vererek nikotin yoksunluk krizinin önlenmesi veya hafif geçirilmesi yolu ile kişilerin sigarayı bırakmalarına yardımcı olmaktır. Bunun için vücuda yapılandırılabilen bantlar, nikotin sakızı veya nazal spreyi gibi nikotin taşıyıcı sistemler kullanılır. Nikotin yerine koyma tedavisinin ağır sigara içicilerinde sigaranın kesildiği erken dönemlerdeki şiddetli yoksunluk belirtilerinin kontrolünde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Nikotin yerine koyma tedavisi sigara bıraktırma programlarında bırakmanın erken dönemlerinde kullanılabilir bir yöntemdir. Ancak bağımlılığın şiddetine ve kişinin içicilik derecesine göre aylarca sürdürülebilir. Psikoterapi ve benzeri başka yöntemlerin, kişileri egzersiz ve bazı yararlı keyif alabilecekleri ve meşgul olabilecekleri hobilere yöneltmenin de devreye girmesi kullanım süresinin ve dozunun azaltılmasına yardımcı olur. Nikotin yerine koyma tedavisinde sakız kullanıldığı durumlarda en önemli sorun kan nikotin seviyesinin yeterli düzeyde tutulamamasıdır. Bu nedenle nikotin taşıyıcı kontrollü salınım bantların tek başına veya sakızla birlikte kullanılması gerekir.<sup>15</sup> Sakız ve bandın yanı sıra nikotin nazal spreyi de geliştirilmiş ve onay alarak kullanıma sunulmuştur.<sup>16</sup> Nikotin yerine koyma tedavisinde en etki taşıyıcı sistem nazal spreydir. Ondandan sonra kontrollü salınım bantları ve sakız gelmektedir.<sup>17</sup>

Beyin endokanabionid sisteminin nikotin, opiyatlar, alkol ve kokainin öforizan ve pozitif pekiştirici etkilerinden sorumlu olduğu hipotezinden<sup>18,19</sup> yola çıkılarak kanabinoid antagonistlerinin bağımlılık tedavisinde kullanılabilirliği düşünülmüştür. Kanabinoid CB<sub>1</sub> reseptör antagonisti rimonabant bu amaçla çeşitli bağımlılık türleri ile ilişki deneysel çalışmalarda denenmiş ve olumlu sonuçlar

elde edilmiştir.<sup>20</sup> Bununla beraber, rimonabant klinik kullanımında bazı önemli yan etkileri nedeni ile tartışma konusu olmuştur. Özellikle intihar riskini artırması bu ilacın daha ileri çalışmalarda denenmesinde önemli bir sorun oluşturmuştur.<sup>21,22</sup> Bugün için rimonabantın kullanım güvenliği halen tartışmalı durumunu korurken endokanabinoid sistem üzerinden bağımlılık tedavisinde kullanılabilir yeni ilaç geliştirme çabaları devam etmektedir. Bununla beraber ilaç endüstrisinin Sanofi-aventis, Merck, Pfizer ve Solvay gibi önemli firmaları özellikle rimonabant üzerindeki klinik çalışmaları durdurmuşlardır.

Sentetik bir morfinan türevi ve bağımlılık yapma potansiyeli oldukça düşük olan dekstrometorfanın da eroin bağımlılığının tedavisinde etkili olabileceğini ileri süren yayınlar yapılmıştır. Bununla beraber dekstrometorfanın bağımlılık tedavisinde kullanımı fazla yaygın değildir. NMDA reseptör antagonistleri, Ca<sup>2+</sup> kanal blokörleri ve nitrik oksid sentaz inhibitörleri bağımlılık tedavisinde umut veren ve halen üzerinde deneysel çalışmalar yürütülen potansiyel ilaç gruplarıdır.

