

Alkol Bağımlılığında İçme İsteği

Hülya Güveli¹, Ömer Saatçioğlu²

ÖZET:

Alkol bağımlılığında içme isteği

İçme isteği (craving), bağımlılığın temel özelliklerinden biridir ve madenin bırakılmasından sonra da yıllarca yaşanabilmektedir. Bu terim, günümüzde tüm bağımlılık yapan maddeler için kullanılmış olsa da daha çok alkol kullanımı ile ilgili özdeşleşmiştir. Araştırmacılar, alkol bağımlılığının beynin kalıcı adaptasyonu olduğunu düşünmektedirler. Uzun süreli alkol alımı pek çok beyin fonksiyonunu bozmaktadır. Nörobijoloji ve beyin görüntüleme çalışmaları, içme isteği ile ilgili pek çok beyin bölgesi ve nörotransmitterlerin tanımlanmasını sağlamış ve "isteklendirme-duyarılma modeli" denilen model tanımlanmıştır. İçme isteğinin belli beyin bölgeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ödüllendirici etkinin oluşmasındaki esas beyin yapıları ise ventral tegmental alan (VTA), ventral striatum, nükleus akkumbens, amigdala ve frontal kortektir. Dorsal lateral prefrontal korteks (DLPC) alkol-madde kullanımında ödüllendirici hafıza oluşumunda önemlidir. Alkol alımının hatırlanması DLPC'nin aktive olması ile oluşmaktadır. Ayrıca; araştırmacılar, içme isteği için belirli modeller geliştirmeye çalışmaktadırlar. Bilişsel mekanizmalar üzerine kurulu model ve koşullanma mekanizmaları üzerine kurulu modeller, içme isteği için iki ana modeli oluşturmaktadır. Alkol tedavisinde kullanılan ilaçlar ise alkolizmin nörobijolojik mekanizmaları üzerine etki etmektedir. Alkol tedavisinde isteği azaltmaya yönelik olarak 4 ilaçtan 3'ü kullanılmaktadır. Bunlar nal-trekson, akamprosat ve tiaprid'tir. Diğer bir ilaç olan disülfiramın (antabus) da isteğe karşı az da olsa etkisi bulunmaktadır. İlaç tedavisinin yanısıra, bağımlılığa yönelik bilişsel davranışçı tedavi programları da tedavide yer almaktadır. Bu makalede alkol ve madde isteği kavramı, nörobijolojik mekanizmaları, isteğin değerlendirilmesi ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Alkol, içme isteği, madde, bağımlılık

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:140-152

ABSTRACT:

Craving in addiction

Craving is one of the basic characteristics of addiction and may last for years after stopping to drink. Although this term is now used for all habit-forming addictive substances, it has been identified with alcohol intake to a larger extent. Alcohol addiction develops with the permanent adaptation of the brain, and long-term alcohol intake impairs many brain functions. Neurobiology and brain imaging efforts ensured identification of many craving-related brain areas and neurotransmitters, paving the way for identification of a model called "incentive-sensitization model". Craving has been shown to be associated with certain areas of the brain. And fundamental brain structures playing a part in rewarding effect formation are ventral tegmental area (VTA), ventral striatum, nucleus accumbance, amigdala, and frontal cortex. Dorsal lateral prefrontal cortex (DLPC) is important in rewarding memory formation in alcohol-substance abuse. Besides; researchers are trying to develop different models for craving. Models built on cognitive mechanisms and models built on conditioning mechanisms are two essential groups of modelling for craving. Drugs which are used for alcohol treatment are effected on neurobiological mechanisms of alcoholism. Three out of 4 drugs are applied with an eye to reducing the level of craving while administering alcohol treatment. Such drugs are naltrexon, acamprosat and tiapride. Disulfiram (antabus), another drug, has some efficacy against craving, as well. Apart from medicine-based treatment, there are addiction-oriented cognitive behaviouralist therapeutic programs as well. In this article, we reviewed neurobiological mechanisms of the concept of craving as well as with its assessment and treatment.

Key words: Alcohol, drug, substance, craving, addiction

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:140-152

GİRİŞ

Madde bağımlılığının kökeninde genetik ve ruhsal nedenler olsa da maddeye yönelik şiddetli arzu, maddeyi arama ve kullanmanın temelindeki esas, patolojik güdülenmedir. Bağımlılık yapan maddeye karşı gelişen bu şiddetli arzuya içme isteği (craving) denmektedir (1). Bu terim, günümüzde tüm bağımlılık yapan maddeler için kullanılmış olsa da görülme sıklığı ve araştırmaların çokluğuna bağlı ola-

rak alkol kullanımı ile ilgili daha çok özdeşleşmiştir.

"Alkol kullanmaya yönelik şiddetli bir arzu duymak" anlamına gelen "alcohol craving" ilk kez Jellinek ve arkadaşları tarafından 1955 yılında tanımlanmıştır. 1990'lara kadar araştırmacılar bu kavramın üzerinde pek durmamışlardır. Son 10 yıl içinde içme isteğine ilgi artmış ve önemli gelişmeler olmuştur (2,3). Bu gelişmeler şöyle sıralanabilir:

Araştırmacılar ve klinisyenler çevrede bulunan alkolle ilişkili uyarı ve işa-

¹Asistan Dr., ²Başasistan Uzm. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Ömer Saatçioğlu, Ataköy, 9. Kısım, A5-A Blok, D:61 34750, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-661-5873

Faks / Fax: +90-212-661-5869

Elektronik posta adresi / E-mail address: osaatcioglu@superonline.com

Kabul Tarihi / Date of acceptance: 1 Haziran 2007 / June 1, 2008

retlere içicilerin yanıtını ve bunun altında yatan mekanizmaları incelemiş ve sonuçta içme isteği ile ilgili çevresel yaklaşımlar ve hipotezleri geliştirmişlerdir (4).

Naltrekson gibi ilaçların, alkol bağımlılarında nüksü (relaps) engellediği bulunmuş, ayrıca bazı çalışmalarda da içme isteğini azalttığı gösterilmiştir (5-14).

Araştırmacılar alkol ve diğer madde bağımlılığının altında yatan beyin mekanizmalarını anlamak için fazlaca zaman harcamışlardır. Ayrıca bunların içme isteğine eşlik edebildiğini öne sürmüşlerdir (15). İçme isteğinin şiddeti için çeşitli testler geliştirilmiştir. Bunların bazıları, içme isteğini iyi tanımlayan ve güvenilir şekilde ölçen tanı araçlarıdır (16). Alkol tedavisinde kullanılan yöntemler, içme isteği ile klinik iyileşme arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir (17).

İÇME İSTEĞİ MODELLERİ

İçme isteği, bağımlılığın temel özelliklerinden biridir ve bıraktıktan sonra yıllarca yaşanabilmektedir. İstek alkole yeniden dönüşlerde en önemli etkenlerden biridir. Alkol hakkında tekrarlayan düşünceler ve kontrol edilemeyen alkol isteği olarak tanımlanabilir. Stres ve alkolü hatırlatıcı şeylerin alkol isteğini artırdığı, dolayısıyla nükslerde önemli oldukları kabul edilmektedir (18,19).

Alkol bağımlılığında nüks neden olan faktörler iki ana grupta toplanmıştır (20): 1) Kişinin doğrudan kendisine bağlı olanlar (%61); a) olumsuz emosyonel durumlar (%38), b) olumsuz fiziksel durumlar (%3), c) kontrol etmeyi deneme (%9), d) dürtü ve istekler (%11). 2) Kişiler arası durumlar (%39); a) kişiler arası çatışmalar (%18), b) sosyal baskılar (%18), c) olumlu emosyonel durumlar (%3). Kalyoncu ve arkadaşlarının (21) 1999 yılında 4 kadın 20 erkek hastada yapmış oldukları çalışmada nüks nedenleri; olumsuz duygu, düşünce, tutum ve davranışlar %33.3, tedavi alma ile ilgili sorunlar %20.8, sosyal baskılar %16.7, kişiler arası ilişkilerde yaşanan çatışmalar %16.7, dürtü, özlem, istek ve alkol içmeyi kontrol etmek isteme %12.5 oranlarında saptanmıştır. Alkol bağımlılığında ilk altı ay içinde nüks nedenleri içinde "olumsuz duygu, düşünce, tutum ve davranışların" önemli bir yer kapladığı, "tedavi alma ile ilgili sorunlar"ın da önemli bir yere sahip olduğu bulunmuştur.

