

mised

ISSN 1303-2550



ARALIK 2009 Sayı: 21-22

Türk Eczacıları Birliği Yayını / Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi

MADDE BAĞIMLILIĞI

Tarihçe, Tanım/Bağımlılık Yapan Maddeler

Beyin Nasıl Bağımlı Oluyor?

Madde Bağımlılığının Tedavisi



Eczacılık İşletmeciliği

Stok Takibi

Muhasebe Uygulamaları



Özgöz

Uzun bir aradan sonra yeniden merhaba...

Bizler bağımsız bilimsel çalışmaların fazlaca itibar görmediği bir kültürün bireyleriyiz. Ne yazık ki ne eğitim sistemimiz, ne de toplumsal kültürümüz araştırma ve bilimsel çalışmaları fazla desteklemez. Halbuki yenilik ve değişim ancak özgür soruların sorulabildiği ve bu sorulara özgürce cevaplar verilebildiği bir kültürün yaratılması ile gerçekleşebilecektir. Böylesi bir yapının yaratılması için toplumun her kesimi bilimsel çalışmaları daha fazla desteklemekle yükümlüdür.

Meslek içi sürekli eğitim, hem serbest eczacılarımız, hem de diğer alanlarda çalışan meslektaşlarımız için güncel, bilimsel gelişmeleri takip etmek konusunda son derece önemli bir işlev görüyor. Diyebiliriz ki, dünyada eczacılık alanında meslek içi sürekli eğitimi gündemine almayan ve hatta zorunlu tutmayan az sayıda ülke var. Sağlık, ülkelerin en çok yatırım yaptığı alan ve insanların gündelik yaşamını en çok etkileyen unsur. Dolayısıyla bilimsel gelişmelerin de baş döndürücü bir hızla yaşandığı bir sektör. Bu hıza ayak uydurmak, hastalarımıza daha iyi ve kaliteli sağlık hizmeti vermenin birinci koşulu. O nedenle, tüm eczacılarımız mesleki sürekli gelişim konusunu kendi mesleklerinin bir parçası olarak görmek durumundalar.

Türk Eczacıları Birliği, 2001 yılında kurduğu Eczacılık Akademisi ile bu işlevi yerine getirmeye çalışıyor. Aynı zamanda Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences isimli dergisi ile akademide çalışan meslektaşlarımız için bir zemin, bir tartışma platformu oluşturuyor. Bugüne kadar 5000'den fazla meslektaşımız sadece Akademimizin yaptığı eğitimlere katıldı. Bu sayının daha da artması için, Akademimizin tüm ihtiyaçlara yanıt verecek bir yapılanmaya gitmesi, büyümesi, önümüzdeki dönem temel hedeflerden bir tanesi olmalı.

Diğer yandan, MİSED dergimiz, tüm eczacılarımızın ilgisini çekebilecek, bilimsel ve güncel olanı birleştiren bir yapıya sahip. Bu derginin çıktığı günden beri beğenilmesi ve çıkmadığında aranması, meslektaşlarımızın dergiyi sahiplendiğinin önemli bir göstergesi. MİSED Yayın Kurulu'nda bir yeniden yapılanmaya gittiğimizi ve dergimizin artık periyodik çıkmasını sağlayacak bir sekreteryaya oluşturduğumuzu da müjdeleyelim. Bundan sonra meslek örgütümüz MİSED'siz kalmayacak.

Bilimin ışığını tek gerçek feneri addeden bir örgütün temsilcileri olarak; gerek meslektaşlarımızın sürekli meslek içi eğitim programları ile desteklenmesi gerekse akademi dünyası ile daha organik ilişkiler kurabilmek adına samimiyetle çaba harcıyoruz. Bu çabanın uzun vadede önemli sonuçlar yaratacağının farkındayız. Bu sonuçlardan en önemlisi hiç kuşkusuz ki; bilimsel niteliği güçlenmiş bir sağlık hizmeti sunumu ve dolayısıyla toplum sağlığının daha etkin bir biçimde korunması olacaktır.

Aralık 2009

Ecz. Erdoğan ÇOLAK
Başkan

mised

ISSN: 1303-2550

Türk Eczacıları Birliği Adına Sahibi
Ecz.Erdoğan Çolak (Genel Başkan)

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Ecz.Hilmi Şener (İl.Başkan)

Yayın Sekreteri
Dönsel Coşar

Yayın Kurulu

Özgür Özel, Ali Aslan, Mukaddes Harmancı, Şevket Kaya, İsmail Başdil, Mustafa Sak, Nevin Taşlıçay, Erdal İşbakan, Arzu Beykoz

Danışma Kurulu

Aysel Gürsoy, Doğan Yücel, Erçin Erciyas, Emre Dölen, Eriş Asil, Fethi Şahin, Gökhan Ertan, Hadi Bilaç, Hakan Berkan, Hüsnü Can Başer, İhsan Çalış, İnci Gül, Mehmet Öztürk, Murat Şumnu, Osman Özdemir, Seçkin Özden, Serdar Uma

Yayın Türü
Yaygın Süreli Yayın

Hazırlık ve Baskı
Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti.
0.312 395 21 12 • www.yorummatbaa.com

TEB Haberler Eki
Türk Eczacıları Birliği Yayınıdır

Basıldığı Tarih: Aralık 2009

Yazım Kuralları: MİSED’de yayınlanacak yazılar derginin amaçlarına uygun bir biçimde, yani açık ve anlaşılır bir dil ve biçimde yazılmış olmalıdır. Yazar(lar) okuyucuların belli kavram, tartışma ve kaynaklara aşina olduğunu varsaymamalıdır. Yazılar iki kopya (biri orijinal, biri kopya) ve bilgisayarda World 6.0 formatında tek aralıklı yazılarak diskette iletilmelidir. Yazılar kısa özgeçmişle birlikte bir resim göndermelidir. Yazının daha önce herhangi bir yerde yayınlanıp, yayınlanmadığı başvuru sırasında mutlaka belirtilmelidir. Yazılar bir başlık ve yazar(lar)ın ismiyle başlamalı, yazar(lar)ın bağlı olduğu kurumlar ve akademik unvanları bu sayfanın en altında belirtilmelidir.

Tablolar ve şekiller metin içinde geçen sırayla numaralandırılmalı, metin ile ilişkilendirilmeli, bir başlığa sahip olmalı ve bir yerden alıntı ise mutlaka altında kaynağı belirtilmelidir. Şekil ve grafikler printer çıktısı olmalıdır. Dipnotlar metin içerisindeki sırayla numaralandırılmalı ve dipnotun geçtiği yerde, o sayfanın sonunda yer almalıdır. Kısaltmalar, sadece genel olarak bilinen kısaltmalar kullanılmalıdır. Ekler ana metnin en sonunda verilmelidir. Kaynaklar, metinde satır üstünde, geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve metnin sonunda bu numaralar sırayla belirtilmelidir. Kaynaklar şöyle düzenlenmelidir:

Makale için: Yazarın soyadı, adının baş harfleri, makalenin tam başlığı, derginin adı (italik ve uluslararası kısaltmalara uygun olarak), cilt no, sayfa no (başlangıç ve bitiş), yıl. Birden fazla yazar adı varsa hepsi yazılmalıdır.

Stalcup AM, Chang SC, Armstrong DW, Pitha J.(s)-2 Hydroxypropyl- β -cyclodextrin, a new chiral stationary phase for reversed- phase liquid chromatography, J.Chromatogr. A, 513, 181-194, 1990.

Kitap için: Yazarın soyadı, adının baş harfleri, varsa bölüm başlığı, varsa editörün soyadı, adının baş harfleri, (ed) ibaresi, kitabın adı (italik), yayınevinin adı, şehir, varsa cilt no, sayfa no, basıldığı yıl.

Nagai T,Takayama K. A Novel Method Based on Artificial Neural Networks for Optimizing Transdermal Drug Delivery Systems, Wise DL (eds), Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Marcel Dekkel, Inc., New York, 271-285,2000

Yazılar aşağıda yer alan adrese teslim edilecektir.

Türk Eczacıları Birliği
Cinnah Caddesi Willy Brandt Sok. No: 9 Çankaya/ANKARA
Tel: 0.312.409 81 00 • Fax: 0.312.409 81 09

Editörden

Değerli meslektaşlarım,

Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi MİSED’in misafir editörü olarak karşınızda bulunuyorum. Bu sayının konusu dünyadaki her ülke için önemli bir halk sağlığı sorunu olan “Madde Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığı”dır.

Madde Bağımlılığı, ilaç özelliğinde bir maddenin sinir sistemini etkilemesi sonucu maddeyi devamlı olarak alma arzusu ve bununla birlikte davranışsal reaksiyonlarla karakterize radikal tedavisi olmayan ciddi bir beyin hastalığıdır. Eczacılık, ilaç bilimi ve mesleğidir. Bağımlılık yapıcı maddelerin tanımına baktığımızda eczacının madde bağımlılığı olgusunun içinde ve önemli bir role sahip olduğu görülür. Tanımı gereği eczacı ve eczacılık madde bağımlılığı ile doğrudan ilişkili elemanlardır. Eczacı madde bağımlılığın dışında olamaz ve tutulamaz. Eczacı madde bağımlılığı alanında gerçekleştirilen tüm araştırma projelerinde mutlaka bulunması gereken bir elemandır. Ayrıca ülkemizdeki eczane eczacılarının halkın doğrudan eğitimi ve bilinçlendirilmesinde de önemli bir yeri olduğu kuşkusuzdur.

Bu sayıda madde bağımlılığı konusunun işlenmesinin birincil amacı sizlere madde bağımlılığı ile ilişkili doğru ve güncel bilgileri çeşitli alt başlıklar altında sunmak ve bilgilerinizi tazelemektir. Kuşkusuz sizler de alanda çalışan sağlık hizmetlerinin önemli bir parçası olarak bu bilgileri sizlerle sürekli iletişim içinde olan hastalar, hasta yakınları ve bilgi ihtiyacı içinde olan tüm toplum bireyleri ile paylaşacaksınız. Bu nedenle, konu sizlere madde bağımlılığının tarih-

İçindekiler

madde bağımlılığı

Prof.Dr.İ.Tayfun UZBAY

çesinden bağımlılık yapan maddelere, beyinde bağımlılığın nasıl geliştiğinden bağımlılıkla ilgili toplumsal sorunlara ve bağımlılığın tedavisinden mücadele yöntemlerine kadar oldukça geniş bir şekilde aktarılmaya çalışılmıştır. Konu başlıkları arasında madde bağımlılığına yönelik deneysel çalışmalar da bulunmaktadır. Bu makalenin akademisyen meslektaşlarımız kadar eczanelerde çalışan meslektaşlarımızın da ilgisini çekeceğini ve bu konudaki bilgi dağarcıklarına katkı sağlayacağını umuyorum. Aktarılan konuların editörün bilgi ve birikimi ile sınırlı olduğu unutulmamalı, her zaman daha fazla bilgiye ulaşmanın yolları da aranmalıdır. Sadece madde bağımlılığı konusunda değil bilgi ihtiyacı duyulana sağlıklı ilişkili her konuda halkı aydınlatmak eczacının en önemli görevi ve sorumluluğudur.

Bölümler hazırlanırken editörün baş kaygısı bilgi birikimi ve bilimsel deneyimleri doğrultusunda iyi bildiklerini en doğru ve anlaşılır biçimde sizlere aktarmak olmuştur. Kuşkusuz madde bağımlılığı geniş bir konudur ve değinemediğimiz veya eksik bıraktığımız noktalar da olmuştur. Bunların çoğu klinisyenlerin uygulama alanları ile ilişkilidir. Bununla beraber, yeterince bilgi sahibi olunmayan veya yetki alanına girmeyen konularda fikir yürütmek yerine iyi bilinen konuların aktarılması ile daha etkili bir bilgi paylaşımının sağlanacağı inancındayım.

Bu sayının ve işlenen konunun bilgi dağarcığınıza katkı sağlayacağını umuyor, yaklaşmakta olan yeni yılınızı kutluyor, hepinize sevgi ve saygılarımı iletıyorum.

Ankara, Aralık 2009

5 Madde Bağımlılığının Tarihçesi, Tanımı, Genel Bilgiler ve Bağımlılık Yapan Maddeler

16 Bağımlılık Yapan Maddeler ve Özellikleri

34 Beyin Nasıl Bağımlı Oluyor?

49 Madde Bağımlılığı Çalışmalarında Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri

64 Madde Bağımlılığının Tedavisi

73 Ülkemizdeki Temel Sorunlar ve Madde Bağımlılığı İle Mücadele

eczacılık işletmeciliği

80 Eczane İşletmelerinde Stok Takibi, Sorunları ve Çözüm Önerileri
Prof.Dr.Remzi ÖRTEN

85 Eczane İşletmelerinde Muhasebe ve Vergi Uygulamaları

Dr.Adem Utku ÇAKIL

103 Sosyal Eczacılık
Uzm.Çcz. Nazlı ŞENCAN

araştırma/çeviri

106 Birleşik Devletlerdeki Eczacıların Hizmet Verdiği İlaç Bilgi Merkezleri'nin Güncel Durumu

Çcz. Esra ÇELİK



Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi,
tuzbay@gata.edu.tr*

12 Haziran 1959 tarihinde Ünye/Ordu'da doğdu. 1976 yılında Ünye Lisesi'nden, 1982 yılında Eczacı Teğmen olarak İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 1983 yılında GATA'da stajyer eğitimini tamamladıktan sonra 1983-1985 yılları arasında Çorlu'da 5. Kolordu, 400 Yataklı Asker Hastanesi eczane şefliği ve baş eczacılığı ile Tekirdağ'da 1. Ordu, 807-2 Sıhhiye Depo Takım Komutanlığı görevlerinde bulundu.

GATA Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda 1985-1988 yılları arasında Bilim Uzmanlığı, 1988-1992 yılları arasında doktora eğitimini tamamladı ve 1993 yılında yardımcı doçent oldu. 1995 yılında doçent ünvanını aldı. 1997-1998 yıllarında TÜBİTAK ve Kuzey Teksas Üniversitesi bursları ile Amerika Birleşik Devletleri'nde, Kuzey Teksas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Merkezi, Farmakoloji Bölümü'nde ve 1999 yılında Cagliari Üniversitesi bursu ile İtalya'da, Cagliari Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Bölümü'nde araştırıcı öğretim üyesi olarak çalıştı. 2002 yılında Albay, 2003 yılında profesör ünvanını aldı. Halen GATA Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı başkanlığı görevini yürütmektedir.

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) ve European College Neuropsychopharmacology (ECNP) derneklerinin üyesidir.