### **Madde bağımlılığının tedavisinde kontrollü reçetelemeye tabi olmayan başka psikotropolar da etkili olabilir mi?**

Depresyon ve şizofreni gibi başka psikiyatrik hastalıklarla madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının da sıklıkla görülmesi ve bu hastalarda kullanılan antidepresanların ve antipsikotik ilaçların madde arayışı davranışı ve yoksunluk sendromunun kontrolüne de katkı sağlıyor görünmesi kendileri bağımlılık yapmayan bu ilaçların tek başına madde bağımlılığının tedavisine katkı sağlayabileceği izlenimini vermiştir. Klasik antipsikotik ilaçlar bazı ülkelerde detoksifikasyonun erken döneminde tedavide kullanılmaktaydı. Son yıllarda, şizofreni tedavisine birçok yeni atipik antipsikotik ilaç girmiştir. Bu ilaçların alkol ve madde bağımlılığı tedavisinde kullanımları ile ilişkili çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

Laboratuvarımızda 1995-2006 yılları arasında deneysel olarak alkole bağımlı yapılmış sıçanlarda alkol yoksunluğunun lokomotor hiperaktivite, ajitasyon, stereotipi, ıslak köpek silkinmesi, tremor ve odiyojenik nöbetler gibi temel belirtileri üzerine moklobemid, venlafaksin, St. John wort (sarı kantaron), essitalopram, tianeptin ve fluoksetin gibi noradrenajik/serotonerjik veya serotonerjik aktivite üzerinden etkili olan antidepresanların etkileri incelenmiş ve bunların sonuçları muhtelif dergilerde yayınlanmıştır (Tablo 1). Bulgularımız serotonerjik sistem üzerinden daha seçici etki gösteren antidepresanların alkol yoksunluk sendromunun belirtilerini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda sarı kantaron'un da bu ilaçlar kadar olmasa da bazı belirtiler üzerine etkili olması ilginç bir veridir. Alkol üzerine etkilerine ilave olarak sarı kantaron nikotin yoksunluğu ve özlemi üzerine de etkili bulunmuştur.<sup>23-26</sup>

Deneysel veriler bazı antidepresanların alkol bağımlılığının yoksunluk sürecinin kontrolünü de yararlı olabileceğini işaret etmektedir.

Laboratuvarımızda 2006-2009 yılları arasında gerçekleştirdiğimiz başka çalışmalarda da olanzapin, klozapin, risperidon, ketiyapin ve ziprasidonun aynı model üzerinde etkilerini değerlendirdik. Ayrıca klozapinin niko-

tin ile indüklenen lokomotor aktivite artışı ve duyarlılaşma üzerine etkilerini inceledik. Çalışmalarımızın olanzapin ve klozapin ile ilişkili verileri yayınlanmıştır. Diğer ilaçların etkileri üzerine çalışmalar ise tamamlanmış olup yayına hazırlanmak üzeredir.

Çalışmalarımızda olanzapini alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin kontrolünde fazla etkili bulamadık. Dahası olanzapin alkol yoksunluğunun deney hayvanlarına özgü anormal postür ve yürüme gibi belirtilerini daha da kötüleştirdi.<sup>35</sup> Buna karşın, başka bir atipik antipsikotik olan klozapin hem alkol yoksunluk belirtilerinin<sup>36</sup> hem de nikotine gelişen lokomotor duyarlılaşmanın<sup>37</sup> inhibisyonunda oldukça etkili bulunmuştur. Daha önce klozapinin çift tanılı (dual diagnose) hastalarda madde kullanımını azalttığı bildirilmişti.<sup>38</sup> Kontrollü olmayan, retrospektif iki çalışmada da klozapinin şizofreni hastalarında alkol bırakmayı kolaylaştırdığı<sup>39</sup> ve alkol alınan gün sayısını azalttığı<sup>40</sup> da ileri sürülmüştü. Alkol ya da madde kullanmayı bıraktıktan sonra klozapin tedavisine devam edenlerde maddeye yeniden başlamanın azaldığı da bildirilmiştir.<sup>41</sup>

İlk değerlendirmelerimize göre, çalışmamızda kullandığımız ketiyapin de alkol yoksunluk belirtilerini güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Bu ilacın kendisinin de kötüye kullanım ve bağımlılık