Benzer şekilde araştırmacılar ve klinisyenler arasın-

da içme isteğini ölçmek konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak, araştırmacılar alkol ve madde içme isteğindeki belirli modelleri geliştirmeye çalışmaktadır. Singleton ve Gorelick (22), içme isteği için 2 ana modeli oluşturmuştur: 1) Bilişsel mekanizmalar üzerine kurulu model, 2) Koşullanma mekanizmaları üzerine kurulu modeller.

1. Koşullanma modelleri:

Koşullanma modellerinin temelleri klasik ve edimsel koşullanmaya dayanır (2,3,23,24).

-*Klasik koşullanma*: Alkol kullanımını hatırlatan işaretler koşullu uyarandır. Alkolle ilişkili bazı uyarıcı etkenler, koşullanmış uyarı haline gelmekte ve kişi alkol alacakmış gibi fizyolojik ve ruhsal bir yanıt vermektedir.

-*Edimsel koşullanma*: Olumlu pekiştiriciler (haz alma) ve olumsuz pekiştiriciler (yoksunluğu giderme) alkol kullanma davranışının devam etmesine neden olmaktadır.

Koşullanma mekanizması temelindeki sınıflama:

-*Koşullanmış dürtü ve iştah modeli*: İçme isteği, alkol alımı ile ilişkili olumlu pekiştirici etkilerin deneyiminin istenmesi nedeniyle içmeyle ilişkili önceki durum veya uyarıların varlığında ortaya çıkar.

-*Koşullanmış tolerans modeli*: İstek, toleransta ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin yarattığı olumsuz deneyimlerden kaçınmadan oluşur.

-*Koşullanmış yoksunluk modeli*: İstek, yoksunluk deneyiminden kaçınma arzusu ile oluşur.

-*Kendi kendine düzenleme modeli*: İstek, içicinin iç ve dış uyarıların izlemesini yansıtır. Bu uyarılar geçmişte alkol alımına yol açmıştır.

-*Dürtü duyarlılık modeli*: İçme isteği, bilinçli bir deneyimdir. Alkolle ilişkili uyarılara aşırı dikkat edildiğinde ortaya çıkar. Alkolle tekrarlayıcı bir şekilde karşılaşma sonucu, alkolle ilişkili uyarılara dikkatte artış oluşur. Koşullanma mekanizmalarına göre içme isteği için yapılan başka bir sınıflama ise şu şekildedir:

-Alkol kullanımını hatırlatan işaretlere koşullu yanıt olarak içme isteği (işarete tepki "cue-reactivity" modeli)

-Haz elde etmeye yönelik olan istek

-Yoksunluğa yanıt olarak istek

-Hoşnutluk olmamasına yanıt olarak istek

İşarete tepki modeli:

Alkol kullanımını hatırlatan işaretlere tepki 3 şekilde olur (25):

- 1- Sembolik dışavurumcu
- 2- Fizyolojik (Terleme, salya akışı)
- 3- Davranışsal (Alkol arama, içme)

Bu modele göre kan alkol düzeyinin düşmesi koşulsuz bir uyarı olup buna bağlı olarak koşulsuz bir yanıt şeklinde yoksunluk bulguları meydana gelir. Oysa alkol kullanımını hatırlatan işaretler (alkollü içkilerin kokusu, görünümü vb.) koşullu bir uyarı olup bu da koşullu bir yanıt olan alkol yoksunluğuna yol açar.

2. Bilişsel modeller:

Bu modellerde, alkol ve alkolle ilişkili uyarıcı etkenlerin, alkolün hoşnutluk vermesiyle ilişkili beklentilere ve içme isteğiyle başa çıkma becerisi hakkındaki inanışlara yolaçması ele alınmaktadır (23,26).

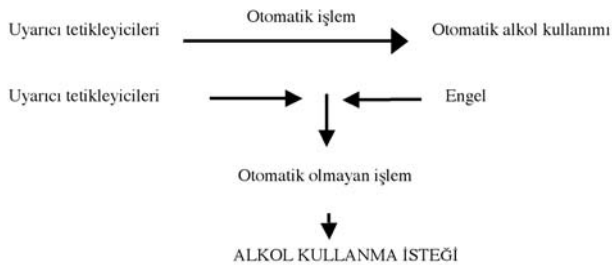
Bilişsel mekanizma temelindeki sınıflama:

-Bilişsel etiketleme: İçme isteği, alkolle ilişkili baştan çıkarıcı etkenlere maruz kalma sonucunda oluşur. Bu baştan çıkarıcı etkenler, hem fiziksel bir uyarılma durumuna, hem de istek duymaya bağlı uyarılmayı tanımlayan bilişsel bir yanıtla yolaçar. İsteğin derecesi uyarılmanın derecesine bağlıdır.

-Sonuç beklentisi: Alkolle ilişkili baştan çıkarıcıların alkolün etkileri hakkındaki olumlu beklentilerin tetiğini çekmesi isteğe neden olur.

-İkili duygudurum modeli: İçme isteği, hem olumsuz hem de olumlu duygusal sistemler tarafından oluşturulmaktadır.

-Bilişsel işlem: Otomatik içme davranışı istemli veya istemsiz olarak engellendiğinde, otomatik olmayan bilişsel bir işlem olarak istek oluşur (27) (Şekil 1).



Şekil 1: Bilişsel işlem modeli

3. Bilişsel mekanizmalar temelindeki diğer modeller:

Bilişsel modeller başka bazı modellerle birlikte ele alınarak istek için farklı açıklamalar getirilmektedir. Bu modellerin başlıcaları şunlardır:

-Bilişsel davranışçı model: İstek, içmenin olumlu etkilerinin beklenmesiyle ilgili veya olumsuz mizaç durumlarının düzenlenmesi amacını taşıyan öznel bir durumdur. Özellikle bireyin alkole direnebilme açısından kendine güveninin az olması durumunda ortaya çıkar.

-Dürtülerin ve alkol kullanma davranışının bilişsel modeli: İstek ve dürtüler otomatik olmayan bilişsel işlemlerdir ve içme planları bir engelle karşılaştığında ortaya çıkar.

-Nörobilişsel model: İçme isteği, diğer bilişsel işlemleri etkiler ve onlardan etkilenir. İçme isteği süresince, uyarı ve ödül hafızası ile ilgili beyin bölgeleri işlem halindedir.

-Bilişsel sosyal öğrenme modeli: Bu model aşağıda daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır.

Bilişsel sosyal öğrenme teorisi:

Bir davranış değişikliği söz konusu ise 3 alan önemlidir (26,28):

Davranış: Bu alanda, alkol kullanım paterni ve yüksek risk durumları ile başa çıkma yeteneği önem taşımaktadır.

Biliş: Bu alan içinde, kendilik etkinliği ve alkol kullanımı ile ilişkili sonuç beklentileri önemlidir.

Çevre: Bu alan içinde, alkolle ilgili bilişsel ve davranışsal süreçlere etkide bulunan dış durumlar yer alır. İçme dürtüsünün varlığında tehlike hakkındaki farkındalık ve başa çıkma becerilerinin düzeyi içme olasılığını etkilemektedir.

İçme motivasyonunu artıran etmenler şunlardır:

Bilişsel etmenler: Alkolün pekiştirici etkileri hakkındaki beklentiler.

Olumsuz duygular: Sıkıntı, depresyon.

Fizyolojik durum: Mezolimbik dopamin sisteminde değişiklikler.