Alcohol and Alcoholism, Behavioral Brain Research, BMC Neuroscience, Brain Research

Bulletin, Current Neuropharmacology, Epilepsy Behavior, European Neuropsychopharmacology, International Journal of Neuropsychopharmacology, Journal of Psychopharmacology, Life Sciences, Neuropharmacology, Neuroscience, Neuroscience Letters, Pharmacology Biochemistry and Behavior, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry ve Synapse gibi nöropsikofarmakoloji alanına özgül önemli dergilere bilimsel danışmanlık yapmıştır.

TÜBİTAK Ulakbim Türk Tıp Dizini Kurulu, Sağlık Bakanlığı Madde Bağımlılığı Tedavi Usulleri Bilim Komisyonu, Eczacılık Akademisi Bilim Kurulu ve Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu üyesidir.

Çalışmalarını deneysel nöropsikofarmakoloji alanında sürdüren Prof. Uzbay'ın bu alana özgül ikisi editörlük yaptığı 7 adet kitabı yayınlanmıştır. Science Citation Index'te (SCI) yer alan dergilerde yayınlanmış 79 adet uluslararası makalesi bulunmaktadır. Yayınlarına uluslararası düzeyde 962 adet (Kasım 2009) atıfta bulunulmuştur. Şizofreni oluşumu, tanısı ve tedavisine yönelik incelemeli bir patenti vardır. Roche Tıp Araştırma Ödülü (1994), Eczacılık Akademisi Bilim Ödülü (2005), Prof. Dr. Rasim Adasal Bilim Ödülü (2005) ve Popüler Bilim Ödülü (2007) sahibi olan Prof.Dr. İ. Tayfun Uzbay İngilizce bilmektedir, evlidir ve bir çocuk babasıdır.

Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY

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

MADDE BAĞIMLILIĞININ TARİHÇESİ, TANIMI, GENEL BİLGİLER VE BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER

Giriş, Genel Bilgiler ve Madde Bağımlılığının Tarihsel Gelişimi

Bağımlılık anlamı bakımından oldukça geniş bir kavramdır. Genel anlamı ile bağımlılık bir nesneye, kişiye, yada bir varlığa duyulan önlenemez istek; veya bir başka iradenin güdümü altına girme durumu olarak tanımlanabilir ve insan mental aktivitesi ile ilişkili patolojik bir davranışı yansıtır. Ruhsal ve bedensel sağlıklarına ya da sosyal yaşamlarına zarar vermesine karşın, insanların belirli bir takıntılı durumu yinelemeye yönelik engellenemeyen bir istek duymaları ve bunu sürdürmeleri halidir. Bağımlılık dediğimiz zaman aklımıza ilk önce ilaç tanımına da uyan bazı kimyasal veya bitkisel maddelere duyulan bağımlılık gelir. Bununla beraber, günümüzde “alveriş bağımlılığı”, “internet bağımlılığı”, kumar bağımlılığı”, seks bağımlılığı” ve “yeme-içme bağımlılığı” gibi tıbbi yardım gerektiren başka bağımlılık türleri de vardır. Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Eğitim (MİSED) dergisinin editörlüğünü yaptığım bu sayısının esas konusu madde bağımlılığıdır ve bu sayı çerçevesinde madde bağımlılığı tüm yönleri ile ele alınacaktır.

Madde kötüye kullanımı alt kültürünün başlangıcı insanlık tarihi kadar eskidir. Günümüzde dünyada ve ülkemizde etkili olan madde kötüye kullanımı alt kültürünü anla-

yabilmek için insanlık tarihi boyunca alt kültürlerin ortaya çıkış biçimlerini, gelişim süreçlerini, değişme ve yayılma özelliklerini iyi bilmek gerekir. Birçok alt kültürde olduğu gibi madde kötüye kullanımı alt kültürünün ortaya çıkma, gelişme ve yayılmasında bağımlılık yapan ve kötüye kullanılan bu maddelerin mitolojik öykülerde, efsanelerde, ilkel dinlerin yanı sıra Hristiyanlık ve Yahudilik gibi tek tanrılı semavi dinlerde, edebi eserlerde ve şarkılarda yer almasının önemli bir katkısı vardır. İnsanlığın başlangıcından günümüze değin süren bu kültürel birikim toplumlarında madde kötüye kullanımına yatkınlık sağlayan bir ortak bilinç oluşturmuştur.¹

Tarihte yazılı belgelerden bilgi edinebildiğimiz ilk madde alkoldür. İnsanoğlu alkolün gerginliği ve anksiyeteyi giderici etkilerini çabuk keşfetmiş ve ayrıca ona kutsal bir anlam da yüklemiştir. Tarihte alkolün ilk kullanımı muhtemelen fermente edilmiş bal veya meyvelerin tüketilmesi yoluyla olmuştur. Bilinçli bir şekilde üzüm fermentasyonu ve buradan alkol elde edilmesine yönelik ilk veriler M.Ö. 6000’lerde bugünkü Ermenistan bölgesinde gerçekleşmiştir.² Eski Mezopotamya’ya ait reçete tabletlerinde şarabın ilaç olarak kullanıldığına işaret eden veriler bulunmaktadır.³ M.Ö. 4000 yıllarında Mısır’da arpadan bira yapılması biliniyordu. M.Ö. 2200’lere ait belgelerde Hammurrabi Kanunları’nda şarabın yapılışı ve kullanımı ile

ilişkili kurallar bulunmaktaydı. Eski Roma ve Yunan döneminde de üzüm ve şarap kutsal sayılmış, Roma'da Baküs Atina'da Dionisos içki ve şarap tanrısı olarak kabul edilmiştir. Musevilikte sarhoş olmamak koşulu ile içki içilmesine izin verilmiştir. Ayrıca Musevilğin ilk yıllarında bazı ritüelikle törenlerde uyarıcı maddelere de yer verilmiştir.¹

Hintliler esrara başarı ve mutluluk anlamına gelen “vişema” adını vermiştir. Perslerin kutsal kitabı olan Zerdüş kenevir bitkisinin insana mutluluk ve neşe verdiğini, keder ve üzüntüyü dağıttığını yazar. Ünlü tarihçi Herodot Mezopotamya bölgesinde yaşayan Asurlular ve Sümerler ile Aral bölgesinde yaşayan İskitlerin kenevire benzer bir bitkinin yapraklarını ateşe atarak çıkan dumanı soluyarak sarhoş olduklarını ve neşelendiklerini yazmıştır.¹

1091-1276 yılları arasında İran'da Alamut Kalesi'nde Hasan Sabbah'ın liderliğinde hüküm süren Haşaşin Devleti bağımlılık yapan maddelerin terörist amaçlarla kullanımına önemli bir örnektir. Hasan Sabah alkol, esrar ve başka uyarıcı maddeleri kullanarak bağımlı yaptığı fedaileri ile bir çok suikast planlamış ve bölgede önemli bir terörist güç olmuştur. Bu örgütlenme bağımlılık yapıcı maddeleri bu amaçla kullanan başka yasadışı örgüt ve oluşumlara da örnek teşkil etmiştir. Hasan Sabah maddelere bağımlı yaparak kendisine hizmet ettirdiği fedaileri aracılığı ile başta Selçuklu Veziri Nizm-ül Mülk olmak üzere kendisine ve tarikatına karşı olan birçok bilimciyi, devlet adamını ve sanatçıyı öldürmüştür.¹ Günümüzde de bağımlılık yapıcı maddeler özellikle terörist örgütler tarafından hem ticareti yapılarak maddi kaynak elde etmek için hem de militan temin etmek için kullanılmaktadır.

Esrar ve afyon gibi bağımlılık yapıcı maddelerin çoğu doğada bulunur ve doğal kaynaklardan elde edilebilir. Bilimsel gelişmelerin ışığında ilaç endüstrisindeki gelişmeye paralel olarak sentetik bağımlılık yapıcı maddeler de sentezlenmiş ve kullanılmıştır. Öte yan-

dan, mental hastalıklara yönelik olarak ilaç geliştirme çabaları barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi yeni kötüye kullanım potansiyeli olan ve bağımlılık yapan ilaçların alana girmesine neden olmuştur. Barbitüratların keşfi, 1864 yılında, Almanya'da, 29 yaşındaki araştırmacı Adolf von Baeyer tarafından malonik asid ile ürenin kondensasyonu sonucu malonilüreyi sentezlemesi ile başlar. Ortaya çıkan ürün aktif değildir ve barbitürik asid olarak adlandırılır.⁴ Daha sonra barbitürik asid molekülünden basit kimyasal işlemlerle barbitat ve fenobarbitat ile başlayan birçok barbitürat sentezlenmiştir. Fenobarbitat 1912'den itibaren ilaç olarak kullanılmaya başlamıştır. Fenobarbitat ve bunu izleyen diğer sentezlenen barbitüratlar yatak ıslatmadan artirite kadar 77 çeşit sağlık probleminin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır.²⁻⁵ Bu durum aynı zamanda yaygın bir barbitürat bağımlılığına ve barbitürat kötüye kullanımına neden olan dramatik bir sonuç doğurmuştur. Sonuçta, barbitüratların kullanımı “kırmızı reçete uygulaması” gibi önlemlerle kontrol altına alınmış ve kullanım alanları oldukça kısıtlanmıştır.

Mental hastalıklara yönelik ilaç geliştirme çabaları sonucu karşımıza çıkan kötüye kullanıma potansiyeli olan ve bağımlılık yapan başka bir ilaç grubu da benzodiazepinlerdir. Benzodiazepinlerin sentezi 1930'lara kadar gider. Leo Sternbach isimli kimyager Polonya'nın Krakow şehrindeki laboratuvarında boya kimyası üzerine çalışırken heptoksidiazinler olarak bilinen bir grup kimyasal sentezledi. Ancak Sternbach ve arkadaşları Amerika Birleşik devletleri'nde Hoffmann La-Roche laboratuvarlarında çalışmaya kadar bu bileşikler üzerinde başka bir çalışma yapmadılar. 1950'lerin başlarından itibaren heptoksidiazinler üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırarak bu bileşiklerden önce klordiazepoksidi daha sonra da diazepamı geliştirdiler. Bu bileşikler sedatif olmasının yanında hipnotik, kas gevşetici ve ağrıyı azaltıcı etkilere de sahipti. Klordiazepoksit ve diazepamı izleyerek alprozalam, klorazepat, oksazepam,

flurazepam, klonazepam ve temazepam gibi birçok benzodiazepin sentezlendi ve tedaviye sunuldu.² Halen dünyada 40 civarında benzo-diazepin türevi ilaç bulunmaktadır ve bugüne kadar 8 adet benzodiazepin türevi FDA'dan (Amerikan Besin ve İlaç Dairesi) anksiyete tedavisinde kullanılabilir onayı almıştır. Bu ilaçlar sırasıyla klordiazepoksid, diazepam, oksazepam, klorazepat, lorazepam, prazepam, alprozalam ve halazepamdır.⁶ Bunlardan klordiazepoksid, diazepam, alprozalam, oksazepam ve lorazepam Türkiye'de de pazarlanmaktadır. Anksiyete dışında kısa süreli anestezi indüksiyonu gibi başka endikasyonlar için onay alan ilaçlar da vardır. Benzodiazepinler barbitüratlara göre daha emniyetli ilaçlar olarak süratle tedavide onların yerini almıştır. Bununla beraber, sedatif ve hipnotik etkileri başta olmak üzere birçok farmakolojik etkilerine tolerans gelişmesi ve barbitüratlara göre daha yavaş gelişse de bağımlılık yapmaları ve kötüye kullanımları bu ilaçların da kullanımını sınırlamıştır. Günümüzde benzodiazepinler de kontrollü reçetelenen ilaçlar arasındadır.

Barbitürat ve benzodiazepin örnekleri bilimcileri ve ilaç endüstrisini psikotrop ilaçların geliştirilmesi konusunda daha dikkatli olmaya yöneltmiştir. Günümüzde özellikle santral sistemi hastalıklarına yönelik ilaçlar geliştirilirken bunların bağımlılık yapma potansiyelleri de mutlaka araştırılmaktadır. Buna rağmen, onay alıp yaygın kullanıma çıkan (Faz IV) psikotrop ilaçlardan zaman içinde kötüye kullanım ve bağımlılık yapma potansiyeli olduğu gözlenen ve tedaviden çekilen veya kontrollü reçetelemeye tabi olan ilaçlar görülmektedir. Konuyla ilişkili güncel bir örnek, atipik bir antipsikotik olarak tedaviye sunulan ketiyapindir. Atipik antipsikotiklerin aynı klasik antipsikotiklerde olduğu gibi kötüye kullanım ve bağımlılık yapma potansiyelleri bulunmadığına inanılmaktadır. Bu ilaçlardan bazıları bağımlılık tedavisinde de kullanılırlar. Ketiyapinin de gerek alkol⁷⁻⁸ gerekse kokain⁹ ve opioid¹⁰ bağımlılığında olumlu etkilere sahip olduğunu gösteren çalışmalar

yayınlanmıştır. Buna karşın ilacın kendisinin de kötüye kullanım ve bağımlılık yapma potansiyeli olduğuna işaret eden çalışma sonuçları da yayınlanmaktadır.¹¹⁻¹³ Bu veriler, tedaviye yeni giren tüm psikotropolar için, kontrollü reçetelemeye tabi olmasa bile, kötüye kullanım ve bağımlılık yapma olasılığının göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Madde bağımlılığı ve bağımlılık yapıcı maddeler 1960'lara kadar ciddi bir halk sağlığı problemi olarak görülmemiştir. Bu yıllarda, afyon ve esrar başta olmak üzere barbitüratların ve alkolün bağımlılık yaptığı ve madde kötüye kullanımının bir davranış bozukluğu olduğu tıp literatürüne girmiş olmakla beraber bunun nedenleri, tedavisi ve önlenmesine yönelik ciddi çalışmaların 1980'lerden itibaren giderek arttığını görmekteyiz. Bunun en önemli nedenlerinden biri Amerika Birleşik Devletleri'nin Vietnam Savaşı sonrası ülkesine dönen 200 binden fazla opioid bağımlısı ile uğraşmak zorunda kalmasıdır. Bunun en büyük nedeni savaş sırasında askerlerin ağır yaralanma durumlarında kullanılmak üzere harp paketlerinde bulunan morfin ampullerinin öforizan ve ağır stresi gidermek amaçlı olarak kötüye kullanılması ve Vietnam'da birçok bağımlılık yapıcı maddeye askerlerin rahatça ulaşabilmeleridir. Savaş sonrası Amerika'ya dönen bağımlıların toplumla birlikte yaşamalarının ve yeniden normal bir yaşama adaptasyonlarının zorluğu, madde arayışları sırasında saptıkları illegal yollar ve bunların üzerinden yeni bağımlıların oluşması madde bağımlılığının ne kadar ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunun anlaşılmasına önemli bir katkı sağlamıştır. 1960'ların sonlarında özellikle Batı Avrupa'da yaygın olan Hippi Akımı başlangıçtaki hoşgörülü yaklaşımlardan da beslenerek kısa sürede gençler arasında bağımlılık yapan maddelerin kötüye kullanılmalarını içeren bir alt kültür oluşturdu. "Savaşma seviş" gibi sloganlarla özdeşleşen ve kendilerine "çiçek çocukları" diyen bu barışçı