Tablo 1- Alkol yoksunluğu semptomları üzerine antidepresanların etkileri\*

	Lokomotor hiperaktivite	Ajitasyon	Stereotipi	Islak köpek silkinmesi	Tremor	Odiyojenik nöbetler
Fluoksetin	↓↓	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓
Tianeptin	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓
Essitalopram	0	0	↓	↓↓	↓↓	0
Sarı kantaron	↓↓↓	-	↓↓↓	-	↓	↓↓
Venlafaksin	0	0	0	0	0	↓
Moklobemid	-	-	-	-	-	0

0= etkisiz; ↓ hafif etkili; ↓↓ orta etkili; ↓↓↓ yüksek etkili; -: değerlendirme yapılmadı

\* Sıçanlarda yapılan çalışmalar<sup>27-34</sup>

yapma potansiyeli olduğuna işaret eden çalışma sonuçları<sup>42-44</sup> alkol yoksunluğu üzerine etkilerinin yerine geçme şeklinde olabileceğini düşündürmektedir. Ön bulgularımız, risperidonun alkol yoksunluğunda ekstrapiramidal yan etkileri doza bağımlı olarak artırdığına, ziprasidonun ise pek önemli bir etkisi olmadığına işaret etmektedir. Bu veriler ışığında klozapin dışında diğer atipik antipsikotiklerin alkol bağımlılığın tedavisinde antidepresanlar kadar etkili olamayacağını düşündürmektedir. Klozapinin de agranülositoz yapıcı yan etkisi ve bu yan etkinin görülme sıklığının yüksekliği kullanımını oldukça kısıtlamaktadır.

### Etil alkol, metanol ve morfin zehirlenmesi ve tedavisi

Pratikte sık karşılaşılan zehirlenmeler olması dolayısı ile bu makalenin son kısmında etanol, metanol ve morfin aşırı dozuna bağlı toksisite ve tedavi ele alınacaktır.

#### Akut etil alkol zehirlenmesi ve tedavisi:

Alınan alkol miktarına göre aşırı sarhoşluk veya alkol koması şeklinde kendini gösterir. Hipnotik ilaçlarla, anksiyolitiklerle veya narkotik analjeziklerle birlikte alkolün mutad miktarlarda alınması sonucu da gelişebilir. Alkolün içki şeklinde sık kullanılan bir madde olmasına rağmen akut zehirlenme insidensinin seyrek olmasında fazla miktarda alınan alkolün bulantı ve kusma yapmasının rolü vardır. Sarhoşun kaza yapmaya ve kazaya maruz kalmaya fazla elverişli olması nedeniyle, akut zehirlenme ile birlikte kafa travması bulunabilir ve ona bağlı nörolojik belirtiler zehirlenme belirtilerine ilave edilmiş olabilir. Kusmuğun aspirasyonuna bağlı aspirasyon pnömonisi de akut zehirlenme ile birlikte bulunabilen diğer bir komplikasyonu oluşturur. İleri dönemde hipostatik pnömoni de gelişebilir. Aspirasyon sonucu boğularak ölüm olabilir.<sup>5</sup>

Birlikte bulunan bu belirtiler, akut alkol zehirlenmesinin teşhisinde hekimi yanılabilir. Hasta soğukta kalmışsa, belirgin derecede hipotermi vardır. Alkol komasında solunum yavaşlamış,

kalp hızlanmışdır. Pupillalar normal veya dilate durumdadırlar. Tereddüt edilen durumlarda mümkünse, kanda veya nefeste alkol analizi yaptırılır. Nefes koklanması yanıtıcı olabilir.

Kanda alkol konsantrasyonunun saptanması alkol intoksikasyonu için en önemli ölçütlerden biridir. Bununla beraber kandaki alkol konsantrasyonuna bakarak intoksikasyonun derecesinin kestirilmesi ve davranışsal değişiklikler, alkole yanıt vermede gözlenen bireysel farklılıklar nedeni ile bazı güçlükler neden olabilir. Şöyle ki, kan alkol konsantrasyonu 50 mg/100 ml dolayında olduğu zaman, çok az kişide klinik belirti verecek derecede akut intoksikasyon görülür. Kan alkol düzeyi 150 mg/100 ml ölçülen bireylerin %50'sinden fazlasında alkol intoksikasyonu belirtileri görülürken, 350 mg/100 ml alkol düzeyine ulaşan tüm bireylerin pratik olarak alkol intoksikasyonu belirtilerinin tümünü sergileyeceği kabul edilir. Kan etanol düzeyinin 450 mg/100 ml'yi aştığı durumda medüller paralizi ve ölüm kaçınılmaz kabul edilir. Bununla beraber, 780 mg/100 ml kan alkol düzeyi ölçüldüğü halde ölmeyen bir kadın hasta rapor edilmiştir.<sup>45</sup>