Tehlikenin farkında olmayı azaltan etmenler şunlardır:

Bilişsel etmenler: Karşılaştığı durumların içerdiği

risk hakkında ve risklerle başa çıkma kabiliyeti hakkında yanlış inanışlar.

Fizyolojik etmenler: Farkındalığı azaltan durumlar (Başka madde kullanımı, dikkatin azalmasına yol açan uyarıların olması, yorgunluk).

Başa çıkma becerilerinin etkinliğini azaltan etmenler şunlardır:

Yetersiz başa çıkma becerileri.

Zor veya karışık durumlar.

Kendilik etkinliğinin kaybı.

Fizyolojik durumlar: Bilişsel becerileri bozan akut veya uzamış yoksunluk, yorgunluk, içme dürtüsünde artış.

4. Nöroadaptif model:

Araştırmacılar alkol bağımlılığının oluşmasının beynin kalıcı adaptasyonu olduğunu düşünmektedirler. Uzun süreli alkol alımı pek çok beyin fonksiyonunu bozmaktadır (28).

Nörobiyoloji ve beyin görüntüleme çalışmaları, içme isteği ile ilgili pek çok beyin bölgesi ve nörotransmitterlerin tanımlanmasını sağlamıştır. Sonuçta "isteklendirme-duyarlılaşma modeli"denilen bir model tanımlanmıştır (29).

Robinson ve Berridge, 1989'da farelerle yaptıkları bir deneyde 6-hydroxydopamin'in intranigral enjeksiyonu ile mezostriatal dopamin sisteminde lezyon oluşturarak farelerin tat reaksiyonlarını ölçmüşler, sonuçta tat alma yanıtlarında bir değişim olmadığını gözlemlemişlerdir. Elde edilen bu sonuç, "hoşlanmak" ve "arzulanmanın" iki ayrı fenomen olduğunu ve beyinde farklı sistemler aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmüştür (30).

Robinson ve Berridge'in ortaya attıkları ve sonraki yıllarda geliştirdikleri "isteklendirme-duyarlılaşma" modeli dört kuralı içerir (31,32):

1. Potansiyel bağımlılık yapan maddeler nöronal sistemlerde uzun süreli etkili değişimlere yol açar.
2. Beyinde etkilenen kısımlar dürtü, motivasyon ve ödül sistemi ile ilgili bölümlerdir.
3. Bu sistemler bağımlılık yapan maddeye ve madde ile ilgili herhangi bir uyarana aşırı duyarlı hale gelirler.
4. Duyarlılığı artmış bu nöronal sistemler maddenin istenmesi, arzulanması ile ilgilidir. Maddenin yarattığı

hedonik duygular, hoşlanma ile ilgili değildir.

Madde kullanımı için artmış uyum, hem insan hem de laboratuvar hayvanlarında kompulsif madde kullanımına dönüşmektedir. Son çalışmalar göstermiştir ki psikomotor sensitizasyon yanında eroine karşı duyulan kişisel uyumluluk da isteği artırmaktadır. Bu modelde madde isteği, madde olmadan da ortaya çıkmaktadır (33). Lubmann ve arkadaşları (34), isteklendirme duyarlılaşma teorisi'nden yola çıkarak, metadon tedavisi gören 16 opiyat bağımlısıyla, 16 kişiden oluşan kontrol grubunu; bağımlısı oldukları madde ile ilgili uyarılara verdikleri yanıtlar açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada, deneklerden içine bağımlılık yapan madde ile ilgili görüntüler yerleştirilen resimleri seçmeleri istenerek, reaksiyon sürelerini gözlemişler ve opiyat bağımlılarının daha hızlı reaksiyon göstererek bu resimleri seçtiğini belirtmişlerdir. Elde edilen bu sonuç bağımlıların madde ile ilgili uyarılara karşı daha duyarlı ve istekli oldukları görüşünü desteklemektedir.

Nöroadaptasyon özellikle genetik olarak yatkın veya daha fazla stres altında kalan kişilerde daha yüksek oranda ve kalıcı şekilde oluşmaktadır. Stres deneyimleri ya kişiye bağlı (majör psikiyatrik bozukluklar) ya da çevresel faktörler (travma veya aile üyesi kaybı gibi) şeklinde tanımlanmaktadır (2,35).

Alkol bağımlılığının stresle yakın ilişkisi eskiden beri bilinmektedir. Stresin alkolün ödüllendirici etkisini artırdığı, bunu serotonin ve endojen opiyat sistemleri aracılığı ile yaptığı öne sürülmektedir. Tersine, sürekli alkol kullanımı da bedenin ve özellikle beyin strese cevap sisteminde, örneğin hipotalamo-pitüiteradrenal (HPA) ekseninde önemli bozukluklara yol açar. Erken ve uzamış yoksunluk dönemlerindeki uzun süre alkol kullanımına bağlı ya da doğuştan getirilen strese dayanıksızlığın alkolün ödüllendirici etkisini artırarak nüks olasılığını yükselttiği, bu dönemde stres sistemine yapılacak müdahalelerin alkol nükslerini önleyebileceği ileri sürülmektedir (36,37).

Stres sırasında salınan glukokortikoidler ödülle ilişkili beyin yapılarında opiyat, CRH, serotonin ve dopamin aktivitesini değiştirmektedir. Bu yüzden bazı yazarlar opiyat işlev azlığının hiperkortizolemiye yol açtığını, aynı zamanda mezolimbik dopamin üretiminin azalması yoluyla alkolün pekiştirici etkisinin anormal olmasına neden olduğunu ileri sürmektedirler (38,39).

Tedavi edilmiş ve eroin kullanmayan opiyat bağımlılırdaki istek, geri çekilme semptomları ve plazma kortizol seviyeleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada hiperkortizolizm, geri çekilme semptomları ve istek arasında belirgin ilişki tespit edilmiştir (40).

İçme isteğinin nöroadaptif modelinde erken alkol yoksunluğu ve iyileşme sonrasında oluşan istekte farklı mekanizmaların rolü vardır. Alkol yoksunluğunda beyin mekanizmaları kronik alkol alımının yokluğuna adapte olmaya çalışmaktadır. Bu dengesizlik anksiyete, kardiyovasküler hiperaktivite, uyku bozuklukları, depresyon, motivasyon kaybı, konsantrasyon problemlerine yol açmaktadır. Bu semptomlar subjektif rahatsızlık hissine yol açarak, istek veya normal hissetmek için alkol içme isteğine neden olmaktadır. Eğer kişi düşük miktarda alkol almaya devam ederse beyin mekanizmaları orijinal durumuna geri dönmekte ve alkol içme isteği azalmaktadır.

Hasta aylar ve yıllar boyunca alkolden sakınsa da alkol yoksunluğu bulguları ortaya çıkabilir. Bu hastalar sık sık alkol isteği duymakta ve alkollü düşünmektedirler. Bu tip istekte "içmek ne kadar güzel bir şeydi" hissi önemlidir. Eskiden kullanılan alkollü hoş yanları hafızayı aktive etmektedir. İçme isteğinin bu modeli klasik uyarı-cevap ilişkisi ile açıklanmaktadır. Bu modele göre çevresel ve duygusal değişiklikler çeşitli beyin sistemlerini aktive ederek içme isteğine neden olmaktadır (41).

İÇME İSTEĞİ İLE İLİŞKİLİ BEYİN YOLAKLARI

Mezolimik Ödül Sistemi

Nörolojideki ve özellikle de beyin görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler sonunda, içme isteğinin belli beyin bölgeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu analizler nöroanatomi modelleri geliştirerek alkol ve madde bağımlılığındaki içme isteğinin özelliklerinin özel nöral sistemlerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Alkollü ödüllendirici etkisinin beyinde opiyat, dopamin, kortikotropin salıcı hormon (CRH), ve kısmen de GABA ve glutamat sistemlerinde oluşturduğu değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Ödüllendirici etkinin oluşmasındaki esas beyin yapıları ise ventral tegmental alan (VTA), ventral striatum, nükleus akum-

bens, amigdala ve frontal kortekstir (42,43).