grup savaş karşıtlığı ve müzik ile ön plana çıksa da madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının yayılmasına da önemli bir katkı sağlamıştır. Avrupa ülkeleri için bu akımın yarattığı sosyo-kültürel sorunlar ve gençler arasında yayılan madde bağımlılığı 1970'lerden başlayarak önemli bir uğraş alanı haline gelmiştir. Bu akım madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının çeşitli sloganlar, giyim tarzı ve müzik gibi elemanlarla da desteklenerek kısa sürede güçlü bir alt kültür haline dönüşebileceğinin önemli bir göstergesidir. Günümüzde de madde kötüye kullanımının bazı hard rock ve metal müzik yapan grup üyeleri ve hayranları etrafında yoğunlaştığını görebiliriz.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997 yılında yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre¹⁴: Bir aylık bir dönem içinde 200.000 kişinin eroin, 800.000 kişinin amfetamin ve türevleri (extasy vb.), 1.500.000 kişinin kokain, 10.000.000 kişinin esrar, 11.000.000 kişinin alkol, 61.000.000 kişinin nikotin (tütün veya tütünlü ürünler) ve 130.000.000 kişinin kafein tükettiği ve/veya kötüye kullandığı saptanmıştır. Alkol, nikotin ve kafein gibi kullanımı yasak olmayan ürünleri kullananlar çıkarıldığında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir ayda 12.500.000 kişi yani toplumun yaklaşık olarak %5'i illegal bağımlılık yapıcı maddelerden en az birini kötüye kullanmaktadır. Alkol ve nikotin kullananlar da ilave edildiğinde total nüfusun yaklaşık % 40'ının Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış bağımlılık yapıcı maddelerden herhangi birini kullandığı ortaya çıkmaktadır. Bugün madde kötüye kullanımı geniş toplum kesimleri tarafından hoş görülen bir davranış değildir. Bağımlılık yapan maddelerin üretimi ve dağıtımında yasadışı örgütlerin aldığı rol ve 21. yüzyılın en önemli güvenlik sorunu olan terörizme yarattığı kaynak göz önüne alındığında, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının sadece önemli bir halk sağlığı sorunu değil, aynı zamanda ciddi bir güvenlik

sorunu olduğu da ortaya çıkmaktadır. Günümüzde bağımlılık yapan maddelerin üretimi ve dağıtımından en büyük payı alanlar yasadışı terör örgütleri ve organizasyonlardır. Terörün ve yasadışı organizasyonların varlıklarını sürdürbilmeleri için bağımlılık yapıcı maddelerin daha çok üretilmesi ve tüketilmesi gerekmektedir.

Ülkemizdeki madde bağımlılığının boyutlarını ortaya koyabilecek yeterli bilimsel araştırma sonuçlarına ise sahip değiliz. Yaygın inanış LSD, kokain ve eroin gibi maddelerin toplumun daha çok sosyoekonomik düzeyi yüksek zengin kesimlerinde ve seyrek olarak kullanıldığı şeklindedir. Son zamanlarda, basın ve yayın organlarında, toplumun sosyoekonomik düzeyi düşük kesimde daha çok tiner kötüye kullanımı ile birlikte uçucu solvent tipi bağımlılığın yaygın olduğu yolunda bazı haberler yer almaktadır. Lise ve üniversite öğrencileri arasında alkol ve tütün bağımlılığının yüksek olabileceğini düşündüren gözlemler vardır.¹⁵ Geçtiğimiz yıllarda ülkemizde sigara kullanımına ne yazık ki ciddi bir bağımlılık gözü ile bakılmamakta ve sigara kullananların çoğu kendilerini madde bağımlısı olarak kabul etmemekteydi. Günümüzde bu düşünce hızla değişmekte ve sigara ile mücadele umut vermektedir.

Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı günümüzde de dünyanın en önemli sağlık ve güvenlik sorunlarından biri olma özelliğini sürdürmektedir. Avrupa İlaç Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin 2005 yılı verilerine göre¹⁶ madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı özellikle 15-34 yaş arası grupta esrar, ekstazi ve kokain kullanımında artış vardır. En çok kokain kullanımı % 4-5'lik oranlarla Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve İspanya'da gözlenmektedir. Ekstazi kullanımında yaklaşık %6'lık oranla Çek Cumhuriyeti ilk sıradadır. Onu %4 ve 3.5'luk oranlarla İngiltere ve İspanya izlemektedir. Esrar kullanımında ise %20'nin üzerinde oranlarla Çek Cumhuriyeti, Amerika Birleşik Devletleri ve Fransa ilk üç sırayı almaktadır. Ekstazi ve kokain kullanımı bu maddeleri en fazla

kötüye kullanan ülkelerde nüfus içinde en fazla %6'ya ulaşırken, esrar kullanımı söz konusu olduğunda oranın %20 gibi oldukça yüksek bir seviyeye ulaşması düşündürücüdür. Avrupa İlaç Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin verilerinde ilginç olan diğer bir nokta, madde kötüye kullanım ortalamasında, Çekoslovakya'daki dramatik yükselişe rağmen, tüm Avrupa Birliği ülkelerinin Amerika Birleşik Devletleri'nin bir hayli gerisinde olmasıdır. Bunun istisnası da esrar kötüye kullanımıdır.

Bu rapordaki diğer bir dikkat çekici nokta ise Türkiye'ye ait verilerin bu listede yer almamasıdır. Daha önce de belirtildiği gibi ülkemizdeki madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının boyutlarını ortaya koyabilecek sağlıklı verilere sahip değiliz. Bu nedenle hala madde bağımlılığının ülkemiz için ne ifade ettiğini, risk derecesini, risk bölgelerini ve gruplarını maalesef sağlıklı verilerle değerlendirmek mümkün olamamaktadır. Ülkemize yakın özelliklere sahip Yunanistan esrar, ekstazi ve kokain kullanımı bakımından % 1'i aşmayan oranlar ile listelerin son sırasında yer almaktadır. Ancak buradan ülkemiz için fikir yürütmek bilimsel zeminde çok sağlıklı sonuçlara ulaşmamıza yardımcı olmayacaktır. Ülkemizin bağımlılık yapıcı ürünlerin en önemlilerinden biri olan opiyatların ham maddesinin üretildiği doğunun Afganistan gibi geri kalmış ülkeleri ile bunun pazarlandığı gelişmiş batı ülkeleri arasında geçiş yolu üzerinde bulunması, bağımlılık yapan maddelerin asıl hedefinin genç nüfus olması ve ülkemizin sahip olduğu genç nüfus çok iyimser olmamız için yeterli ve mantıklı nedenlerdir. Ülkemizde madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının ciddi yaklaşımlarla bir devlet politikası olarak ele alınması ve epidemiyolojik bilgi eksikliğinin süratle giderilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu görüşü ülkemizde 1980 yılında sadece 1 madde bağımlılığı tedavi merkezi varken bu rakamın 1990'da 4'e 2007'de ise 17'ye ulaşması desteklemektedir.

Madde Bağımlılığının Tanımı ve Genel Özellikleri

Madde bağımlılığının geçerli bir tanımını yapmadan önce konu ile ilişkili olarak gerek halk arasında gerekse bilimciler arasında sık yapılan bir hatayı düzeltmek gerekmektedir. Özellikle halk arasında ve basın-yayın organlarında, hatta bazı bilimsel yayın ve kitaplarda madde bağımlılığı yerine "uyuşturucu bağımlılığı" terimi kullanılmaktadır. Bu terminolojiyi günlük yaşamda ve bilimsel jargonda kullanmak iki bakımdan sakıncalıdır: Birincisi, bağımlılık yapan maddeler, özellikle ilk denendikleri dönemde, doza bağımlı olarak, uyuşturucu değil uyarıcı etkilere sahiptir. Santral sinir sistemini uyuşturan etkileri yüksek dozlarda ortaya çıkar. Dolayısı ile aslında başlangıçta uyuşturucu değil de uyarıcı (öforizan) etkileri nedeni ile kötüye kullanılan ürünleri uyarıcı yerine uyuşturucu olarak tanımlamak bilimsel olarak yanlış bir yaklaşımdır. İkincisi, "uyuşturucu bağımlılığı" terimi kokain ve amfetamin gibi uyarıcı maddelerin bağımlılık yapmayacağı izlenimini vermekte ve bu durum uyarıcıları deneme kararsızlığı içindeki gençleri yanıltmak için kullanılmaktadır. Kanaatimce, bu yanlış yaklaşım Avrupa İlaç Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin 2005 yılı raporuna da yansıyan gençler arasında ekstazi başta olmak üzere stimülan kullanımındaki artışa önemli bir katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak hem bilimsel terminolojiyi doğru kullanmak hem de gençleri korumak adına "uyuşturucu bağımlılığı" terimini terk ederek "madde kötüye kullanımı" veya "madde bağımlılığı", "uyuşturucu maddeler" yerine de "bağımlılık yapan maddeler" terimlerini kullanmak çok daha doğru bir yaklaşımdır.

Öte yandan, ilaç kötüye kullanımı belirli psikotrop (diğer adıyla psikoaktif) ilaçların insanda yaptıkları keyif artırıcı davranışsal etkileri nedeniyle tıbbi bakımdan gereksiz bir şekilde ve kişinin inisiyatifiyle kullanılmasıdır. Bu bağlamda, sadece, hekimlikte ilaç olarak

kullanılmakta olan maddeler değil, fakat aynı zamanda ilaç niteliğinde olmayan psikoaktif maddeler de kötüye kullanılır. Bu nedenle ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılığı yerine de “madde kötüye kullanımı” ve “madde bağımlılığı” terimini kullanmak daha doğru bir yaklaşımdır. Bu terim ilaç olarak kullanılan bağımlılık yapıcı maddeleri de kapsamaktadır.

Madde bağımlılığı, ilaç niteliğine sahip bir maddenin beyni etkilemesinden kaynaklanan, maddenin keyif verici etkilerini duyumsamak veya yokluğundan kaynaklanan huzursuzluktan sakınmak için, devamlı veya periyodik olarak madde alma arzusu ve bazı davranış bozukluklarıyla karakterize bir beyin hastalığı olarak tanımlanabilir.¹⁵ Bu tanımda altı çizilmesi gereken önemli noktalar bağımlılığa neden olan tüm maddelerin ilaç özelliğine sahip olduğu, yani farmakolojik bir etkiye sahip olduğu, bu farmakolojik etkilerini vücudumuzun duygu durumumuzu yönlendiren ve bizi biz yapan en önemli organı olan beyin üzerinde oluşturduğu, bunların kötüye kullanılmalarında ve bağımlılık yapmalarında keyif verici etkilerinin ön plana çıktığı, oluşturdukları bağımlılığın çeşitli davranış bozuklarına neden olduğu ve madde bağımlılığının ciddi bir beyin hastalığı olduğudur. Madde bağımlılığı aynı şizofreni, depresyon, epilepsi, Parkinson veya Alzheimer hastalığı gibi beynin işlevsel bozukluğu çerçevesinde ele alınması ve değerlendirilmesi gereken bir beyin hastalığıdır. Ne yazık ki ülkemizde hala madde bağımlılığının bir ruh hastalığı olduğu ve irade zayıflığı ile ilişkilendirildiğini görüyoruz. Burada en sıkıntı veren durumlardan biri ülkemizdeki bazı psikiyatri uzmanlarının da madde bağımlılığını hala bir beyin hastalığı olarak değerlendirmemeleridir. Madde kötüye kullanımı belki bir davranış bozukluğu olarak ele alınabilir ama bunun kökeninde de beyinden kaynaklanan bazı işlevsel bozukluk veya eksikliklerin bulunduğu bilimsel bir gerçektir. Ne demek istediğim bu ek sayının diğer bölümlerinde yer alan diğer makalelerin okunmasından sonra daha iyi anlaşılacaktır. Madde kötüye

kullanımı ve bağımlılığının beyinden kaynaklanmayan bir problem olduğunu iddia etmek ve bunu savunmaya devam etmek ciddi bir aymazlıktır ve günümüz bilimsel gerçekleri ile de bağdaşmaz.

Madde bağımlılığı ergen, genç ve genç erişkinlerde sıklıkla görülen bir hastalıktır. Hastalığın görülme riskinin en yoğun olduğu yaş dönemi ergenliktir. Bu bilimsel gerçek çerçevesinde madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının aynı şizofreni gibi ergenlik dönemi başlangıçlı bir hastalık olduğunu düşünebiliriz. Gençlerde ve özellikle ergenlerde bu hastalığın daha yüksek oranda görülmesini gençlerin ergenlik döneminde ana-babalarının ve çevrenin koyduğu kuralları kişilik gelişiminde bir baskı olarak algılamaları ve bu dönemde risk almaya daha yatkın olmaları önemli ölçüde desteklemektedir. Bağımlılık yapıcı maddeleri pazarlayan organize suç örgütleri ve oluşumlar gençlerin bu özelliğini çok iyi bilmekte ve değerlendirmektedir.

Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının toplumda görülme sıklığının giderek arttığı konusunda bilim insanları görüş birliği içindedir. Bununla beraber, artış oranlarının ne olduğu ve ne kadar arttığı konusunda özellikle ülkemiz söz konusu olduğunda bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Madde bağımlılığının özellikle önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmasının altında yatan en önemli nedenlerden biri radikal veya rasyonel bir tedavisinin olmamasıdır. Öte yandan mevcut tedavi yöntemleri zor, uzun soluklu ve pahalıdır. Bu konulara ilgili alt bölümlerde ayrıntılı olarak değinilecektir.

Bağımlılık yapan maddelerin kötüye kullanılmasına bağlı olarak dünyada dolaşan yıllık para 500 milyar Amerikan Doları'dır. Bu paranın neredeyse tamamı organize suç örgütlerinin kontrolündedir. İnsan sağlığı ile ilişkili başka hiçbir hastalık organize suç örgütleri, terör ve kara

para ile bu kadar iç içe değildir. Bu özellikleri ile de madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı mutlaka kontrol edilmesi gereken bir beyin hastalığıdır. Bağımlılık yapan maddelerin ilk bakışta mutlaka göz önünde bulundurulması gereken üç önemli özelliği vardır: Bunlar keyif verici etkilere tolerans gelişimi, kullanımlarının ani kesilmesi sonucu ortaya çıkan yoksunluk krizi ve uzun süreli kullanımlarından kaynaklanan fiziksel ve psikolojik arazların ortaya çıkmasıdır (Şekil 1).