Alkol komasının tedavisinde, akut barbitürat zehirlenmesinin tedavisinde uygulanan yöntemlere başvurulur; fakat idrarın bazikleştirilmesine gerek yoktur ve diüretiklerle zorlu diürez genellikle tavsiye edilmez. Akut alkol zehirlenmesinin tedavisinde üzerinde önemle durulması gereken iki önlem solunum depresyonunun önlenmesi, düzeltilmesi ve kusmuğun aspirasyonunun önlenmesidir. Solunum depresyonu ileri derecede değilse kafein, amifenazol, doksapram ve pentilentetrazol gibi analeptik ilaçların injeksiyonu solunum depresyonu ve bilinç bulanıklığını ortadan kaldıracaktır. Ancak solunum depresyonu ağır derecede ve hasta komada ise adı geçen ilaçların tedavi değeri yoktur. Bu durumda respiratörle mekanik solunum yaptırılır. Alkol zehirlenmesinin ölümle sonuçlanması küçük çocuklardaki zehirlenmelerde daha sık görülür; çünkü 5 yaşa kadar hepatik alkol dehidrojenaz etkinliği erişkinlerdeki düzeye erişmez.<sup>5</sup>

Hipereksitasyon ve konfüzyon içindeki ajite sarhoşları sakinleştirmek için klorpromazin ve ufak dozda diazepam veya paraldehid injeksiyonu yapılabilir. Barbitüratlar ve diğer hipnotikler, solunum depresyonunu ve bilinç bulanıklığını artıracakları için ajite durumdaki aşırı sarhoşların tedavisinde kontraindikedirler. Akut alkol intoksikasyonunda (çocuklarda daha çok olmak üzere) hipoglisemi sık görülür. Hipogliseminin nedeni, esas olarak hepatik glukoneojenezin alkol tarafından inhibisyonudur. Hipogliseminin düzeltilmesi için i.v. hipertonik glukoz solüsyonu verilmesi gerekir. Bu durumda glukagon injeksiyonu hipoglisemiyi düzeltemez; çünkü karaciğerdeki glikojen depoları tükenmiş durumdadır. Ketoasidoz, dehidratasyon ve elektrolit denge bozukluğu (kusmaya bağlı hipokalemi gibi), uygun bir elektrolit solüsyonu i.v. infüzyonla uygulanarak düzeltilir.<sup>5</sup>

#### Metil alkol zehirlenmesi ve tedavisi:

Metil alkol zehirlenmesinde Santral Sinir Sistemi üzerindeki depresyona bağlı belirtiler ikinci planda kalır. Zehirlenmesinin iki önemli belirtisi vardır:

- 1) Yıkım sonucu oluşan formik aside bağlı asidoz.
- 2) Aynı şekilde oluşan formaldehidin retinayı bozmasına bağlı görme bozukluğu, optik diskte hiperemi ve daha sonra irreversibl zedelenmeye bağlı olarak gelişen körlük. Bu sayılan belirtilere huzursuzluk ve deliryum eşlik eder.<sup>5</sup>

Metil alkolün 1.2 ml/kg'lık dozu öldürücüdür. 15 ml gibi nisbeten ufak bir miktarının bile körlük yaptığı saptanmıştır. 70–100 ml miktarında ise genellikle ölüme neden olur; ölümlü sonuçlanan olgularda körlük ölümden önce ortaya çıkar. Kurtulanların devamlı sakat kalmasına neden olur. Ayrıca santral sinir sisteminin kalıcı zedelenmesine bağlı motor disfonksiyon şeklinde sakatlıklar da görülür. Metil alkol zehirlenmesinde ölümün nedeni şiddetli asidoz ve onun komplikasyonlarıdır.<sup>5</sup>

Metil alkol zehirlenmesinin tedavisi için spesifik bir antidot olan fomepizol (4-metil pirazol) yakın tarihlerde Amerikan Gıda ve İlaç

Dairesi'nden onay almıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde de kullanılması için gerekli izin verilmiştir.