Alkol nükleus accumbens olarak adlandırılan beyin bölgesini aktive etmektedir. Burası "ödüllendirme merkezi" olarak bilinmektedir. Bu bölgedeki alanlar amigdala ve frontal kortekse uzanmaktadır. Amigdala emosyonları kontrol eder. Stres modülasyonu ve duygudurumda da rol oynamaktadır. Frontal korteks; görme, duyma, koku duyu ile ilişkilidir. Dorsal lateral prefrontal korteks (DLPC) alkol madde kullanımında ödüllendirici hafıza oluşumunda önemlidir. Alkol alımının hatırlanması DLPC'nin aktive olması ile oluşmaktadır. DLPC, bilgileri nükleus accumbense gönderdiğinden hipoteze göre iyileşen alkoliklerde alkolle ilişkili durumun tetiklediği sensoryal bilgi DLPC'yi uyararak nükleus akumbensi aktive etmektedir (2,3).

Alkol içme isteği sırasında oluşan beyindeki aktivasyonun Pozitron Emission Tomografisi (PET) ile değerlendirildiği bir çalışmada 21 alkol bağımlısı, bağımlılık tedavisi sonrası alkollü ve alkolsüz içecekler ile karşılaştırılmış, alkollü içeceklerle karşılaşan hastalarda ventral putamen, insula, dorsolateral prefrontal korteks ve serebellumda belirgin olarak kan akımında artış saptanmıştır (44).

DLPC aktivitesi ve frontal korteksteki diğer alanlar orbitofrontal korteks ile kontrol edilmektedir. Bu alan "idare edici" fonksiyona sahip olup, DLPC'nin önünde yer alır ve "yargılama"da rol oynamaktadır. Eğer orbitofrontal korteks herhangi bir nedenle hasar görürse (genetik predispozisyon, travma) kontrol edilemez impulsif davranışlar oluşmaktadır. Ayrıca DLPC'nin orbitofrontal kontrolünün bozulması obsesif kompulsif durumun gelişmesine yol açmaktadır. Ayrıca DLPC ve bazal ganglionlar arasındaki ilişki stereotipik hareketlerde önemlidir.

Eroin bağımlılarında maruz kalma sol anterior singulat/medial frontal korteksi aktive etmektedir. İçme isteği ise sol orbitofrontal kortekse ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada 6 alkollü bırakmış alkol bağımlısı ve 6 bağımlı olmayan kişiye PET çekilmiş ve alkol içimi veya alkolle ilişkili resimler gösterildikten sonraki bölgesel kan akımları ölçülmüştür. Kontrol grubu ile kıyaslandığında bağımlı ve bırakmış kişilerdeki içme isteği yüksek bulunmuştur. Alkolle karşılaşma sonrasında bağımlı ve bırakmış kişilerde, orbital kortekste belirgin olarak aktivasyonda artış saptanmıştır. Aynı olay opiyatla yapıldığında sol mediyal prefrontal kortekste aktivasyon ar-

tışı saptanmıştır. Sonuç olarak; alkolü bırakan bağımlılarda fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile içme isteğinin altındaki nörobiyoloji açıklanamamaktadır. Ancak opiat bağımlılarında normallere göre anterior singulat/sol medial prefrontal kortekste aktivasyon artışı saptanmıştır (45).

OKB ve içme isteği arasında belli benzerlikler bulunmaktadır. Örneğin; alkol bağımlıları, iyileşme süresi boyunca dirençli düşüncelere sahip olabilmektedir. Belki de bunun sebebi amigdala veya DLPC'deki girdiler tarafından bazal ganglionların aktive olmasıdır. Eğer kişi depresyon veya anksiyete gibi affektif strese maruz kalırsa bu ilişki oluşabilmektedir. Sonuçta alkol alımı boyunca stresteki azalma daha güçlü hafıza yoluna sebep olmaktadır. İyileşme boyunca stresli durumlar amigdalayı aktive ederek DLPC'yi uyararak içme isteği-ne sebep olmaktadır.

İçme isteğindeki nöroanatomik model tek mekanizmayla açıklanan bir fenomen değildir. Bunun yerine içme isteği farklı insanlarda farklı hafıza tiplerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle bu model klinisyenlere içme isteği önlemede kişiden kişiye değişen mekanizmalar olduğunu göstermektedir (2).

İştah ve kilo kontrolü ile ilgili olan leptinin, özellikle kadınlarda alkol geri çekilmesi sırasında arttığı ve alkol içme isteği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (46).

İçme isteğinin farmakolojik tedavisi nörokimyasal sistemlerin içme isteğinde rol oynadığının öğrenilmesi ile mümkün olmuştur.

Dopamin sisteminin alkolün akut ödüllendirici etkisinde, alkol bağımlılığının oluşmasında, alkol isteğinde, hatta alkol bağımlılığına yatkınlık oluşmasında önemli olduğu eskiden beri ileri sürülmektedir (19,47,48). Alkol, substansiya nigra ve VTA'dan kalkan ve limbik sisteme uzanan dopaminerjik nöronlardaki ateşleme hızını ve dopamin salınışını artırarak ödüllendirici-pekiştirici etkisini yapar (3,19,49). Hatta alkol alınmadan alkolü hatırlatan çevreye girilmesi ve alkolün hatırlanması bile aynı şekilde dopamin artışı ve ödüllendirici etkiye yol açar (19,50).

Alkolün dopamin sistemi üzerindeki akut etkileri belli olduğu halde, kronik alkol kullanımının etkileri tartışmalıdır. Alkol bağımlılarında dopaminerjik ajanlar verilerek yapılan nöroendokrinolojik çalışmalar, bu kişilerde dopamin D2 reseptörlerinde bir duyarlılık azalması olduğuna işaret eder (19,51,52). Hayvan çalışmaları

larında da kronik alkol kullanımının hem D2 hem de D1 reseptörlerinde aşağı-ayarlamaya (down-regulation) neden olduğu gösterilmiştir (53).

Çin de yapılan ve eroin bağımlılarında D4 dopamin reseptör geni bakılan bir çalışmada eroin bağımlılığında DRD 4 VNTR polimorfizmi içme isteğinin şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bu da, DRD 4 VNTR polimorfizminin içme isteği oluşumunda genetik risk faktörü olabileceğini göstermektedir (54).

Bazal prolaktin düzeyinin alkol yoksunluk döneminde artmış olduğu, bunun da azalmış dopamin işlevine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (19,55). Bunu destekler biçimde, dopamin reseptör duyarlılığı daha az olan alkol bağımlılarının yoksunluk döneminin daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (56). Ayrıca erken yoksunluk günlerinde dopamin taşıyıcı pompası (DAT) düzeyi de azalmış bulunmuş ve bu azalmanın depresif belirtilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (57). Nitekim, genetik çalışmalarda da DAT genindeki bazı anormalliklerin alkol yoksunluk deliryumuna, epileptik nöbetlere ve yoksunluk döneminin daha şiddetli geçmesine eğilim oluşturduğu öne sürülmüştür (19,58,59).

Lesch tipolojisi kullanılarak alkolü bırakmış kişilerin, içme isteği ve serum prolaktin seviyesi arasındaki ilişkiyi analiz etme amacını taşıyan bir çalışmada korelasyon analizlerine göre tip 2 grubunda serum prolaktin seviyesi ve içme isteği arasında anlamlı ilişki bulunmuş, Lesch 2'deki hastalar yüksek derecede anksiyeteye sahip olduklarından ve alkolü anksiyolitik etkisi nedeni ile aldıklarından bu hastaların yüksek düzey prolaktinleri erken dönem alkol geri çekilmesi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (60).