Şekil 1- Madde bağımlılığının üç temel özelliği

Bu üç özelliğin ilk ikisi bağımlılık yapan maddelerin pazarlanması ve sürekli kullanılmasına da ciddi boyutta katkı sağlamaktadır. Üçüncü özellik olan ikincil sağlık problemlerinin ortaya çıkışı ise madde bağımlılığının kendisinin başlı başına bir sorun olmasının yanı sıra başka halk sağlığı problemlerine de yol açması veya bunların toplumdaki görülme sıklığını artırması bakımından önemlidir. Bu yönü ile madde bağımlılığı karmaşık ve etkili bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Bu özellikler diğer ayırt edici özellikler ile birlikte ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Madde Bağımlılığı Ölçütleri: Kimler Madde Bağımlısıdır?

“Maddeyi kötüye kullanma (suistimal=abuse)” ile “maddeye bağımlı olma” ölçütleri farklıdır. Her madde kötüye kullanan bağımlı olmayabilir; ama her madde bağımlısı mutlaka maddeyi kötüye kullanmaktadır.¹⁷ Akıl Bozukluklarının Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) Amerikan Psikiyatri birliği Tarafından mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması amacıyla ilk kez 1951 yılında DSM-I adıyla daha sonra psikiyatrik hastalıklarla ilişkili gelişmeler çerçevesinde 1968, 1980 ve 1987 yıllarında DSM I, II, III ve III-R adıyla yayınlanmıştır. 1994 yılında DSM IV yayınlanmıştır.¹⁸ DSM IV’te madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ayrı parametreler olarak değerlendirilmiş ve tanımlanmıştır.

DSM IV’e göre aşağıda sıralanan eylem veya belirtilerin en az bir tanesini 12 aylık bir süreç içinde yineleyerek sergileyen kişinin bu maddeyi kötüye kullandığı kabul edilebilir:

- 1) Madde temini için uğraş yüzünden önemli sosyal ve sorumluluk gerektiren aktivitelerden vazgeçmek veya bunları oldukça azaltmak.
- 2) Fiziksel bir zarar görme veya başka birine zarar verme riskine rağmen (örneğin, trafikte araç kullanırken) madde almak.
- 3) Maddenin kullanılması veya taşınmasına bağlı bazı yasal problemler yaşamak (örneğin, alkollü araç kullandığı için ceza alma veya illegal bir maddeyi taşıdığı için tutuklanma gibi).

Madde bağımlısı olan bir kişi de benzer davranışları sergilemekle beraber yukarıdaki ölçütler bir kişinin mutlaka bağımlı olduğuna işaret etmez. Kısaca, her madde kötüye kullanan madde bağımlısıdır diyemeyiz ancak, bir madde bağımlısı maddeyi aynı zamanda kötüye kullanmaktadır.

Yine DSM IV’e göre aşağıda sıralanan belirtilerin tamamını veya bazılarını en az bir yıllık bir süreçte yineleyerek sergileyen bir kişi “madde bağımlısı” kabul edilebilir:

1) Maddenin keyif verici etkisini duyumsayabilmek için dozun belirgin bir şekilde arttırılması veya aynı dozun yinelenerek alınması sırasında başlangıçtaki keyif verici etkisinin duyumsanamaması (yani madde etkilerine “tolerans” gelişmesi).

2) Maddeyi alış sıklığının ve alınan madde miktarın abartılı ölçüde artması.

3) Madde alınmadığı zaman yoksunluk krizinin ortaya çıkması ve krizin madde alımı ile birlikte hafiflemesi veya tamamen kaybolması.

4) Madde kullanımını kontrol etmeye veya tamamen bırakmaya yönelik başarısız girişimlerin olması.

5) Kişinin zamanını büyük ölçüde madde bulmaya ve stoklamaya yönelik faaliyetlere harcanması.

6) Madde kullanımına bağlı olarak sosyal ve iş aktivitelerinin giderek azalması.

7) Kullanılan maddeye bağlı olarak fiziksel ve psikolojik arazların ortaya çıkması ve bunların kullanılan maddeden kaynaklandığını bile bile madde kullanımının sürdürülmesi.

Yukarıdaki belirtiler içinde özellikle tolerans gelişimi, yoksunluk krizi ve krizin bağımlı olunan maddenin alınması ile ortadan kalkması kesin bağımlılık tanısı konulabilmesi için en geçerli ve yeterli belirtilerdir. Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta birçok madde bağımlısında yoksunluk krizinin tremor, ajitasyon, kas krampları ve epileptik nöbetler gibi bazı belirtilerinin başka hastalıkların belirtileri ile karıştırılabileceğidir. Maddeye bağlı krizler ancak ilgili madde alındığında tamamen ortadan kalkabilir.

Madde Bağımlısı Olma Riskini Artıran Etkenler

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi madde bağımlısı olma riskini artıran çeşitli etkenler söz konusudur. Nasıl aşırı kalorik beslenme, obez olma, yüksek kolesterol, az egzersiz yapma ve yaşlılık kalp ve damar hastalıkları için bir risk faktörü ise doğuştan gelen, çevre-

sel faktörlerden kaynaklanan veya yaşam tarzı ile ilişkili olan bazı faktörler de madde kötüye kullanımı veya bağımlılığına önemli ölçüde katkıda bulunur ve bu hastalığa yakalanma riskini artırır. Bunlar aşağıda maddeler halinde irdelenmiştir:

Gençlik (özellikle ergenlik dönemi): Ergenlik dönemi gençlerin cinsiyetlerinin belirlenmesine yönelik hormonal faaliyetlerin en yoğun olduğu dönemdir. Hormonal aktivitedeki aşırı artış ve vücuttaki fiziksel değişiklikler ile buna beynin tepkisi bu dönemi adaptasyonu güç ve risk almaya yatkın bir dönem haline getirmektedir. Bu dönemde gençlerin duygu durumunda ortaya çıkan değişiklikler genellikle tepkisel olmayı ve risk almaya yatkınlığı destekler. Genç ergen bu dönemde genellikle toplumsal veya ailesel kuralları kişiliğinin gelişimi önündeki bir engel olarak algılayabilir ve tepkisel davranabilir. Kuralların dışına çıkma ve bunlara meydan okuma kişiliğini ortaya koymanın bir ölçütü gibidir. Çabuk öfkelenme ve öfkeyi kontrol etmede güçlük suç teşkil edebilecek davranışların kolayca ortaya çıkmasına neden olurken, kolay risk almayı büyümenin bir ölçütü olarak algılama madde kötüye kullanmayı deneme gibi kural dışı davranışları kolaylaştırır. Bağımlılık yapan maddeleri pazarlayan yasa dışı organize suç örgütleri de bu durumu çok iyi değerlendirmekte ve madde pazarlama stratejilerini özellikle gençlere yönelik olarak kurmaktadır. Bütün bunların bir sonucu olarak madde kötüye kullanımı yaşı giderek düşmektedir.

Analitik düşünceye dayalı akılcı eğitimden yoksunluk: Analitik düşünce, olayların neden-sonuç çerçevesi içinde aklın süzgecinden geçirilerek tarafsız bir şekilde analiz edilmesi ve en doğru sonuca ulaşılabilmesidir. Analitik düşünce çerçevesinde bilimsel yaklaşımlar ile insanların yaşam kalitesi giderek artmıştır. Analitik düşüncenin önündeki en önemli engellerden biri ezberci eğitim yaklaşımıdır. Ezberci bir sistemde yetişen bireyler olayları neden-sonuç ilişkisi değerlendirerek sağlıklı bir sonuca ulaşamazlar. Madde kötüye kullanma ve deneme merakının ortaya çıkması ve sonuca ulaşmasındaki en önemli faktörlerden biri de bu

tuzağa düşen bireylerin eğitimsizlik veya yanlış eğitim nedeni ile analitik düşünememeleridir.

Bilim, etik ve hukuk zeminden yoksun bir toplum yaşantısı: Çağdaş toplumun tanımı bilim, etik ve hukuk zemininde yönetilen ve sorunlarını bu zeminde çözen toplumdur (Şekil 2).

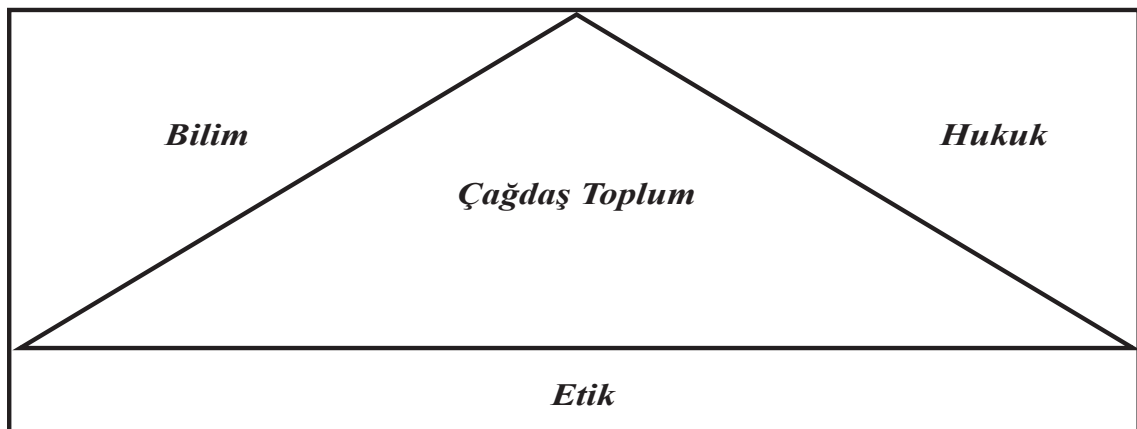
Analitik düşünceye dayalı bir eğitim sistemi bireylerini eğiten ve yetiştiren çağdaş bir toplumda madde kötüye kullanma ve bağımlılığı ile mücadele daha kolaydır. Bununla beraber, endüstrileşme, ekonomik güç ve yeniliklerin daha fazla kullanılması ile çağdaş toplum olma özelliği arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Aksi takdirde ekonomisi daha güçlü olan Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere gibi ülkelerde madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının daha düşük oranlarda görülmesi beklenirdi. Burada kast edilen bilim, etik ve hukuk ölçütleri içinde analitik düşünen bireylere sahip olan ve bireylerinin madde deneme riski ile elde edecekleri yarar/zarar oranını doğru değerlendiren bir toplumdur. Madde deneme riskine girmeyen ve karşısına çıkan fırsatlara yarar/zarar oranını iyi değerlendirerek “hayır” deme becerisini sergileyebilen gençler ancak bilimsel analitik düşünce sistemi içinde etik ve hukuk değerleri ile eğitilebilir.

Sevgi eksikliği, sevgiyi tanımama ve yaşamama: Sevgi eksikliği ve sevgiyi yaşamama, anlamama ve ifade edememe bağımlılık yapıcı maddelere yönelimi artıran önemli bir etkidir. Aile ortamından uzak kalan veya aile içi şiddet ve geçimsizlik gibi durumlarda ve bölünmüş ailelerin üyelerinde bağımlılık yapıcı

maddeleri deneme oranlarının daha yüksek olması sevgiyi tanıma ve yaşamının önemini ortaya koymaktadır. Sevginin yaşanabileceği en önemli ortam sağlıklı bir ailedir.

Spor, sanat, yararlı hobbiler ve sosyal faaliyetlerin özendirilmemesi ve/veya kısıtlanması: Yeryüzünde yaşayan her bireyin diğerlerinden farklı kendilerine özgül bir özelliği vardır. Bu özellik aynı zamanda bir bireyin yapmayı en iyi başarabileceği ve yapmaktan keyif duyacağı bir özelliğidir. Kimi insan belli bir sporu çok iyi yapmaya, kimi insan çok iyi yazmaya kimisi de çok iyi anlatmaya yeteneklidir. İnsanların yeteneklerinin farkında olabilmeleri ve bunları kendilerine keyif verebilecek şekilde kullanabilmeleri için iki önemli şartın bulunması gerekir. Bunlardan birincisi analitik düşündüren bir eğitim sistemi, ikincisi ise yeteneklerini sergileyebilecekleri ortamın yaratılmasıdır. Spor, sanat ve yararlı hobbiler kişilerin yeteneklerini sergileyerek en fazla üretken olabilecekleri ve ürettiklerinden keyif alarak daha kendileri ile barışık ve çevrelerine daha yararlı bir hayat sürdürebilecekleri elemanlardır. Eğitim ve yönetim sisteminin bireylere yeteneklerini sergileme ve geliştirme ortamı sunmadığı toplumlarda madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı riski artmaktadır.

Gelecek endişesi: Gelecek endişesi insanların üzerinde baskı kurarak onların gerilim ve anksiyetesini artıran en önemli faktörlerden biridir. Özellikle gençler arasında ilk madde deneyimi ile gerginlik ve anksiyeteyi gidererek rahatlatma isteği arasında doğru bir orantı vardır. Gençlerde gelecek kaygısına yönelik anksiyete



Şekil 2- Çağdaş toplum olma özelliği

yüksekliği bağımlılık yapıcı maddeleri deneme-ye yönelik ciddi bir risk oluşturmaktadır.

Madde bağımlılığı konusunda bilimsel ve ger-çekçi eğitim eksikliği: Bağımlılık yapan mad-deler ve madde bağımlılığı konusundaki eğitim eksikliği deneme ve bağımlı olma riskini artıran başka bir etkidir. Eğitim eksikliğinin tehlikesi kadar yanlış veya hatalı eğitimin eğitimsizlikten daha tehlikeli sonuçlara yol açabileceği de göz ardı edilmemesi gereken bir gerçektir. Eğitim doğru kişi tarafından, doğru yerde ve zaman-da, doğru kitleye, doğru yöntemlerle verilme-lidir. Eğiticinin konu hakkında yeterli bilgisi ve fikri olmasının yanı sıra eğitimi nasıl ve hangi yöntemlerle vereceği konusunda da bilgi sa-hibi olması gereklidir. Yani madde bağımlılığı konusunda bilgi sahibi olmadan fikir sahibi olarak eğitim verme “kaş yapayım derken göz çıkarma” deyiimi ile uyumlu zararlara neden olabilir. Üniversite öğrencisine verilecek eğitim ile ergenlik öncesi yaş grubuna verilecek eğitim farklıdır. Eğitim özellikle çocuk ve ergenlerde onların merakını destekleyecek öğeler içermelidir. Özellikle çocuk ve ergenlere meraklarını artırmamak için hiç eğitim verilmemesini sa-vunan düşünce günümüzde çağdışıdır ve bir geçerliliği yoktur.

Aile, okul ve sosyal çevrenin aşırı baskıcı tutumu nedeni ile kendini ifade etmede güçlük yaşama: Baskı altında olma ve kendini yeterince ifade edememe ile diğer yasadışı yollara yönelmenin yanı sıra bağımlılık yapıcı maddeleri deneme sıklığı da artmaktadır. Ailede ve okulda gençlerin ve özellikle ergenlerin kendilerini rahatça ifade edebileceği bir sistem madde bağımlılığının önlenmesi ve deneme riskinin azalması bakımından önem-lidir. Ailede çocuklarla diyaloga açık olmak ve kendilerini rahatça ifade edebilmelerine olanak sağlamak bağımlılık yapıcı maddeleri deneme riskini düşüren önemli bir önlemdir.