Fomepizol alkol dehidrojenaz (ADH) enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek metanolün toksik bileşiklerine dönüşmesini önleyerek etkili olur. ADH'ye bağlanma afinitesi ve metil alkolün toksik bileşiklerine dönüşmesini inhibe edici etkisi etil alkole göre oldukça yüksektir. Dolayısı ile metil alkol zehirlenmelerinde etil alkole göre daha etkilidir. Tekrarlayan dozlarında özellikle CYP<sub>2E1</sub> enzim sistemini aktive ederek kendi eliminasyonun hızını da artırır. Metil alkol zehirlenmelerinde genellikle i.v. yoldan 15 mg/kg dozunda verilir. Eğer hastanın ilk ölçülen serum metil alkol düzeyi 20 mg/dL'nin altında ise ve hastada asidoz ve renal yetmezlik gelişmemişse ilave dozların verilmesine gerek yoktur. Bununla beraber, eğer hastada ilk ölçülen serum metil alkol düzeyi 20 mg/dL'nin üzerinde ise metil alkol düzeyi 20 mg/dL'nin altına düşene kadar her 12 saate bir 10 mg/kg'lık fomepizol ile tedaviye devam edilir.<sup>46</sup> Fomepizol öncesinde etanol verilmiş olması fomepizol tedavisinin etkinliğini azaltmaz. Ancak etanolün fomepizolün metabolizmasını azaltarak kan düzeyini yükselttiği bildirilmiştir.<sup>47</sup> Bu nedenle antidot tedavisine başlamadan önce etil alkol aldığı bilinen vakalarda doz konusunda daha duyarlı davranmak gerekir.

Metil alkol zehirlenmelerinde fomepizole alternatif veya birlikte uygulanabilecek diğer iki önemli tedavi yaklaşımı şunlardır:<sup>5</sup>

**a) Sodyum bikarbonat solüsyonu infüze edilerek asidozun düzeltilmesi:** Asidozun düzeltilmesi sakatlık nedeni olan körlüğün gelişmesini önleyebilir; çünkü asidoz formaldehidin retina üzerindeki toksik etkisini artırıcı bir etkidir. Kalevileştirici tedaviye mümkün olduğu kadar zaman kaybetmeden başlanması gerekir.

**b) Etil alkol verilmesi:** Etil alkol ADH enzimine karşı metil alkol ile yarışarak metil alkolün toksik metabolitlere dönüşmesini yavaşlatır. Ancak bu tedavinin etkinliği fomepizole göre düşüktür.

Metil alkol yavaş yıkıldığı için asidoz düzeltildikten sonra hasta kendi haline bırakılırsa, yeniden asidoz gelişebilir. Bunun için antiasidotik tedaviye birkaç gün devam etmek gerekir. Periton diyalizi metil alkol ve metabolitlerinin klerensini hızlandırabilir.

### Akut morfin zehirlenmesi ve tedavisi:

Parenteral yoldan 30 ve oral 120 mg'a kadar morfinin bir seferde alınması genellikle ciddi bir toksik belirti oluşturmaz. Özellikle opioid kötüye kullananlarda ve bağımlılarında bu dozlar tolerans gelişmesi nedeni ile daha yukarı değerlerdedir. Morfin zehirlenmeleri daha çok intihar amaçlı veya bağımlıların parenteral yoldan aşırı dozda morfin almaları sonucu gelişir. Hastada belirgin bir solunum güçlüğü ve doza bağlı olarak ciddi solunum depresyonu, koma ve gözde toplu iğne başı kadar büzülme (midriyazis) görülür. Hastada hipotermi gelişir. Hastada solunum depresyonu varsa, tedavi için narkotik antagonisti nalokson 2 mg dozunda intravenöz, intramüsküler veya subkutan yoldan enjekte edilir. Yeterli cevap alınamamışsa 2-4 mg daha ilave edilebilir. Gerekirse hasta dikkatli izlenmek koşulu ile doz 20 mg'a kadar yükseltilebilir. Naloksonun eliminasyon yarılanma ömrü kısa olduğundan hastanın durumuna göre 20-60 dakikada bir tekrarlanır. Hastada solunum depresyonu yoksa nalokson 0.4-0.8 mg dozunda intravenöz yoldan verilir. Morfin oral yoldan alınmışsa % 0.02'lik permanganat solüsyonu ile mide yıkanır ve yıkama borusu çıkarılmadan 250 ml suda eritilmiş 25 g sodyum sülfat pürgatifi olarak verilir.<sup>1,48</sup>