Alkolün akut alımının beyin serotoninini artırdığı ya da azalttığı konusu tartışmalıdır (61). Çoğunlukla alkolün dopamin salınması üzerindeki kolaylaştırıcı etkisini nükleus akkumbensteki 5-HT nöronları vasıtasıyla yaptığı ve alkolün akut alımının hem dopamin, hem de serotoninini artırdığı kabul edilir (62). Bununla uyuşan bir düşünceye göre, alkol bağımlıları kendilerinde önceden var olan azalmış serotonerjik işlevi telafi etmek için alkole yönelirler. Bazı yazarlar ise tersine akut alkol alımının beyin serotonin etkinliğini azalttığını, alkol alınca ortaya çıkan dürtüsellik ve kontrol kaybının buna bağlı olduğunu ileri sürmektedirler (61).

Serotonerjik işlev bozukluğu ile alkol isteği arasındaki ilişkinin, serotonin işlev azlığı ile obsesyonel dü-

şünce arasındaki ilişkiye benzediği ileri sürülmektedir (2,18,19).

Birçok hayvan ve insan çalışması alkolün gerek akut alınmasının, gerek kronik olarak tüketilmesinin, gerekse yoksunluk döneminin HPA eksen aktivitesini etkilediğini göstermiştir. Hayvanlarda akut alkol verilmesi dolaşımdaki adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteronun artmasına yol açar (63).

İnsanlarda da akut alkol alınmasının HPA eksenini uyarıcı etki yaptığı genel olarak kabul edilmektedir. Sürekli alkol kullanımı HPA ekseninin bazal işlevini ve hipotalamustan CRH salgılanışını sürekli olarak artırırken; HPA ekseninin gerek alkole, gerek diğer stres oluşturalara verdiği cevabı azaltmaktadır (64, 65).

Mü ve gamma opiyat agonistleri orjinini VTA'dan alan dopaminerjik nöronların aktivitesini artırmaktadır. Bu etkilerini GABAerjik nöronların tonik inhibitör etkilerini kaldırarak ortaya çıkardıkları düşünülmektedir (56). Bir başka görüş de mezokortikal yolakta dopamin ve glutamat arasındaki etkileşimlerin motivasyon ve ödül sistemi üzerinde etkili olduğu şeklindedir (66).

Yapılan çalışmalar, nikotin bağımlılığının şiddetinin alkol bağımlılığı olan hastalardaki aşırı içme isteği ile ilişkili olduğunu göstermiştir (67-69). Avustralya'da yapılan bir çalışmada alkol bağımlılarının yarısında (%51) nikotin bağımlılığı olduğunu saptanmıştır (68). Hille-macher ve arkadaşları (69), alkol bağımlılığı olan 107 erkek hastada yoksunluk tedavisinden bir hafta sonra alkol isteği ve nikotin bağımlılık şiddetini ölçerek, alkol isteğiyle nikotin bağımlılığının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmada, özellikle alkol isteği ve nikotin bağımlılığında ortak patofizyolojik mekanizmalar bulunduğu dikkat çekilmiştir.

İÇME İSTEĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İçme isteğinin nöroanatomik modeline göre, belirli uyarılar çeşitli mekanizmalarla istek oluşturmaktadır. Bu durumda uyarılar, farklı insanlarda farklı içme isteği deneyimlerine neden olmaktadır. Sonuçta, bunu ölçmek zorlaşmakla birlikte değerlendirmek tedavide ve nüks gelişmesinde önemlidir. Bu nedenle içme isteği terimi tedavide sürekli olarak kullanılmaktadır. İçme isteğinin değerlendirilmesi için henüz mükemmel bir ölçek geliştirilememiştir. Bu durum, ilgili araştırmaların en zayıf noktasını oluşturmaktadır.

Halen kullanılan başlıca içme isteği değerlendirme yöntemleri şunlardır (2,3):

Kendi kendine değerlendirme yöntemleri:

a) Tek boyutlu ölçekler; Burada kişiye sorular sorulur. Böylece isteğin derecesi, içmeye karşı istek, içmeye zorlanma değerlendirilmektedir. Ancak bunlar ölçümde yetersizdir. Bu nedenle oldukça fazla sayıda çok maddeli ölçek geliştirilmiştir.

- Görsel Analog Ölçeği.

b) İçme isteği ile ilişkili semptomları yansıtan ölçekler

- Obsessif Kompulsif İçme Ölçeği (70)

c) Çok boyutlu değerlendirme ölçekleri; niyet, istek, olumlu sonuç beklentisi, olumsuz duyguların veya yoksunluğun giderilmesi, kontrol kaybı gibi değişkenleri içerir. Bu ölçeklerden bazıları şunlardır:

- Alkol İstek Ölçeği (DAQ)

- Alkol Dürtü Ölçeği (AUQ)

- Kokain içme isteği değerlendirme ölçeği (CCQ): Kokain bağımlılığı olan kişilerdeki içme isteğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (71).

Sözel olmayan içme isteği değerlendirme yöntemleri:

- Alkol kullanımı

- Psikofizyolojik yanıt: Kalp hızı, deri ısısı, deri iletimi, kan basıncı ve salivasyon değişiklikleri gibi fizyolojik yanıtların ölçülmesidir.

- Nörobiyolojik yanıt.

- Bilişsel testler.

- Duygusal yanıt: Duygusal yanıt, "yüz aksiyon kodlama sistemi" ile ölçülebilmektedir.

İÇME İSTEĞİNİN TEDAVİSİ

Alkol tedavisinde kullanılan ilaçların etkisi, alkolizmi oluşturan nörobiyolojik mekanizmalara yöneliktir. Alkol tedavisinde içme isteğini azaltmaya yönelik olarak Amerika ve Avrupa'da 4 ilaçtan 3'ü uygulanmaktadır. Bunlar naltrekson, akamprosot ve tiaprid'tir. Diğer bir ilaç olan disülfiramın (antabus) da bir miktar içme isteğine karşı etkisi bulunmaktadır. Ritanserin insanlarda içme isteğini veya alkol seviyesini düşürmemektedir. Ondansetron ise erken dönem özellikle tek başına psikososyal tedaviye cevap vermeyen alkoliklerde kul-

lanılmaktadır. Kombinasyon tedavisi (naltrekson+akamprosot) etkinliği artırmaktadır (72).

Disülfiram

Disülfiram, alkol metabolizmasına girmekte ve alkolün toksik ürünlerinin kanda birikimine yol açmaktadır. Disülfiramla beraber alkol alımı yüzde kızarma, çarpıntı, baş ağrısı, mide bulantısı gibi istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarında disülfiram alkol bağımlılığı tedavisinde etkisiz bulunmuştur (73).

Opiyat Antagonistleri

Opiyat peptidleri, nükleus akkumbensten dopamin salınımını stimüle ederek opiyat aktiviteyi engeller ve alkolün pekiştirici etkilerini de bloke eder. Naltrekson bir opiyat antagonistidir. Eroin bağımlılığında ve alkolizm tedavisinde de kullanılmaktadır.

Randomize plasebo kontrollü bir klinik çalışmada hastalara 50 mg naltrekson verilmiş ve hem içme isteği hem de içme davranışında azalma bulunmuştur. Çalışmada naltrekson hastalara alkol bağımlılığı rehabilitasyon programında özellikle grup terapisinde verilmiştir. İçme isteği 0-10 arasında puanlanmıştır. İçme isteği, kontrol grubuna göre daha düşük oranda bulunmuştur. Naltrekson alan hastaların %23'ünde nüks görülmüştür (74).

Klinik bir çalışmada hastaların 20 puan üzerinden içme isteklerini tanımlamaları istenmiştir. Katılımcılar arasında bağımlılık oranı fazladır. Çalışma boyunca kan kontrolleri yapılarak naltreksona cevap verenlerin nüks oranının düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın son analizlerine göre daha az miktarda alkol kullanmaların istek oranı düşük bulunmuştur (75).

Naltrekson alan hastalarda azalan içme isteğini laboratuvar çalışmaları da desteklemektedir. Son çalışmalardan birinde 50 mg naltreksonu 7 gün boyunca alan hastalarda alkolle ilişkili durumlara verilen cevaplarda azalmaktadır. Ancak bu hastalarda içme isteği görüldüğü şiddeti azdır (76).