Kendisi ve yaşadığı sosyal çevre ile sağlıklı bir iletişim kuramama: Kendisi ile barışık olmama ve yaşadığı çevre ile sağlıklı iletişim kuramama yukarıdaki sözü edilen bazı etkenlerden kaynaklanabileceği gibi bağımlılık yapıcı maddeleri deneme riskini artıran ergenlik dönemi anksiyetesi ve depresyonu gibi başka

mental hastalıklarla da ilişkili olabilir. Alkol gibi bağımlılık yapan maddeler ile depresyon gibi başka psikiyatrik hastalıkların birlikte görülme sıklığı da oldukça yüksektir¹⁹. Benzer şekilde önemli bir mental bozukluk olan şizofreni ile madde bağımlılığı ve kötüye kullanımı arasında da önemli bir ilişki kurulmaktadır.²⁰⁻²¹ Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı şizofreniyi tetikleyen bir risk etkeni olabileceği gibi, şizofreni hastalarında madde kötüye kullanma ve bağımlısı olma riski artmıştır. Madde kötüye kullanma ve bağımlılığına zemin hazırlayabilen veya madde bağımlılığı ile birlikte sık görülen psikiyatrik bozuklukların iyi izlenmesi ve kontrol edilmesi riski azaltmak adına önemlidir.

Zamanını üretkenlikten uzak bar, kumar-hane ve kahvehane gibi yerlerde geçirme:

Nasıl diğer hastalıklara yakalanma ile yakalanma riskini artıran çevresel ve sosyal faktörler arasında ilişki varsa, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile çevresel ve sosyal faktörler arasında da doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Havasız ve hijyenden uzak ortamlarda bulunma ile enfeksiyonlara yakalanma arasındaki ilişkiye benzer şekilde bağımlılık yapan maddelerin kullanıldığı alt kültürlerle yakın olma, özellikle ergenlik dönemindeki gençlerde ilk temas ve deneme riskini arttırıcı bir etkidir.

Genetik yatkınlık: Madde kötüye kullanma ve bağımlılığında genetik yatkınlığın katkısı halen bilimsel olarak tartışmalı bir durum-dur. Ailesinde madde kötüye kullanma ve bağımlılığı öyküsü olanlarda buna bir yatkınlık olduğunu düşündüren verilerin yanı sıra aksini düşündüren verilerde bulunmaktadır.²² Dopamin D₂ reseptörlerinin özellikle madde bağımlılığını ilgilendiren ödüllendirmenin genetik zemininde de önemli bir katkıya sahip olduğu yolunda araştırma sonuçları yayınlanmıştır. Bu araştırmaların çoğunda yapılan ortak vurgu, dopamin D₂ reseptör eksikliği ile ödüllendirme-ye duyarlılıkta bir azalma olduğu şeklindedir. Son zamanlarda madde bağımlılığının bir “ödü eksikliği sendromu” olabileceği şeklinde görüş bildiren verilerde artışlar gözlenmektedir.^{23,24} Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı riski-nin değerlendirilmesinde yakın akrabalarındaki şiddetli bağımlılık öyküleri göz ardı edilmemesi gereken bir ayrıntıdır.

Kaynaklar

1. Köknel Ö. Bağımlılık. "Alkol ve Madde Bağımlılığı". Altın Kitaplar Yayınevi, Akdeniz Yayıncılık A.Ş., İstanbul, 1998.
2. McKim MW. Drugs and Behavior. An Introduction to Behavioral Pharmacology. Forth Edition, Prentice-Hall, Inc., New Jersey, 2000.
3. Uzbay İT. Mezopotamya uygarlığında eczacılık mesleğine dair bir inceleme. Eczacılık Bülteni, 23:57-60, 1981.
4. Dundee JW, McIlroy PDA. A history of the barbiturates. Anaesthesia 37: 726-734, 1982.
5. Reinisch JM, Sanders SA. Early barbiturate exposure: The brain sexually dimorphic behavior and learning. Neurosci Biobehav Rev 6: 311-319, 1982.
6. Carvey PM. Drug Action in the Central Nervous System. New York, Oxford University Press, 1998, s.123-150.
7. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepulveda I. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol 24: 532-535, 2004.
8. Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Gianantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. Hum Psychopharmacol 23:417-424, 2008.
9. Kennedy A, Wood AE, Saxon AJ, Malte C, Harvey M, Jurik J, Kilzieh N, Lofgreen C, Tapp A. Quetiapine for the treatment of cocaine dependence: an open-label trial. J Clin Psychopharmacol 28: 221-224, 2008.
10. Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA, Rueda J, Daley DC, Douaihy AB. Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. J Clin Psychiatry 66:1285-1288, 2005.
11. Morin AK. Possible intranasal quetiapine misuse. Am J Health Syst Pharm 64: 723-725, 2007.
12. Tcheremissine OV. Is quetiapine a drug of abuse? Reexamining the issue of addiction. Expert Opin Drug Saf 7: 739-748, 2008.
13. 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.
14. Nash JM. Addicted: Why do people get hooked? Mounting evidence points to a powerful brain chemical called dopamine. TIME, reprint from May 5, 1997.
15. Uzbay İT., Yüksel, N.: Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. Psikofarmakoloji. N. Yüksel (Ed.), Yenilenmiş 2. Baskı, s. 485-520, Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara, 2003.
16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The state of the drugs problem in Europe. Annual Report 2005.
17. 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.
18. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) – IV. American Psychiatric Association, 1994.
19. Weissman MM, Myers JK. Clinical depression in alcoholism. Am J Psychiatr 137: 372-373, 1980.
20. Dixon L, Hass GH, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. Am J Psychiatry 148: 224-230, 1991.
21. Davidson M. Normal behaviour, abnormal behaviour and mental illness are biologically on a continuum. ECNP Newsletter 8: 2-3, 2005.
22. Yüncü Z, Savaş H. Madde kullanım bozukluklarında genetik: bir gözden geçirme. Bağımlılık Dergisi 8: 146-152, 2007.
23. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. Am J Med Genet 132B: 29-37, 2005.
24. Uzbay İ.T. Madde bağımlılığı ve dopaminerjik sistem. Türkiye Klinikleri, Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri (Alkol ve Madde Bağımlılığı Özel Sayısı), 1(47): 65-72, 2006.

Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY

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

BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER VE ÖZELLİKLERİ**Bağımlılık Tipleri**

Bağımlılık yapan maddelerin farmakolojik profili, bağımlılığa eşlik eden psikolojik ve fiziksel bağımlılığın nitelikleri ve çeşitli yönleri, kötüye kullanım ve bağımlılığın yol açtığı kişisel, toplumsal ve halk sağlığı ile ilgili zararların boyutu, bağımlılık yapan madde grupları arasında değişiklik gösterir. Bu farklılıklara dayanarak Dünya Sağlık Örgütü'nün İlaç Bağımlılığı Uzman Kurulu Tablo 1'de verilen bağımlılık tiplerini tanımlamıştır.¹

Tablo 1- Dünya Sağlık Örgütü'nün Tanımladığı Bağımlılık Tipleri

- Morfin tipi bağımlılık
- Alkol tipi bağımlılık
- Barbitürat tipi bağımlılık
- Tütün tipi bağımlılık
- Amfetamin tipi bağımlılık
- Kokain tipi bağımlılık
- Esrar (marihuana) tipi bağımlılık
- Halüsinojen (LSD) tipi bağımlılık
- 'Khat' tipi bağımlılık
- Uçucu solvent tipi bağımlılık

Madde bağımlılarının kullandıkları bazı "sokak ilaçları" birden fazla ve farklı farmakolojik gruptan ilaç içerirler; örneğin heroin yerine kullanılan ve daha ucuza satılan kodein ile glutetimid ve pentazosin ile tripelenamin kombinasyonları veya heroin ile kokain kombinasyonu gibi. Ayrıca bazı bağımlılar duruma göre başka gruptan bir ilacı da kötüye kullanırlar (amfetamin bağımlılarının arada, fakat oldukça düzenli bir şekilde barbitürat kullanmaları gibi). Bu nedenlerle bazı kimselerde sadece bir gruptaki ilaca değil, fakat aynı zamanda diğer gruptaki ilaca da bağımlılık bulunabilir. Buna multipl veya çok yönlü bağımlılık da denebilir.¹

Dünya Sağlık Örgütü'nün listesi bağımlılık yapan maddeleri özellikle yoksunluk sendromunda ortaya çıkan belirtilerin farklılığı, bağımlılığın oluşma hızı ve şiddeti gibi parametrelerdeki farklılıklar yönünden sınıflamaktadır. Dikkate alınması gereken en önemli noktalardan biri bu listenin tüm bağımlılık yapıcı maddeleri içermemesidir. Bağımlılık özellikleri ve yoksunluk belirtilerindeki benzerlikler yönünden listede yer almayan benzodiazepinler belki alkol tipi bağımlılık altında değerlendirilebilir. Ancak psikostimülan özellikleri ön planda olan amfetamin, kokain ve nikotin (tütün) farklı alt başlıklar altında sıralanması sınıflandırma ve değerlendirmede bilimsel yetersizliğe neden olmaktadır. Öte yandan kafein gibi bağımlılık yapan başka maddelerin de listede yer almaması kapsamını daraltmaktadır. Son zamanlarda, bilim çevrelerinde giderek kafeinin bağımlılık yapıcı bir madde olduğu ve kafein tipi bağımlılığın da bulunduğu şeklinde ortak bir görüş oluşmuştur.

Bağımlılık yapan maddeleri belli alt başlıklar halinde kategorize etmek bilimsel araştırmalar çerçevesinde doğru bir yaklaşım olabilir. Çeşitli bağımlılık yapan maddelerin oluşturduğu bağımlılık özelliklerinin moleküler veya davranışsal düzeyde incelenmesi madde bağımlılığın altında yatan etki düzeneklerinin anlaşılmasına veya yeni tedavi geliştirme stratejilerine kuşkusuz önemli ölçüde yardımcı olur. Ancak, kısıtlı bilimsel verilere dayanarak bağımlılık yapan maddeleri şiddetlerine göre sınıflandırmak ve bunu yaparken bazı bağımlılık tiplerini diğerlerinden daha tehlikesiz göstermek sadece yeni bağımlılar oluşumunu teşvik edebilecek hatalı bir yaklaşımdır. Sonuç olarak, madde bağımlılığı ciddi bir beyin hastalığıdır.

Bir kişide herhangi bir maddeye bağımlılık geliştiğinde bunu oluşturan maddenin türü ile tedavinin kolaylığı arasında her zaman doğrudan bir ilişki söz konusu değildir. Burada dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, bağımlılığın oluşma sürecinin nörobiyolojik, genetik, çevresel ve sosyokültürel birçok etkenle ilişkili karmaşık bir durum olmasıdır. Kişilerde bağımlılığa yatkınlığı belirleyen moleküler etki düzenekleri de henüz çok net olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu durumda, bağımlılık yaptığı bilimsel olarak kanıtlanmış herhangi bir maddeyi deneyen bir kişi aynı zamanda önemli bir riski de göze almaktadır.² Bu noktada çeşitli bağımlılık yapan madde tiplerini ele alarak madde bağımlılığının değişik tiplerini değerlendirmek yerine, madde bağımlılığını bir bütün olarak ele alıp değerlendirmek daha doğru ve bilimsel bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım hem madde bağımlılığını daha kolay anlamamıza hem de madde bağımlılığı ile mücadelede daha fazla katkı sağlayacaktır.

Bağımlılık Yapan Maddelerin Sınıflandırılması

Bağımlılık yapan maddeleri yaptıkları bağımlılık tiplerine göre sınıflandırmak doğru olmadığı gibi farmakolojik etki özelliklerinden yola çıkarak belli alt sınıflarda değerlendirmek de güçtür. Amerika Birleşik Devletleri'nde hükümetin listelediği kontrollü ilaçlar "opidler", "stimülanlar", "sedatif hipnotikler" ve "diğer ilaçlar" alt başlıkları altında değerlendirilmektedir.³ Bu liste kuşkusuz ilaçları içermektedir. İlaçlar üzerinden bir değerlendirmeye gidildiğinde nikotin ve etanol gibi başka bağımlılık yapan maddeler liste dışı kalabilmektedir. Ya da kullanılış yollarına göre bir değerlendirmeye gidildiğinde inhalasyon yolu ile kötüye kullanılan uçucu solventler alt başlığına yaygın olarak inhalasyon yolu ile kullanılan kokainin eklenip eklenmemesi önemli bir tartışma konusudur. Bu nedenle bağımlılık yapan maddeleri ilaçlarda olduğu gibi, kimyasal yapılarına, etki mekanizmalarına, kullanılış yollarına veya farmakolojik başka özelliklerine göre belli alt gruplarda değerlendirmek yerine sınıflandırmanın kapsamını geniş tutarak, farmakolojik etkilerine göre aynı başlık altında değerlendirilebilenlerin yanı sıra bu alt başlıklara çeşitli farklı özellikleri nedeniyle giremeyen tüm bilinen bağımlılık yapan

maddeleri ayrı ayrı listelemek daha doğru bir sınıflandırmaya yardımcı olur (Tablo 2). Böyle bir sınıflandırma belki farmakolog veya kimyager gözlüğü ile konuya yaklaşanlar bakımından çok gerçekçi veya bilimsel görünmüyor olabilir; ancak tüm bağımlılık yapan maddeleri ve grupları bir araya toplama, konu hakkında bilgi sahibi olmak isteyen ve bağımlılık alanında profesyonel araştırmacı olmayanların konuya daha kolay adapte olabilmeleri ve kafalarının karışmaması bakımından daha yararlı olacaktır. Bu sınıflandırmanın bir eksiği belki "diğer" başlığı altında değerlendirilen maddelerin bazılarının farmakolojik veya kimyasal özellikler bakımından listedeki başka gruplarla benzerlikler göstermesi olabilir. Ancak, bunun fazla bir önemi yoktur. Önemli olan ilk bakışta bağımlılık yapan maddelerin tümünün bir listede görülebilmesi ve değerlendirilebilmesidir. "Diğer" başlığı altında yer alanlar genellikle bağımlılık yapma potansiyeli üzerinde halen bilimsel tartışmaların sürdüğü veya alanda diğerlerine göre daha az kullanılan veya tercih edilen maddelerdir.