### Kaynaklar

1. Brust JCM. Neurological Aspects of Substance Abuse. Second Edition, Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia, PA, 2004.
2. Kayaalp SO, Uzbay İT. İlaç kötüye kullanımı ve ilaç bağımlılığı. In: KAYAALP Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kayaalp, S.O. (ed.), 11. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2009, s. 816-836.
3. McKim WA. Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology, Fourth Edition, New Jersey, Prentice-Hall Inc., 2000, s. 26-347.
4. Orman JS, Keating GM. Spotlight on buprenorphine/naloxone in the treatment of opioid dependence. CNS Drugs 23: 899-902, 2009.
5. Uzbay İT. Alkoller. In: KAYAALP Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kayaalp, S.O. (ed.), 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2009, s. 739-750.
6. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgänsberger W. Relapse prevention by acamprosate : results from a placebo-controlled study on alcohol-dependence. Arch Gen Psychiatr 53 : 673-680, 1996.
7. Whitworth AD, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T, Potgieter A, Walter H, Fleischhacker WW. Comparison of acamprosate and placebo in longterm treatment of alcohol dependence. Lancet 347: 1438-1442, 1996.
8. Uzbay İT. Nöropsikofarmakoloji: Rasyonel İlaç Kullanımı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007.
9. Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy. Ther Adv Cardiovasc Dis 3: 287-308, 2009.
10. Jimenez-Ruiz C, Berlin I, Hering T. Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation. 69: 1319-1338, 2009.
11. Ross S, Pesselow E. Pharmacotherapy of addictive disorders. Clin Neuropharmacol 32: 277-289, 2009.
12. Pentel PR, Malin DH, Ennifar S, Hieda Y, Keyler DE, Lake JR, Milstein JR, Basham LE, Coy RT, Moon JW, Naso R, Fattom A. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. Pharmacol Biochem Behav 65: 191-198, 2000.
13. Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, Fiore M, Koopmeiners J, de Vos A, Horwith G, Pentel PR. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. Clin Pharmacol Ther 78: 456-467, 2005.
14. Haney M, Gunderson EW, Jiang H, Collins ED, Foltin RW. Cocaine-specific antibodies blunt the subjective effects of smoked cocaine in humans. Biol Psychiatr, 2009 (in press).
15. Fagerström KO, Schneider NG, Lunell E. Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatments for nicotine withdrawal symptoms. Psychopharmacology 111: 271-277, 1993.



16. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Jarvis MJ, Hajek P, Belcher M. Randomized control trial of nasal nicotine spray. *Lancet* 340 (8815): 324-329, 1992.
17. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis of efficacy of nicotine replacement therapies in somoking cessation. *Lancet* 343 (8890): 139-142, 1994.
18. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction *Trends Neurosci* 29: 225-232, 2006.
19. Onaivi ES. An endocannabinoid hypothesis of drug reward and drug addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1139: 412-421, 2008.
20. Carai MA, Colombo G, Gessa GL. Rimonabant: the first therapeutically relevant cannabinoid antagonist. *Life Sci* 77: 2339-2350, 2005.
21. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effect of rimonabant. *Rev Bras Psiquiatr* 31: 145-153, 2009.
22. Le foll B, Gorelick DA, Goldberg SR. The future of endocannabinoid-oriented clinical research after CB1 antagonists. *Psychopharmacology* 205: 171-174, 2009.
23. Becker B, Bock B, Carmona-Barros R. St John's Wort oral spray reduces withdrawal symptoms during quitting smoking. In: Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting; New Orleans, Louisiana, 2003.
24. Catania MA, Firenzuoli F, Crupi A, Mannucci C, Caputi AP, Calapai G. Hypericum perforatum attenuates nicotine withdrawal signs in mice. *Psychopharmacology* 169:186-189, 2003.
25. Barnes J, Barber N, Wheatley D, Williamson EM. A plot randomized, open, uncontrolled, clinical study of two dosages of St John's wort (*Hypericum perforatum*) herb extract (LI-160) as an aid to motivational/behavioural support in smoking cessation. *Planta Med* 72: 378-382, 2006.
26. Mannucci C, Pieratti A, Firenzuoli F, Caputi AP, Calapai G. Serotonin mediates beneficial effects of *Hypericum perforatum* on nicotine withdrawal signs. *Phytomedicine* 14: 645-651, 2007.
27. Uzbay İT, Sever B, Çelik T, Ayhan İH. Investigation of the effects of moclobemide in chronic ethanol feeding rats. *Pharmacol Res* 32: 287-292, 1995.
28. Uzbay İT, Sağlam E, Kayir H, Çelik T, Beyazyürek M. Effects of fluoxetine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *J Psychiat Res* 38: 445-450, 2004.
29. Sağlam E, Uzbay İT, Kayir H, Çelik T, Beyazyürek M. Effects of venlafaxine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 18: 693-698, 2004.
30. Sağlam E, Kayir H, Çelik T, Uzbay T. Effects of escitalopram on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 30: 1027-1032, 2006.
31. Uzbay IT, Kayir H, Çelik T, Yüksel N. Acute and chronic tianeptine treatments attenuate ethanol withdrawal syndrome in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 30: 478-485, 2006.
32. Coskun I, Uzbay IT, Ozturk N, Ozturk N. Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats. *Fundam Clin Pharmacol* 20: 481-488, 2006.
33. Uzbay I.T. Serotonergic antidepressants and ethanol withdrawal syndrome: A review. *Alcohol Alcohol* 43: 15-24, 2008.
34. Uzbay IT. *Hypericum perforatum* and substance dependence: a review. *Phytother Res* 22: 578-582, 2008.
35. Unsalan N, Sağlam E, Kayir H, Uzbay IT. Effects of olanzapine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Eur J Pharmacol* 579: 208-214, 2008.
36. Kayir H, Uzbay T. Effects of clozapine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Alcohol and Alcoholism*, 43: 619-625, 2008.
37. Kayir H, Goktalay G, Yildirim M, Uzbay IT. Clozapine inhibits development and expression of nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Synapse* 63: 15-21, 2009.
38. Marks P, Snyder R. Reduction of comorbid substance abuse with clozapine. *Am J Psychiatry* 152: 959, 1995.
39. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr Res* 60: 81-85, 2003.
40. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 26: 441-449, 2000.
41. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 32: 637-643, 2006.
42. Morin AK. Possible intranasal quetiapine misuse. *Am J Health Syst Pharm* 64: 723-725, 2007.
43. Tcheremissine OV. Is quetiapine a drug of abuse? Re-examining the issue of addiction. *Expert Opin Drug Saf* 7: 739-748, 2008.
44. Galyuk TM, de Backer G, de Jong CA, Beers E, Loonen AJ. Abuse of quetiapine. Two addicted patients with borderline personality disorder. *Ned Tijdschr Geneesk* 153: 674-676, 2009.
45. Hammond KB, Rumack BH, Rodgerson DO. Blood ethanol. A report of unusually high levels in a living patient. *JAMA* 226: 63-64, 1973.
46. Mycyk MB, Leikin JB. Antidote review: Fomepizole for methanol poisoning. *Am J Ther* 10: 68-70, 2003.
47. Jacobsen D, Sebastian CS, Dies DF, Breau RL, Spann EG, Barron SK, McMartin KE. Kinetic interactions between 4-methylpyrazole and ethanol in healthy humans. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 804-809, 1996.
48. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 2005.