Ancak tüm çalışmalarda naltreksonun içme isteğini azalttığı gösterilememiştir. Bir çalışmada kokain ve alkol bağımlılığında naltreksonun içme isteğini azaltmadığı belirtilmiştir (77). Bazı araştırmacılar, içme isteğinin, bulma ve tüketme arasındaki zamana bağlı olduğunu ve artan isteğin alkol tüketimini de artırdığını göster-

miştir. İki çalışma, alkol bağımlılığı olmayan içicilerin barlarda kaldıkça alkol tüketimini arttırdıklarını göstermiştir ilk çalışmada kişilere naltrekson veya plasebo verilmiştir. Sekizinci günün sonunda 2 saatlik içmeleri sağlanmıştır. İkinci ve üçüncü görüşme sırasında naltrekson almaları istenmiştir. Çalışma sonunda plasebo veya plasebo alanlarda içme davranışı artmıştır. Ancak alınan toplam alkol miktarı naltrekson alanlarda daha düşüktür (78).

Başka bir çalışmada ise 51 ağır bira içicisi ya plasebo ya da naltreksonla 7 gün boyunca tedavi edilmiştir. Naltrekson alanlarda daha fazla içicilik bulunmuştur. Ancak alınan miktar azdır (79). Randomize çift kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada, naltrekson alan hastalarda içme isteği 0-10 arasındaki puanlarla değerlendirilmiş, içme isteği kontrol grubundan düşük bulunmuştur (80).

Özetle naltreksonun faydalı etkisi hem içme isteğini engellemek hem de isteği azaltmaktır.

Dopamin antagonistleri

Alkol tüketiminin ve içme isteğinin azalmasında dopamin antagonistleri önemlidir. Çift kör plasebo kontrollü çalışmada alkol bağımlılığı olan 16 hasta alınmış ve haloperidol uygulanarak bağımlılıkta azalma saptanmıştır (81). Tiaprid alkol bağımlılığının tedavisi için Avrupa'da kullanılmaktadır. Etkinliği, randomize çift kör çalışmada gösterilmiştir (82). Preklinik çift kör plasebo kontrollü çalışmada olanzapin ile alkol içme isteğinde azalma bulunmuştur. Ancak hareket bozuklukları gibi yan etkiler görülmüştür (83).

Serotonerjik İlaçlar

Hayvan deneylerinde pek çok serotonin mekanizmasını değiştiren ilaç, içme isteğini de azaltmıştır. Ancak insanlarda bu etkinlik çok gözlenememektedir (84).

SSRI lar: Pek çok çalışmada SSRI'ların %15-20 oranında isteği azalttığı gösterilmiştir (84). Naranjan'un (85) çalışmasında, 18 alkol bağımlısına sitalopram verilmiş ve içme isteğinde azalma saptanmıştır. Kabel ve Petty'nin (86) çalışmasında, fluoksetin ile değişiklik bulunmamıştır.

Buspiron: İlgili çalışmalarda hayvanlarda içme isteğini azalttığı ve endişeli olmayan insanlarda da azalma yönünde bulgular elde edilmiştir. Bruno'nun (87) çalışmasında, azalmış içme azalmış içme isteği gösterilmiştir.

Pek çok kontrollü klinik çalışmada buspironun anksiyeteli alkol bağımlılarında kullanılabileceği gösterilmiştir. Tollefson ve arkadaşlarının çalışmasında buspiron anksiyete seviyesini ve içme isteğini azaltmaktadır (88).

Ritanserin: 5HT₂ reseptör antagonisti olan ritanserin farelerde alkol alımını azaltmaktadır (89). Ritanserin etkinliği, 423 alkol bağımlısında 5 mg uygulanarak araştırılmıştır (90). Oniki haftada içki tüketimi azalmıştır. Ancak plasebo ve ritanserin arasında içme isteği açısından fark bulunamamıştır.

Ondansetron: Araştırmacılar 5HT₃ reseptör antagonistlerinin dopamini bloke ederek alkol alımını azalttığını göstermiştir (89). Bir çalışmada 71 sosyal içicide uygulanan ondansetron sonrasında içki tüketimi azalmıştır (91).

Akamprosot: Nükleus akumbensteki uyarıcı ve engelleyici nörotransmisyon arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Randomize plasebo kontrollü klinik çalışmada akamprosot bağımlılık süresini anlamlı derecede uzatmıştır. Fransa'da oniki aylık çok merkezli bir çalışmada 1,2 ve 2 gr/gün akamprosot dozlarının etkileri incelenmiştir. Artmış dozlarda akamprosot alan kişilerde bağımlılık değişmez iken içme isteği azalmaktadır, ancak şiddeti yüksek kalmaktadır. Lhuintre ve arkadaşları (92), 600 alkol bağımlısında yaptıkları bir yıllık izleme çalışmasında içme isteğinde azalma saptamıştır.

Antiepileptikler

Topiramot: GABA üzerinden etki etmekte, migren ve epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Alkol/madde yoksunluğu tedavisinin yanı sıra, bağımlılık ve madde isteğine etkili olduğuna yönelik araştırmalar da bulunmaktadır. Bu etkisine yönelik daha ileri çok sayıda araştırmacının yapılması gerekmektedir (93-95). Sedatif ilaçlar

Sedatif ilaçlar, GABA ile ilişkili olup, hem hipnotik hem de aneztezikler ve ayrıca bazı alkol geri çekilme semptomlarında da etkilidirler (89). Çok merkezli açık bir çalışmada benzodiazepinlerle içme isteği anlamlı olarak azalmıştır. Fazla norepinefrin (NE) seviyesi geri çekilme ile ilişkilidir ve NE blokajı içme isteğinde etkilidir. Beta blokerler akut geri çekilme semptomlarında etkilidir (89). Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada beta blokerlerde etkili bulunmuştur (96).

Bilişsel Davranışçı Terapi

Alkol bağımlılığına yönelik bilişsel davranışçı tedavi

programları içinde, bir veya birkaç seans olarak içme isteğinin tedavisi de bulunmaktadır. Yapılandırılmış yöntem şu şekildedir (97):

Mantığı:

İçme isteğinin olması doğaldır ve bu, birşeylerin yanlış gittiğini göstermez. İçme isteğinin zaman zaman olması beklenmelidir. Önemli olan başa çıkmaya hazırlıklı olmaktır.

İçme isteğini tetikleyen etkenler vardır: Fiziksel, ruhsal, dış (çevresel hatırlatıcılar) etkenler. İçme isteği zamanla sınırlıdır. Birkaç dakika/saat içinde geçer. Bir dalga gibi pik yapar ve söner. İçme isteği ile başa çıkmayı öğrendikçe sıklığı ve şiddeti azalır.

Beceriler:

İçme isteğini tetikleyen etkenleri tanıyın. En yaygın tetikleyiciler:

-Alkolle karşılaşma.

-İçki içenleri görmek.

-İçmeyle ilişkili durumlarla, günün bazı saatleri, yerler, kişiler.

-Duygular: Engellenme, yorgunluk, sıkıntı, keyif.

-Fiziksel işaretler: Kendini hasta hissetme, gerginlik.

Bazı tetikleyicileri tanımak zordur. Bunun için kişi kendini izlemelidir. En kolay mücadele yolu kaçınmaktır. Bazen içme isteğinden kaçınılamaz. Bu durumda istek ile başa çıkmak gerekir.

-Dikkati dağıtan bazı aktiviteler: Kitap okuma, spor, yemek yeme, çeşitli hobiler.

-İçme isteği hakkında arkadaş veya aile bireyleri ile konuşma.

-Düşünce sörfü yapma.

-Kullanımın sonuçlarını düşünme.

-Meydan okuma.

-Kendi kendine konuşma: İçmezse durumun daha kötüye gideceğine ilişkin kanıt var mı? Zamanla içme isteği geçmeyecek mi?

Alıştırma:

1. İçme isteğini tetikleyenlerin listesini yapın. Tetikleyen etkenlerden uzaklaşabilir veya karşılaşmayı azaltabilirsiniz.
2. İçme isteği ile başa çıkma planı yapın.