Tablo 2- Bağımlılık Yapan Maddeler

Alkol (Etil Alkol)
Barbitüratlar
Benzodiazepinler
Nikotin içeren tütün ürünleri
Kafein ve metilksantinler
Psikomotor stimülanlar
Kokain, amfetaminler*, kationin (Khat)**
Opioidler
Opium, heroin, morfin, kodein, meperidin, fentanil, levorfanol, pentazosin, tramaol, metadon, l-alfaasetilmethadol (LAAM)
Kannabis ve türevleri
Esrar
Halüsinojenler
Liserjik asit dietil esteri (LSD), psilosibin, liserjik asid amid, dimetiltriptamin, harmin ve harmalin, ibogain, meskalin
Uçucu solventler (inhalanlar)
Toluen, ksilen, benzen, trikloretilen
Diğer
Fensiklidin, ketamin, antikolinerjikler (biperiden), dronabinol

* Amfetaminler alt başlığına ekstazi dahildir.

** Yemen'de yetişen ve yaprakları çiğnenmek suretiyle kötüye kullanılan bir bitki

Bazı Bağımlılık Yapan Maddelerin Farmakolojik Özellikleri

Aşağıda Tablo 2’de yer alan bazı bağımlılık yapan maddelerden kısaca söz edilmiştir.¹⁻⁴⁻⁵

Opiooidler

Morfin, heroin (diasetilmorfin) ve diğer opiooid ilaçların kötüye kullanımı çabuk gelişen bir bağımlılığa neden olur. Morfin bağımlılığının özellikleri şunlardır: Genellikle aşerme derecesinde ilaç özlemi ve dolayısıyla güçlü psikik bağımlılık vardır. Maddeyi bıraktıktan sonra yeniden başlama oranı (relaps=nüks) yüksektir. Fiziksel bağımlılık çabuk başlar, bununla birlikte tolerans gelişir. Kullanma süresi arttıkça gerek fiziksel bağımlılığın derecesi ve gerekse toleransın derecesi paralel olarak artar. 7–10 gün devamlı opiooid uygulanması, ilaç kesildiğinde, hafif fakat farkedilebilir yoksunluk belirtilerine neden olur. İnsanda tek bir terapötik dozda verilen morfinden 6–8 saat sonra verilen morfin antagonisti nalokson’un hafif de olsa yoksunluk belirtilerini tetiklemesine dayanarak morfinin ilk dozundan itibaren fiziksel bağımlılığın başladığı ileri sürülmüştür. Madde temini sorunu olmaksızın uzun süre, düzenli kullanan bağımlılarda günlük doz, normal günlük dozun yaklaşık 125 katına kadar çıkabilir. Opiooidlerin öfori yapıcı (keyif verici) etkisine, sedatif etkisine ve Santral Sinir Sistemi üzerindeki diğer etkilerinin çoğuna karşı tolerans geliştiği halde, az sayıda bazı etkilerine (miyozis ve konstipasyon gibi) tolerans gelişmez.

Morfin ve heroin gibi güçlü opiooidleri kullananlarda daha belirgin olmak üzere, ilacın kesilmesi son dozdan 8–10 saat sonra başlayan akut yoksunluk sendromuna neden olur. Akut dönemden sonra, hipotansiyon, bradikardi, hipotermi, midriyazis ve solunum merkezinin karbon dioksit karşı duyarlılığının azalması gibi nisbeten hafif belirtilerin eşlik ettiği kronik yoksunluk dönemi gelir ve bu dönem 26–30 hafta kadar sürer. Bağımlı olduğu maddeyi veya onun yerini tutabilen bir diğerini temin

edebildiği sürece, kişinin günlük yaşantısını, çalışmasını ve çevre ile olan ilişkilerini normal düzeyde sürdürebilmesi mümkündür. Ancak maddenin düzenli temini çoğu zaman mümkün olmadığından, bağımlılar önemli kişisel ve sosyal sorunlar yaratırlar. Ayrıca heroin gibi sıklıkla intravenöz uygulanan opiooid ilaçları kullananlarda aşırı dozun verilmesi ve aseptik olmayan enjeksiyon yapılması, akut zehirlenme ve sistemik infeksiyon sonucu ölüme neden olabilir.

Çeşitli opiooid ilaçların bağımlılık yapma potansiyelleri farklı derecelerdedir. Güçlü öfori yapıcı etkisi olan heroin en yüksek bağımlılık yapma potansiyeli gösteren maddedir ve ilaç olarak kullanılması pek çok ülkede yasaklanmıştır. Buna karşılık, bazı opiooidler, örneğin öksürük ilacı olarak kullanılan kodein (metilmorfin) ile benzomorfan türevi sentetik opiooidler bağımlılık potansiyeli nisbeten düşük olan ilaçlardır. Bağımlılar heroini suda çözüp intravenöz enjeksiyon ile veya sigara içine katıp ya da tütününü heroin solüsyonu ile ıslatıp kuruttuktan sonra inhalasyon suretiyle ya da toz heroini buruna enfiye şeklinde çekerek kullanırlar. Morfin ve heroin, karaciğerde ilk-geçiş eliminasyonları fazla olduğu için bağımlılar tarafından ağızdan genellikle kullanılmaz; ancak bağımlılar afyonu ağızdan kullanabilirler. İlacın intravenöz verilmesi beyindeki konsantrasyonu, hızlı olarak yüksek bir düzeye çıkardığından, diğer yollarla verilise göre aşırı bir öfori (“rush”, zevkten çatlama) yapar.

Alkol

Alkoller kimyasal olarak alifatik hidroksil grupları içeren bileşiklerdir. İçki yapımında kullanılan etil alkol kafein ve tütünden sonra dünyada en yaygın kötüye kullanılan psikostimülandır. Etil Alkol (etanol)’ün, cilt antiseptiği şeklinde kullanılması dışında, ilaç olarak fazla bir önemi yoktur. Ancak alkollü içkiler şeklinde alınması nedeniyle, bazı kişilerin ilaçtan da sık kullandıkları bir maddeyi oluşturur. Ayrıca, alkolizm diye de adlandırılan alkol bağımlılığı,

kişi üzerindeki ve çevresindeki komplikasyonları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tıbbi önemi olan diğer alifatik alkoller metanol ve etilenglikol'dür. Ancak bunların keyif verici etkisi yanında, belirgin akut toksik etkileri de vardır ve toksikoloji yönünden önemlidirler.⁶

Alkol vücutta bütün sıvı kompartmanlarına kolayca geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Vücut boşluklarındaki sıvılarda (Beyin omurilik sıvısı ve aköz hüner gibi) alkol konsantrasyonu kandakine yaklaşık olarak eşittir. Plasentadan fetal dolaşıma kolayca geçer. Fetus kanındaki konsantrasyonu gebe kanındakine eşittir. Alkol yağ dokusunda toplanmaz; yağ/su partiyon oranı 1/30 kadardır. Kadınlarda, vücut yağ oranı daha fazla olduğu için, etil alkolün sanal dağılım hacmi erkeklerdekiden biraz daha azdır. Bu ve diğer bir nedenle aynı miktar alkol alan aynı vücut ağırlığındaki bireylerde kan alkol düzeyi; kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek olur. Ayrıca kadınların vücut ağırlığı genelde erkeklerinkinden daha az olduğundan bu da aynı miktar alkol alan kadın ve erkek arasındaki konsantrasyon farkında rol oynar.

Etil alkol alındığı miktara ve kandaki konsantrasyonuna bağlı olarak santral sinir sisteminde öforiden koma ve ölüme kadar değişen etkilere neden olur (Tablo 3).

Alkol bağımlılığı, diğer bazı ilaç bağımlılığı durumlarında olduğu gibi kendini psikotik belirtilerle gösterir. Alkole fiziksel bağımlılık

gelişmesi genellikle geç olarak ve belirgin derecede tolerans geliştikten sonra olur. Diğer bağımlılık tiplerinden farklı olarak alkol bağımlılığında karaciğer, beyin, myokard ve çizgili kaslarda bozukluklar da gelişir. Bu nedenle alkol bağımlılığı aynı zamanda kronik alkol zehirlenmesidir; alkol bağımlılığı alkolizm diye de adlandırılır. Alkolizm, çeşitli ölkelerde ilaç bağımlılığı ile ilgili en önemli sosyal sorunu oluşturan bağımlılık türüdür.

Alkol bağımlılığı gelişmesinde emosyonel instabilite, kişilik bozuklukları ve sosyoköltürel faktörler rol oynar. Alkol bağımlılığına predispozisyonda herediter faktör de önemlidir. Seksen yılı aşkın bir süredir yapılan yüzden fazla inceleme alkoliklerin ana-babalarında, kardeşlerinde veya çocuklarında alkolizmin, genel nüfus içindekinden 3-5 kez daha sık olduğunu göstermiştir. Alkolizme predispozisyon non-Mendeliyen kalıtım kalıbı gösterir. Evlat edinilmiş kişilerde gelişen alkol bağımlılığının onların yanlarında yetişkinleri (adoptif) ana-babanın durumu ile mi yoksa gerçek (biyolojik) ana-babanın durumu ile mi korrelasyon gösterdiği Danimarka, İsveç ve Iowa'da incelenmiş ve çocuklarda ileride gelişen alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığının biyolojik ana-babalarının alkolik olması ile yakın ilişki gösterdiği saptanmıştır. Buna dayanarak alkol bağımlılığının oluşmasında genetik yapının, sosyoköltürel faktörlerden daha önemli olabileceği ileri sürölmüştür.

Tablo 3- Kandaki alkol konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan santral etkiler

Kandaki konsantrasyon (mg/100 ml)	Etkiler
50 - 80*	Öfori, hafif motor bozukluklar, zihinsel etkinlikte azalma
80 - 100	Nistagmus, beceri isteyen işlerin yapılmasında aksama, araba sürme yeteneğinin bozulması, EEG'de alfa dalgalarının aktivasyonu.
100 - 200	Emosyonel düzensizlik, motor koordinasyonun ileri derecede bozulması (ataksi, yalpalama), EEG'de alfa dalgaların frekansının azalması, daha sonra yavaş dalga periyodlarının belirlenmesi.
200 - 300	Konfüzyon, geveleyerek konuşma, amnezi.
300 - 400	Stupor ve koma
500 - <	Kesinlikle Ölüm

*80 mg/100 ml, yaklaşık olarak, 60 ml rakı veya viski veya iki şişe (1000 ml) bira içtikten sonra oluşan konsantrasyonu temsil eder.

Alkoliklerde; alkolle ilgili semptomlar, kalıtım kalıbı ve kişilik yapısı bakımından iki alt-grup ayırt edilmiştir.⁷ Bunlar tip 1 ve tip 2 alkolizm diye adlandırılmıştır; ancak bütün alkoliklerin bu iki gruptan birine girdiği anlaşılmamıştır. Bu iki tip uç (ekstrem) alt-grupları temsil ederler ve alkoliklerin geri kalan büyük kısmı bu iki uç arasında yer alırlar. Tip 1 bağımlılık, genellikle 25 yaştan sonra başlar. Kişide devamlı alkol arama (alkolden uzak-duramama) davranışı vardır; alkolik olmaktan suçluluk ve korku duymalarına rağmen içerler; antisosyal değildirler, olaya ve şiddete genellikle neden olmazlar. Kişilik yapıları, “pasif bağımlı” kişilik yapısına uyar (başkalarına duygusal olarak bağımlı, yardım-edici, sempatik, kötümser, düzenli, ayrıntılara dikkat eden, sebatlı ve maceradan hoşlanmayan kimselerdir). Tip 2 alkol bağımlılığı daha çok gençlerde görülür ve genellikle 25 yaştan önce başlar; bu tür bağımlılar alkolden uzun süre uzak durabilirler fakat bir kez başladılar mı aşırı miktarda alırlar, alkol almayı kesemezler ve kadahi kaldıramaz duruma gelene kadar içerler (kontrolü-yitirme davranışı). Alkole olan psişik bağımlılıkları, ilk tipin aksine belirgin değildir. İçme krizi esnasında olaya ve şiddete sıklıkla neden olurlar. Alkol kullandıkları için suçluluk veya korku duymazlar. Antisosyal kişilik yapısına sahiptirler; bu yapıdaki kimseler, tip 1’deki “pasif-bağımlı” kişilik yapısı için sayılan niteliklerin tersine sahiptirler; atak (impulsif), düzensiz, çevreye önem vermeyen, soğuk, pervasız, sebatsız ve macera-sever kişilerdir. Tip 2 alkolizmde, genetik predispozisyon, tip 1’dekenden daha belirgindir ve tip 2 hemen hemen yalnız erkeklerde görülür.

Kronik alkol kullananlarla (akşamcılarla), alkolikleri ayırt ettiren başlıca kriterler şunlardır:

- a)** Alkolik alkolü kontrolsüz bir şekilde mutad yer, zaman ve vesileler dışında da kullanır.
- b)** Kronik alkol kullanan aldığı alkolün günlük uğraşlarını etkilemesinden çekinecek kadar bilinçlidir; alkolik ise günlük uğraşlarının alkol alımını etkilemesinden çekinecek kadar bilinçsizdir.

c) Alkolikte alkolü içki sağlama bir takıntı halindedir ve alkolsüz kalma dayanılmaz bir korku derecesindedir.

d) Alkolik, alkolün sağlığını, çevresi ile ilişkilerini, çalışma yaşamını, ailesine karşı görevlerini ve ekonomik durumunu bozduğuna umursamayacak kadar tutkunluk içindedir; bunları bilmesine karşın içer.

Alkolik aşağıdaki dört nedenden dolayı tıbbi sorun oluşturur:

- a)** Kronik toksik belirtiler.
- b)** Akut alkol intoksikasyonu.
- c)** Alkol yoksunluğu sendromu, (sadece içki bulamama sonucu değil, fakat hastaneye yatma ve benzeri elverişsiz durumlarda alkol alamama sonucu da olur).
- d)** Alkol etkisi altında kaza yapma (trafik kazaları gibi) ve kazaya maruz kalma riskinin artması.

Barbitüratlar ve Benzodiazepinler:

Barbitüratlar ve diğer hipnosedatif ilaçların (örneğin benzodiazepinler, meprobamat ve kloral gibi) kullanılması sonucu meydana gelir. Barbitüratlardan bağımlılık yapma potansiyeli yüksek olanlar kısa ve orta etki süreli olanlardır (pentobarbital ve sekobarbital gibi); uzun etki süreli olanların (fenobarbital gibi) bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Benzodiazepinlerin de kısa etkili olanları, uzun etkili olanlarına göre genellikle daha yüksek bağımlılık yapma potansiyeline sahiptirler. Bütün bu ilaçların öfori yapıcı ve sedatif etkilerine karşı tolerans oluştuğu halde, diğer santral etkilerine karşı oluşmaz; bu nedenle, alkol bağımlılığında olduğu gibi, kişide bilinç bulanıklığı, motor inkoordinasyon, usa vurma bozukluğu ve diğer mental bozukluklar mevcuttur. Bu durum, kişinin görevini yapmasını, çevreye uyumunu ve yükümlülüklerini yerine getirmesini engeller. Solunum merkezini deprese edici etkiye karşı da tolerans gelişmez; bu ilaçlar aşırı dozda kullanıldıklarında veya fazla miktarda

alkolle birlikte alındıklarında solunumu durdurarak öldürürler. Barbitürat toleransı alkole olan toleranstan daha fazla, fakat morfine olan toleranstan daha az derecededir. Bağımlı, barbitüratin mutad dozunun en fazla 10–15 katına dayanabilir. Tolerans tam değildir. Diğer hipnosedatif ilaçlara alkole, ve genel anezteziklere karşı çapraz tolerans vardır.