SONUÇ

Bağımlılık yapan maddeye karşı gelişen şiddetli arzuya "içme isteği (craving)" denmektedir. Bu terim, gü-

nümüzde tüm bağımlılık yapan maddeler için kullanılmış olsa da görülme sıklığı ve araştırmaların çokluğuna bağlı olarak alkol kullanımı ile ilgili daha çok özdeşleşmiştir. İçme isteği, bağımlılığın temel özelliklerinden biridir ve bıraktıktan sonra yıllarca yaşanabilmektedir. İstek bağımlılık yapan maddeye yeniden dönüşlerde en önemli etkenlerden biridir. Bağımlılık yapan madde hakkında tekrarlayan düşünceler ve kontrol edilemeyen istek olarak tanımlanabilir. Stresin isteği artırdığı, dolayısıyla nökslerde rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle beyin görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler sonunda içme isteğinin belli beyin bölgeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu incelemeler, nöroanatomik modelleri geliştirerek alkol ve madde bağımlılığında içme iste-

ğinin özelliklerinin spesifik nöral sistemlerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. İçme isteğinin nöroanatomik modeline göre belirli uyaranlar çeşitli mekanizmalarla istek oluşturmaktadır. Bu durumda, uyaranlar farklı insanlarda farklı içme isteği deneyimlerine neden olabilmektedir. Sonuçta isteği ölçmek karmaşık hale gelmektedir. Ancak, içme isteğini değerlendirmek tedavide ve nöksde önemlidir. Bu nedenle "içme isteği" terimi tedavide devamlı olarak kullanılmaktadır. Alkol tedavisinde kullanılan ilaçlar, içme isteği ve alkol bağımlılığının nörobiyolojik mekanizmaları üzerine etki etmektedir. İlaç tedavisinin yanısıra, bağımlılığa yönelik bilişsel davranışçı tedavi programları içinde, bir veya birkaç seans olarak içme isteğinin tedavisi de bulunmaktadır.

Kaynaklar:

- Gürpınar D, Tokuçoğlu L. Bağımlılık yapan maddeleri kullanmak için duyulan arzu ve bu maddelerle ilgili rüyalar. *Bağımlılık Dergisi* 2006; 7:38-43
- Anton R. What is craving? Models and implications for treatment. *Alcohol Res Health* 1999; 3:165-173
- Türkcan A. Alkol kullanma isteğinin mekanizması. *Bağımlılık Dergisi* 2002; 3:37-42
- Cooney NL, Baker CH, Pomerleau OF, Josephy B. Salivation to drinking cues in alcohol abusers: toward the validation of a physiological measure of craving. *Addictive Behav* 1984; 9:91-94
- O'Malley SS, Jaffe A, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:881-887
- Tambour S, Quetremont E. Preclinical and clinical pharmacology of alcohol dependence. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007; 21:9-28
- Soyka M, Roesner S. New pharmacological approaches for the treatment of alcoholism. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:2341-2453
- O'Malley SS. Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: clinical efficacy and prevention of relapse. *Alcohol Alcohol* 1996; 1:77-81
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Rode S, Rounsaville BJ. Experience of a "slip" among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *Am J Psychiatry.* 1996; 153:281-283
- Volpicelli JR, Volpicelli LA, O'Brien CP. Medical management of alcohol dependence: clinical use and limitations of naltrexone treatment. *Alcohol Alcohol.* 1995; 30:789-798
- Sideroff SI, Charuvastra VC, Jarvik ME. Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1978; 5:415-423
- Flannery BA, Roberts AJ, Cooney N, Swift RM, Anton RF, Rohsenow DJ. The role of craving in alcohol use, dependence, and treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 299-308
- Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, part 1. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:2272-2279
- Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, Part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61:2380-2388
- Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, Margolin A. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 3:12040-12045
- Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive drinking Scale: A self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:92-99
- Roberts JS, Anton RF, Latham PK, Moak DH. Factor structure and predictive validity of the Obsessive Compulsive Drinking Scale. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:1484-1491
- Verheul R, Van Den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 197-222
- Eşel E. Alkol yoksunluğunun Nörobiyolojisi: Ödül ve strese cevap sistemlerindeki değişiklikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005; 15:31-44
- Marlatt GA, Gordon JR. Relapse Prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. The Guilford Press, New York, 1985
- Kalyoncu A, Mırsal H, Pektaş Ö, Yazıcı AH, Mırsal N, Beyazyürek M. Alkol bağımlılığında nöks nedenleri: kesitsel bir çalışma. *Bağımlılık Dergisi* 2001; 2:61-63
- Singleton EG, Gorelick DA. Mechanisms of alcohol craving and their clinical implications. In: *Recent Developments in Alcoholism: The Consequences of Alcoholism. Vol:14, Galanter M. (editor), New York: Plenum Press, 1998:177-195*
- Tiffany ST. Cognitive concepts of craving. *Alcohol Res Health* 1999; 3:215-224

24. Meyer RE. Craving: what can be done to bring the insights of neuroscience, behavioral and clinical science into synchrony. *Addiction* 2000; 95 (Suppl 2):219-227
25. Drummond DC. What does cue reactivity have to offer clinical research?. *Addiction* 2000; 95 (Suppl 2):129-144
26. Monti PM, Rohsenow D J, Hutchison KE. Toward bridging the gap between biological, psychobiological and psychosocial models of alcohol craving. *Addiction* 2000; 95(Suppl 2):229-236
27. Tiffany ST, Conklin CA. A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction* 2000; 95 (Suppl 2):145-153
28. Niaura R. Cognitive social learning and related perspectives on drug craving. *Addiction* 2000; 95 (Suppl 2):155-163
29. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18:247-291
30. Berridge KC, Venier IL, Robinson TE. Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypothesis of dopamine function. *Behav Neurosci* 1989; 103:36-45
31. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95 (suppl 2):91-117
32. Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96: 103-114
33. Lenoir M, Ahmed SH. Heroin induced reinstatement is specific to compulsive heroin use and dissociable from heroin reward and sensitization. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:616-624.
34. Lubman DI, Peters LA. Attentional bias for drug cues in opiate dependence. *Psychol Med* 2000; 30:169-175
35. Flannery BA, Roberts AJ, Cooney N, Swift RM, Anton RF, Rohsenow DJ. The role of craving in alcohol use, dependence, and treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:299-308
36. Brady KT, Sonne SC. The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. *Alcohol Res Health* 1999; 23: 263-271
37. Koob GF, Roberts AJ. Brain reward circuits in alcoholism. *CNS Spectr* 1999; 4:23-38
38. Wand GS, Mangold D, El Deiry S, McCaul ME, Hoover D. Family history of alcoholism and hypothalamic opiyatergic activity. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1114-1119
39. Oswald LM, Wand GS. Opiyats and alcoholism. *Physiol Behav* 2004; 81: 339-358
40. Nava F, Caldiroli E, Premi S, Lucchini A. Relationship between plasma cortisol levels, withdrawal symptoms and craving in abstinent and treated heroin addicts. *J Addict Dis* 2006; 25:9-16
41. Koob GF, Lemoal M. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278:52-58
42. Wise RA. Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51:13-22
43. Gianoulakis C. Influence of the endogenous opiyat system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26:304-318
44. Olbrich HM, Valerius G, Paris C, Hagenbuch F, Ebert D, Juengling FD. Brain activation during craving for alcohol measured by positron emission tomography. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006; 40:171-178
45. Lingford-Hughes AR, Dalgligh MR, Stevenson BJ, Feeney A, Pandit SA, Wilson SJ, Myles J, Grasby PM, Nutt DJ. Imaging alcohol cue exposure in alcohol dependence using a PET 15O-H₂O paradigm: results from a pilot study. *Addict Biol* 2006; 11:107-115
46. Kraus T, Reulbach U, Bayerlein K, Mugele B, Hillemacher T, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S. Leptin is associated with craving in females with alcoholism. *Addict Biol* 2004; 9:213-219
47. Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytia P, Merlo-Pich E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 3-9
48. Eşel E. Alkol bağımlılığına yatkınlığın biyolojik belirleyicileri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003; 14:60-71
49. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126:325-341
50. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001; 21: RC159
51. Marchesi C, Chiodera P, Ampollini P, Volpi R, Coiro V. Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. *Psychiatry Res* 1997; 72:187-194
52. Wiesbeck GA, Weijers HG, Gross JP. Craving for alcohol and dopamine receptor sensitivity in alcohol-dependent men and control subjects. *J Neural Transm* 2000; 107:691-699
53. Vasconcelos SMM, Macedo DS, Lima LO, Sousa FC, Fonteles MM, Viana GS. Effect of one-week ethanol treatment on monoamine levels and dopaminergic receptors in rat striatum. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36:503-509
54. Shao C, Li Y, Jiang K, Zhang D, Xu Y, Lin L, Wang Q, Zhao M, Jin L. Dopamine D4 receptor polymorphism modulates cue-elicited heroin craving in Chinese. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 186:185-190
55. Muller N, Hoehe M, Klein HE, Nieberle G, Kapfhammer HP, May F, Muller OA, Fichter M. Endocrinological studies in alcoholics during withdrawal and after abstinence. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14:113-123
56. Smolka M, Sander T, Schmidt LG, Samochowiec J, Rommelspacher H, Gscheidel N, Wendel B, Hoehe MR. mu-Opioid receptor variants and dopaminergic sensitivity in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24:629-663
57. Laine TP, Ahonen A, Rasanen P, Tiihonen J. Dopamine transporter availability and depressive symptoms during alcohol withdrawal. *Psychiatry Res* 1999; 90:153-157
58. Schmidt LG, Sander T. Genetics of alcohol withdrawal. *Eur Psychiatry* 2000; 15:135-139
59. Gorwood P, Limosin F, Batel P, Hamon M, Ades J, Boni C. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 85-92

60. Hillemecher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Frieeling H, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S. Prolactin serum levels and alcohol craving - an analysis using Lesch's typology. *Neuropsychobiology* 2006; 53:133-136
61. Mann KF. Symposium "New pharmacological treatments of alcoholism", 14th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, 2004 June 20-24, Paris, France
62. De Witte PH, Pinto E, Ansseau M, Verbanck P.. Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27:189-197
63. Ogilvie KM, Lee S, Rivier C. Role of arginine vasopressin and corticotropin-releasing factor in mediating alcohol-induced adrenocorticotropin and vasopressin secretion in male rats bearing lesions of the paraventricular nuclei. *Brain Res* 1997; 744:83-95
64. Zhou Y, Franck J, Spangler R, Maggos CE, Ho A, Kreek MJ. Reduced hypothalamic POMC and anterior pituitary CRF1 receptor mRNA levels after acute, but not chronic, daily "binge" intragastric alcohol administration. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1575-1582
65. Jaffe JH, Jaffe AB. Neurobiology of Opioids. In: *Textbook of Substance Abuse Treatment*, Galanter M, Kleber HD (editors), 2. baskı. Washington, DC. American Psychiatric Pres, Inc., 1999:11-19
66. Choi K, Clement RL. Simultaneous AMPA/kainate receptor blockade and D2/3 receptor stimulation in the nucleus accumbens decreases brain stimulation reward in rats. *Behav Brain Res* 2005; 158:79-88
67. Dani JA, Harris RA. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nat Neurosci* 2005; 8:1465-1470
68. Degenhardt L, Hall W. Patterns of comorbidity between alcohol use and other substance use in the Australian population. *Drug Alcohol Rev* 2003; 22:7-13
69. Hillemecher T, Bayerlein K, Wilhelm J. Nicotine dependence is associated with compulsive alcohol craving. *Addiction* 2006;101(6):892-897
70. Anton RF. Obsessive-compulsive aspects of craving: Development of the Obsessive Compulsive Drinking Scale. *Addiction* 2000; 95 (Suppl 2):211-217
71. Sussner BD, Smelson DA, Rodrigues S, Kline A, Losonczy M, Ziedonis D. The validity and reliability of a brief measure of cocaine craving. *Drug Alcohol Depend* 2006; 83:233-237
72. Swift RM. Medication and alcohol craving. *Alcohol Res Health* 1999; 23:207-213
73. Hughes JC, Cook CC. The efficacy of disulfiram: A review of outcome studies. *Addiction* 1997; 92:381-395
74. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:876-880
75. O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Farren C, Sinha R, Kreek MJ. Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;160:19-29
76. Monti P, Rohsenow DJ, Hutchison KE, Swift RM, Mueller TI, Colby SM, Brown RA, Gulliver SB, Gordon A, Abrams DB. Naltrexone's effect on cue-cited craving among alcoholics in treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 28:1386-1394
77. Modesto-Lowf V, Bursleson JA, Hersh D. Effects of naltrexone on cue-cited craving for alcohol and cocaine. *Drug Alcohol Depend* 1997; 49:9-16
78. Davidson D, Swift RM, Fitz E. Naltrexone increase the latency to drink alcohol in social drinkers. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1996; 20:732-739
79. Davidson D, Bird C, Swift R. Effects of naltrexone on alcohol self-administration in heavy drinkers. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1999; 23:195-203
80. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS. Naltrexone and alcohol dependence: Role of subject compliance. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:737-742
81. Modell JG, Mountz JM, Glaser FB, Lee JY. Effects of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17:234-240
82. Shaw GK, Walker S, Majumdar SK, Alberts JL, Latham CJ, Dunn G. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *Br J Psychiatry* 1994; 165:515-523
83. Hutchison KE, Ray L, Sandman E, Rutter MC, Peters A, Davidson D, Swift R. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*. 2006 ; 31:1310-1317
84. Kranzler HR, Anten RF. Implications of recent neuro psychopharmacologic research for understanding the etiology and development of alcoholism. *J Consult Clin Psychiatry* 1995; 152:391-397
85. Naranjo CA, Poulos CX, Bremner KE, Lanctot KL. Fluoxetine attenuates alcohol intake and desire to drink. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9:163-172
86. Kabel DL, Petty FA. A placebo-controlled, double-blind study of fluoxetine in severe alcohol dependence: Adjunctive pharmacotherapy during and after inpatient treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:780-784
87. Bruno F. Buspirone in the treatment of alcoholic patients. *Psychopathology* 1989; 22:49-59
88. Tollefson GD, Lancaster SP, Montague-Clouse J. The association of buspirone and its metabolite 1-pyrimidinylpiperazine in the remission of comorbid anxiety with depressive features and alcohol dependency. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:163-170
89. Litten RZ, Allen J, Fertig J. Pharmacotherapies for alcohol problems: A review of research with focus on developments since 1991. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:859-876
90. Johnson BA, Jasinski DR, Galloway GP, Kranzler H, Weinreb R, Anton RF, Mason BJ, Bohn MJ, Pettinati HM, Rawson R, Clyde C. Ritanserin in the treatment of alcohol dependence. A multi-center clinical trial. Ritanserin Study Group. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 128:206-215
91. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB. Clinical efficacy of the 5-HT3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Research* 1994; 18:879-885
92. Lhuintre JP, Moore N, Tran G, Steru L, Langrenon S, Daoust S, Parot Ph, Ladure Ph., Libert C, Boismare F, Hillemand B. Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol* 1990; 25:613-622

93. Rubio G, Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Palomo T, Manzanares J, Ferre F. Effects of topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37:37-40
94. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, Javors MA, Ma JZ. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1677-1685
95. Komanduri R. Two cases of alcohol craving curbed by topiramate. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:612
96. Gottlieb LD, Horwitz RI, Kraus ML, Segal SR, Viscoli CM. Randomized controlled trial in alcohol relapse prevention: role of atenolol, alcohol craving and treatment adherence. *J Subst Abuse Treat* 1994; 11:253-258
97. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism: "Cognitive-Behavioral Coping Skills Therapy Manual". NIH Publication, 1999: 94-3724