Benzodiazepinler, barbitüratlara ve diğer hipnosedatif ilaçlara göre, günümüzde daha sık kullanılan ilaçlardır. Bunların çeşitli üyelerinin (diazepam, klordiazepoksid, klonazepam, nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, oksazepam, bromazepam vd.) bağımlılık oluşturduğu saptanmıştır. Bunlardan bağımlılık oluşturma yönünden en fazla incelenen, aynı zamanda en fazla kullanılan benzodiazepin olan diazepamdır. Deney hayvanlarında ve insanlarda yapılan incelemeler, diazepamın pozitif pekiştiri yapma gücünün pentobarbital, sekobarbital, amobarbital, alkol ve kokaininkinden daha düşük olduğunu göstermiştir. Bazı incelemelerde diazepamın anksiyeteli deneklere plasebodan daha fazla zevk vermediği ve ona tercih edilmediği bulunmuştur. Öte yandan, flunitrazepam keyif artırıcı etkinliği yüksek olan ve kötüye kullanılma potansiyeli fazla olan bir benzodiazepindir. Uzun süre günde 60–120 mg gibi yüksek dozlarda diazepam kullananlarda belirgin bir fiziksel bağımlılık meydana geldiği görülmüştür.

Tütün ve nikotin:

Sigara tarzında veya başka şekillerde tütün dumanının inhalasyonu zamanla bağımlılık oluşturur. Tütün bağımlılığında en önemli etken nikotindir. Nikotin Santral Sinir Sistemi'nde nöronların nikotinik nitelikteki kolinerjik reseptörlerini uyarmak suretiyle etkilerini oluşturur. Bu tip reseptörlerin sıçan beyinde yaygın olarak bulunduğu radyoimmünoassey yöntemi ile gösterilmiştir. Tütün dumanı içinde alınan nikotinin en belirgin etkisi psikostimülasyondur. EEG'de uyancı artırır, omurilikte Rensaw inhibisyonunu artırarak çizgili kasları gevşetir. Nikotin etkisi altında salıverilen β -endorfinin

tütün tipi bağımlılığa katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Tütün içenlerde nikotin bazı etkilerine (bulantı, kusma ve başdönmesi gibi) tolerans gelişir. Bağımlılık oluşumu nisbeten geç olur ve günlük sigara tüketimi ile paralellik gösterir. Her sigara içen tütün bağımlısı değildir. Sık bir şekilde, elverişli olmayan durumlarda bile içmek, sağlığını bozduğunu gördüğü ve bildiği halde içmekte devam etmek ve sabahleyin yataktan kalktığında ilk iş olarak sigaraya sarılmak gibi belirtiler bağımlılığı yansıtır.

Kokain:

Kokain bir alkaloiddir ve Güney Amerika'da And dağlarında yetişen Erytroxylon Coca bitkisinin yapraklarından elde edilir. Kokain psikostimülan özellikte bir maddedir. Öfori yapar, efora, yorgunluğa, soğuğa, açlığa ve uykusuzluğa karşı dayanıklılığı artırır. Kokainin bu etkilerinin şiddeti ve bağımlılık oluşturma potansiyeli verilmiş yoluna göre değişkenlik sergiler. Tuz şeklindeki kokain enfiye şeklinde intranasal yoldan alındığında veya Koka yaprakları çiğnendiğinde etkiler daha hafif ve bağımlılık oluşturma potansiyeli daha düşüktür. Tuz şeklindeki kokain solüsyonunun intravenöz yoldan injekte edilmesi "zevkten çatlama" (rush) düzeyinde öfori oluşturur. Bu şekilde kokain kullananlarda keyiflenmenin seksüel orgazm düzeyinde gerçekleştiği gözlenmiştir. Sigara içinde veya toz maddeyi ısıtarak buharının inhale edilmesi şeklinde alınan kokain de intravenöz yoldan alınan kadar kısa sürede ortaya çıkan şiddetli öforiye neden olur.

Kokain bu etkilerini santral sinir sisteminde dopaminerjik etkinliği artırarak oluşturur. Glutamaterjik sistemin ve özellikle NMDA reseptörlerinin de kokainin lokomotor stimülan etkilerinin oluşmasında katkısı olduğuna işaret eden deneysel veriler mevcuttur. İntravenöz yoldan veya inhalasyon yoluyla alınan kokainin bağımlılık yapma potansiyeli diğer yollara göre daha yüksektir. İntranasal olarak alınan kokain geç ortaya çıkan ve yaklaşık 1 saat civarında en yüksek düzeye ulaşan şiddetli bir keyif artışına (high) neden olur. Baz kokain kullananlarda

bağımlılık çok daha çabuk ve güçlü bir şekilde gelişir. Tuz kokain ısıtıldığında parçalandığı için inhalasyon yolu ile kullanımı uygun değildir.

Kokain karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğrar. Bu nedenle oral yoldan alındığında biyoyararlanımı son derece düşüktür ve etkisizdir.

Amfetamin ve Türevleri:

Amfetaminler (D-amfetamin, metilamfetamin, metilfenidat, fenmetrazin, fendimetrazin, amfepramon, fenetilin vb.) santral sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri indirekt biçimde etkileyerek öfori yapan, uykusuzluğa, yorgunluk ve açlığa karşı dayanıklılığı artıran ve iştahı azaltan psikostimülan ilaçlardır. Bağımlılar ilacı ağızdan ve bazen i.v. enjeksiyon suretiyle kullanılırlar. Amfetaminler ve kokain, psikostimülan etkilerini, beyinde dopaminerjik mezolimbik ve mezokortikal yolların hedef nöronlar üzerindeki etkinliğini artırarak yapmaları, davranışsal etkilerinin kalitatif yönden hemen hemen aynı olması ve yaptıkları bağımlılığın ortak özellikler göstermesi bakımlarından birbirine benzerler. Nasıl bazı kaynaklarda alkol ve babetürat tipi bağımlılık tek bir tip olarak kabul ediliyorsa, kokain ve amfetamin tipi bağımlılık da psikostimülan madde bağımlılığı adı altında aynı şekilde birleştirilebilir. İleride değinilen Khat bağımlılığı da bu başlık altına sokulabilir. Kokain ile amfetaminler arasındaki önemli bir fark, vücutta yıkım hızları ve stimülan etkilerinin devam süresi bakımındandır; yapıcı birbirine benzemezler. Amfetamin'in yarılanma ömrü ve yaptığı öforinin devam süresi 4–8 kez daha uzundur. Dopaminerjik sinaplarda dopaminerjik aşırımı güçlendirmelerinin mekanizması da farklıdır. Şöyle ki, kokain esas olarak, presinaptik dopaminerjik uçta dopamin geri-alımı (re-uptake) yapan membran transporter'ini (taşıyıcı) selektif olarak inhibe eder. Amfetaminler ise esas olarak, sinir ucundan dopamin salıverilmesini artırır ve ayrıca, salıverilen dopamin ile transporter'e karşı yarışmaya girerek onun geri alımını farklı bir şekilde ve daha az inhibe ederler.

Amfetaminlerin ağızdan veya enjeksiyonla normal dozda alınması, başlangıçtaki haftalar veya aylar zarfında çeşitli etkenlerin verdiği zevki artırır ve huzur duygusu verir. Anksiyeteyi ve sosyal inhibisyonları azaltır, enerjiyi, dikkati, kendine güveni, seksüaliteyi ve kişiler arası etkileşimin yarattığı heyecanları artırır. Seksüel orgazmı geciktirir ve şiddetlendirebilir; ancak kronik amfetamin kullanılması zamanla libidoyu ve seksüel parformansı tam olarak inhibe eder. Uykusuzluk yapar ve iştahı azaltır. Kişiye büyüklük duygusu verir; onu agresif yapabilir. Amfetaminler başlangıçta genellikle ağızdan kötüye kullanılırlar. Daha sonra bazı kimseler intravenöz yoldan kötüye kullanmaya başlayabilirler. İntravenöz verilmesi şiddetli öfori yapar; bu şekilde verilen amfetaminlerin pekiştirici etkisi ve toksisitesi oral verilmeye göre daha fazladır. Sürekli ve sık kullanılırsa aylar süren başlangıç dönemini psikoz belirtilerinin ağır bastığı ikinci dönem izler.

Metilfenidat bağımlılık yapar mı?

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DHEB) geçtiğimiz yüzyılın son döneminde nöropsikiyatrik hastalıklar arasında giderek önemi artan, sıklıkla okul çağı çocuklarında görülen ve özellikle akademik başarısızlıkla karakterize bir hastalıktır. Hastalığın tedavisi amacıyla en sık kullanılan ve tedavide en anlamlı başarı elde edildiği düşünülen ilaç ise bir amfetamin türevi olan metilfenidattır. 1990-1993 yılları arasında DHEB tanısı alan çocuk sayısı 1.6 milyondan 4.2 milyona çıkarken bunlardan %90'ının tedavisinde metilfenidat tercih edilmiştir.⁸ 1996 yılında metilfenidat 10 milyondan fazla reçetelenmiştir. Bu durumun DHEB'deki artışın yanı sıra DHEB tedavisinde metilfenidatın başarısı ile ilişkili olup olmadığı ise tartışmalıdır.⁹ Bazı bilim insanlarına göre DEHB mutlaka ilaçla tedavi edilmesi gereken tedavi edilmediği takdirde akademik başarısızlığın kaçınılmaz olduğu, tedavi edilmeyen çocuklarda ileride madde bağımlılığı başta olmak üzere çeşitli kişilik bozukluklarına ve suç işleme potansiyellerinde artışa neden olabilecek ciddi

bir hastalıktır. Buna karşın aksi durumu savunanlar da az değildir. Karşı görüş DEHB'nun fazla abartılan suni bir hastalık olduğunu, teşhis amaçlı kullanılan testlerin ve yöntemlerin yetersiz olduğunu, bir çok kişinin gereksiz yere bu teşhisi aldığı ve gereksiz yere ilaç kullandığını, böyle bir hastalık olsa bile bunun ilaçsız yöntemlerle de tedavi edilebileceğini ve asıl metilfenidatın kullanılmasının bağımlılık riskini artırdığını savunmaktadır.¹⁰ Nitekim, metilfenidat kokain gibi dopamin taşıyıcı sistemi bloke ederek dopaminerjik etkinliği artırır ve deney hayvanlarında kendine-verme (self-administration) özelliği vardır.^{11,12} Diğer psikostimülanlar gibi heroinle birlikte kötüye kullanımı da vardır.¹³

Farmakolojik açıdan bakıldığında ve düz mantıkla değerlendirildiğinde metilfenidat amfetamin türevi bir psikostimülandır ve kullananlarda bağımlılık yapma riski vardır. Gerçi metilfenidatın normal insanların aksine DEHB olanlarda bağımlılık yapmadığı gibi yaygın ve kabul gören bir düşünce olmakla beraber bunun bilimsel bir temele oturtulması şimdilik güçtür. Kesin konuşabilmek için yayınlanmış ve yeterli sayıda denek içeren kontrollü çalışmaların sonuçlarına gereksinim duyulmaktadır. Toplumda DEHB bozukluğunun neden bu kadar artan bir trend izlediği, eskiden de bu kadar yaygın olup olmadığı, yaygınlaşmasının nedeni bugüne özgü ise hangi koşulların buna zemin hazırladığı, teşhis amaçlı testlerin ne kadar sağlıklı olduğu ve mevcut eğitim sisteminin hastalığa katkısı gibi durumların sadece psikiyatrik değil, psikolojik, sosyolojik, sosyo-ekonomik ve felsefi yönlerden de ciddi bir şekilde sorgulanmasına gereksinim vardır.¹⁴

Halüsinojenler:

LSD ve benzerleri psikoza taklit eden bazı etkiler oluşturduğundan bu grup maddelere psikotomimetik maddeler adı da verilir. LSD ergot alkaloidlerinden elde edilen liserjik asidin di-etilamid türevi olan yarı-sentetik bir maddedir.

100 µg ve üzeri dozlarda oral yoldan alındığında halüsinasyonlar, zaman algılama yeteneğinde bozulma, görme bozukluğu, düşünme güçlüğü ve yüksek dozlarda akut panik reaksiyonu gibi psikişik ve sempatik hiperaktivite belirtileri ile karakterize bir psikotik sendrom oluşturur.

Meskalin, fensiklidin ve skopolamin, benztropin, triheksifenidril ve biperiden gibi antikolinerjik etkili ilaçlar da halüsinojen benzeri özellikleri sergileyen doza ve kullanım süresine bağımlı olarak değişik şiddette bağımlılık oluşturabilirler. Bunlardan en fazla kötüye kullanılan madde fensiklidindir. Fensiklidin belli bir süre kullanıldığında LSD'den daha şiddetli bir düşünce bozukluğuna ve şizofreni benzeri psikotik bir tabloya neden olur.

Doğu ve batı bloku arasında soğuk savaşın giderek şiddetlendiği 1950-1970 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde ve bazı Avrupa ülkelerinde LSD başta olmak üzere bir çok hallüsinojen madde karşı grubun sınırlarını açığa çıkarmak için "beyin yıkama" amacıyla da kullanılmıştır. Günümüzde de karşılıklı casusluk olaylarında bu tür maddelerden yararlanıldığına dair gözlemler bulunmaktadır. Bununla beraber LSD ve benzerlerinin düşünce ve duygu bozukluğuna yol açması nedeniyle onun aracılığı ile elde edilen bilgilerin doğruluğu tartışmalı olduğu gibi, bu maddelerin bu amaçla kullanılması hekimlik etiği ve bilimsel etik bakımından tartışılacak bir konudur.

Esrar:

Esrar Cannabis sativa var. indica (hint keneviri) bitkisinin çiçeklerinden ve yapraklarından elde edilir. Etkili maddesi Δ-9-tetrahidrokanabinol (THC)'dür. Esrar ve THC belirli psikotrop etkilere sahip olmakla beraber halen mevcut psikotrop ilaç gruplarından biri içinde değerlendirmek güçtür. En önemli etkileri uyuşukluk, sedasyon ve ruhsal gevşeme, öfori ve bazen önüne geçilemeyen bir gülme krizine neden olması,

alkol gibi ruhsal inhibisyonu kaldırması, zaman ve mekan algısını ve kısa süreli belleği bozması, dikkat gerektiren işlerin (otomobil kullanmak gibi) yapılmasını bozması, zihinsel konsantrasyonu zorlaştırması, rüya hali oluşturmaya ve analjezi yapmasıdır. Kalp hızını belirgin ölçüde artırır. Taşikardi nedeniyle miyokardın oksijen tüketimini de artırır. Ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı olarak baş dönmesi yapar. Konjonktiva damarlarını genişleterek yaptığı göz kızarması esrar kullananlarda sık görülür. THC'nin bu etkileri beyinde kendine özgü kanabinoid reseptörlerine bağlanarak oluşturduğu yolunda güçlü deneysel kanıtlar elde edilmiştir.

Yüksek dozda alınan THC halüsinasyonlar, delüzyonlar, paranoid düşünce ve panik reaksiyonlarla karakterize bir psikotik tabloya neden olabilir. Bununla beraber THC'nin terapötik penceresi oldukça geniştir ve aşırı doza bağlı ölüm çok nadir görülen bir durumdur.

THC lipofilik bir maddedir ve karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilir. Bu nedenle ağız yolundan alınan THC'nin biyoyararlanımı %4-12 arasında değişmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü 30 saat kadardır ve yağ dokusunda birikme özelliğine sahiptir. Karaciğerde aktif metaboliti olan 11-hidroksi-THC'ye ve bazı inaktif metabolitlere dönüşür. Metabolitleri idrarla ve kısmen safra ile atılır.

Esrar ağız yolundan veya sigara içinde inhalasyon yoluyla alınır. Ağız yolundan alındığında etkisi 3-4 saatte belirgin hale gelirken, inhalasyon yoluyla etkisi hemen başlar.

Uçucu solventler:

Eter ve kloroform gibi genel anestezikler, benzol, benzin, yapıştırıcıların içinde bulunan toluen ve boyacılıkta kullanılan tiner (% 90 oranında toluen içerir) uçucu solventler olarak kötüye kullanılan belli başlı maddelerdir. Bunların bilinç kaybına yol açmayacak ölçüde inhale edilmesi alkol etkilerine benzeyen bir

öfori ve gevşemeye neden olur. Bu maddelerin tümü toksik bileşiklerdir. Bu tip bağımlılarda ölüm vakalarına çok sık rastlanır. Ölüm nedeni çoğunlukla solunum depresyonu ve ventriküler aritmilerdir.

Khat:

Khat, Yemen ve Doğu Afrika'nın yüksek bölgelerinde yetiştirilen Catha odulis bitkisine verilen yöresel addır. Bu bitkinin uç kısmındaki körpe yapraklar çiğnenmek suretiyle kötüye kullanılır. Taze yaprak halindeki khatın etkili maddesi "katinon" adlı bileşiktir. Katinon amfetamin benzeri etkiler oluşturur.

Kafein ve metilksantinler:

Her ne kadar Dünya Sağlık Örgütü'nün listelediği bağımlılık tipleri arasında yer almasa da, kafein tütün ve alkolün yanı sıra en fazla kullanılan yasal bir bağımlılık yapıcı maddedir. İlk kez 1820 yılında Alman kimyager Ferdinand Runge tarafından kahveden izole edilmiştir. Teobromin ve teofilin gibi diğer metilksantinlerin sentezi daha sonraki yıllarda gerçekleşmiştir. Kafein ve diğer metilksantinler kahve, çay, çikolata ve kola gibi içeceklerde bulunur ve bunların aşırı tüketimleri ile karakterize bağımlılık olguları bildirilmiştir. Kafein bağımlılığı özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olmakla beraber sigara ve alkol bağımlılığına göre görülme sıklığı daha düşüktür. Kafein de diğer bağımlılık yapıcı maddelerde olduğu gibi keyif verici, konsantrasyonu artırıcı ve öforizan etkileri nedeni ile kullanılır. Akut etkileri kokain ve amfetamin türevi stimülanlara göre görece daha düşük olmakla beraber doza bağımlılık gösterir. Kafein yüksek dozlarında emniyet aralığı geniş bir madde değildir ve doz aşımına bağlı kafeinden ölüm vakaları bildirilmiştir.¹⁵ İnsanlardaki öldürücü dozu 3-8 g arasında değişir. Bu 30-60 fincan kahveye karşılık gelen bir dozdur.¹⁶

Bağımlılık yapan maddelerin ortak özellikleri

Bağımlılık yapan maddelerin kimyasal yapısının, görünümünün, yetiştirildiği bölgelerin,

üretim, kullanış ve yakalanış biçimlerinin, yakalanan miktarlarının ve halk arasındaki argo isimlerinin doğrudan bağımlılığa neden olmaları ile ilişkisi yoktur. Dolayısı ile bunların iyi bilinmesinin veya eğitim amaçlı toplantılarda konu edilmesinin madde bağımlılığı ile mücadelede doğru bir bilinç yaratma konusundaki katkısı sınırlıdır. Bazen bu bilgilerin verilmesi gençler arasında kullanıma yönelik merakı artırıcı veya bunları pazarlayarak para kazanmayı düşünen kişilere de yol gösterici olabilir.

Aşağıdaki ortak özellikler maddelerin doğrudan bağımlılık yapması ile ilişkilidir ve herkes tarafından iyi bilinmelidir:²⁻⁴

1. Keyif vericilik:

Yeme içme davranışı gibi yaşamsal ihtiyaçların giderilmesine yönelik davranışlar ve türlerin devamını sağlayan seksüel faaliyetlerde olduğu gibi, bağımlılık yapan maddeler de keyif verici özelliğe sahiptir. Keyif vericilik, maddenin kendini tercih ettirici, koşullandırıcı ve pozitif pekiştiri yapıcı etkilerine en önemli katkıyı sağlar. Maddelerin keyif verici özellikleri “ödüllendirme” (rewarding) kavramı ile de ifade edilebilir.

Buradaki keyif vericilik yararlı ve keyif veren hobilerle elde edilen keyiften farklı merkezler tarafından idare edilen ve çok daha farklı bir keyif değildir. Taraftarı olduğunuz bir futbol takımının farklı bir galibiyeti, yeteneklerinizin ödüllendirilmesi ve çok sevdiğiniz bir dostunuzla veya arkadaş grubunuzla hoşlandığınız bir faaliyeti birlikte yapmak gibi sıradan günlük olaylarda da beynin aynı merkezi uyarılır. Morfin ve kokain gibi ilk denemede abartılı keyif veren maddelerin bu keyif verici etkilerine de hızla tolerans gelişirken, sanat ve spor gibi yararlı hobilerle elde edilen keyife tolerans gelişmesi söz konusu değildir. Çok basit bir yaklaşım ile Şekil 1’de görülen iki farklı aktiviteyi izleyen iki takımın taraftarlarında belki de bağımlılık yapıcı maddelerden daha şiddetli bir keyif hissi duyumsanmış olmalıdır. Bu özel sayının bir sonraki makalesinde üzerinde durulacağı gibi beyinde bir tane keyif ve

motivasyon merkezi vardır ve keyif alınan tüm durumlarda başka bir merkezin uyarılması söz konusu olamaz. Rus bilimciler keyif merkezini tahrip ederek bağımlılığı tedaviye etmeye çalıştıklarında kişilerin bağımlı oldukları maddeleri kötüye kullanmayı bırakmalarının yanı sıra yaşamın keyif veren hiçbir aktivitesini de hissetmediklerini, sonuçta ağır ve ölümcül bir depresyona girdiklerini gözlediler.

Sonuç olarak bilinmesi gerekli en önemli nokta şudur: Bağımlılık yapan maddeler keyif vericidir. Ancak keyif verici etkilerine hızla tolerans gelişir. Aynı keyfi duymak için dozu artırma zorunluluğu vardır. Doz artışı da hızla fiziksel bağımlılık gelişimine ve yoksunluk krizine giden kısır döngüyü başlatır. Daha önemlisi, bunlarla alınan keyif başka yararlı faaliyetlerle de sağlanabilir.



Şekil 1- Üstteki aktiviteyi izleyen Fenerbahçe taraftarlarında da alttaki aktiviteyi izleyen Galatasaray taraftarlarında da bağımlılık yapan maddelerin aktive ettiği aynı sistem uyarılmıştır.

2. Madde arayışı davranışı oluşturma:

Bağımlılık yapıcı maddelerin tümünde belli bir süre kullanımdan sonra madde arayışı davranışı gelişir. Bu durum kullanılan maddeyi aşırma düzeyinde şiddetle arzulama (crawing) ve onu elde etmediği sürece kendini kötü hissetme ile karakterizedir. İlaç arayışı davranışına temel teşkil eden özlemin şiddeti ve oluşma süresi maddenin tipine, kullanılış süresine ve kullanılış yoluna bağlı olarak değişir. Böyle bir özlem etkisi altındaki kişi maddeyi elde etmek için geçerli tüm yasaları ve ahlak kurallarını çiğneyebilir ve her yola başvurabilir.

3. Tolerans gelişimi:

Bağımlılık yapıcı maddelerin çoğuna kullanım süresi içinde derecesi kullanılan maddeye göre değişen ölçüde tolerans gelişir (Tablo 4). Tolerans gelişimini derecesi morfin gibi bazı ilaçlarda normal dozun 125 misline kadar çıkabilir. Heroinin letal dozu tolerans gelişmemiş erişkinlerde 200-500 mg arasında iken bağımlılar 1800 mg heroini herhangi bir problem oluşturmaksızın tolere edebilirler.

Aynı farmakolojik gruptaki maddelerden birine karşı tolerans gelişmişse bu grubun diğer üyelerine karşı da tolerans gelişimi söz konusudur. Buna “çapraz tolerans” denir. Çapraz tolerans ilaç grupları arasında da olabilir; örneğin

alkol, barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi diğer sedatif ve hipnotiklerden birine karşı tolerans gelişmişse diğerlerine karşı da tolerans gelişimi söz konudur.

Tolerans gelişiminin nöronal sistemlerde veya sistemler arasında ve kullanılan maddeye özgü reseptörlerle ilişkili olarak santral sinir sisteminde gelişen adaptif bir cevap olması olasılığı kuvvetli olmakla beraber, halen tolerans gelişiminin etki düzeneği ayrıntılı bir şekilde açıklanamamıştır. Bağımlılık yapan maddelere karşı gelişen tolerans metabolik (dispozisyonel) veya fizyolojik tolerans olmak üzere iki farklı etki düzeneği ile oluşabilir.

Metabolik tolerans vücudun maddeyi metabolize etme yeteneği ile doğrudan ilişkilidir. Bu tip tolerans gelişiminde çok defa maddeyi metabolize eden enzim sisteminin aşırı faaliyeti sonucu alınan maddenin vücuttan atılımı hızlanmıştır. Dozun artırılması ile enzim sistemindeki aktivasyon da paralel şekilde artabilir.

Fizyolojik tolerans “hücrel tolerans” veya “farmakodinamik tolerans” olarak da isimlendirilir. Bu tip tolerans genellikle sürekli alınan bir maddenin bir veya daha fazla farmakolojik etkisini kompanse etmek için vücudun kendini ayarlaması olarak ifade edilebilir. Bu bir çeşit homeostazdır. Bir madde ilk olarak alındığında

Tablo 4- Bağımlılık tipleri ve özellikleri.^{2,4}

Bağımlılık Tipi	Fiziksel Bağımlılık	Psişik Bağımlılık	Tolerans
Morfin	++++	+++	++++
Alkol	+++	+++++*	++
Barbitürat	++++	+++++*	+++
Tütün	+++	+++	++
Amfetamin	+	+++++++*	++++
Kokain #	+	+++	0
Esrar	+	+++++	+
Halüsinojen(LSD)	0	++	+++
Uçucu Solvent	+++++*	+++++*	+++
Khat	0	++	0

0: Etki yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli, ++++: Çok şiddetli, *: Bireysel farklılık sergiler

Klasik kitaplarda kokainin fiziksel bağımlılık yapmadığı ileri sürülmekle beraber, son zamanlarda belli bir kullanım süresi sonunda ani olarak kesilmesi halinde yoksunluk sendromuna benzer bir tablo ortaya çıkardığı yolunda bazı bulgular vardır.

organizmanın bu madde tarafından etkilenen sistemlerinde bir değişiklik olur. Vücut bir yandan yeni duruma adapte olurken öte yandan homeostaz ile eski dengeyi yeniden kurmaya çalışır. Madde sürekli alındığında ise homeostatik kontrol sistemi giderek dengeyi daha çabuk ve tutarlı sağlamak için daha fazla çalışmaya başlar. Bu durum aynı dozda alınan maddenin etkilerinin giderek azalması anlamına gelir. Fizyolojik tolerans gelişiminde rol oynayan kompensasyon süreçleri bazı maddelerin bazı etkilerine karşı çok hızlı ve etkin bir şekilde harekete geçerken, başka bazı maddelerin bazı etkilerinde bu süreçlerin faaliyete geçmesi zaman alabilir. Bu, neden bazı maddelerin bazı etkilerine diğerlerine göre daha hızlı ve belirgin bir tolerans geliştiğini açıklar.¹

Tolerans gelişimi nonspesifik veya spesifik nitelikli olabilir. Nonspesifik toleransa genel tolerans adı da verilir. Bu durumda bir maddenin birden fazla etkisine tolerans gelişimi söz konusudur. Sürekli alınan maddenin etkisini kompanse etmek için vücut çeşitli fizyolojik etki düzeneklerini kullanır. Böyle bir tolerans bir fizyolojik sistemde gelişebileceği gibi tek hücre düzeyinde de gelişebilir. Örneğin, alınan madde bir postsinaptik reseptörü bloke ediyor ve bu reseptörü uyaran nörotransmitterin etkisini azaltıyorsa bu noktada organizma hücre seviyesinde iki kompensasyon sistemi kullanarak nörotransmitteri tekrar etkin hale getirmeye çalışır: Bu sistemlerden biri postsinaptik membranda reseptör sayısının artırılması (reseptör up-regülasyonu), diğeri ise presinaptik nörondan daha fazla nörotransmitter salınımı olabilir. Madde etki yerinde oluşan bu değişiklikler metabolik toleranstakine benzer ve bu kompensasyon düzenekleri aktive olduğunda maddenin diğer başka etkileri de aynı ölçüde azalır veya ortadan kalkar.¹

Spesifik tolerans bir maddenin sadece bir etkisine karşı gelişen toleransdır. Örneğin madde hipotermi yapıyorsa organizma yukarıdaki örnekte olduğu gibi bir veya daha fazla kompanse edici etki düzeneklerini harekete geçirebilir.

Söz konusu etki hipotermi ise vücut daha fazla ısı kaybını önlemek için cilt damarlarında kan dolaşımının hızını veya metabolizma hızını uygun şekilde regüle edebilir.

Alkol benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi sedatif-hipnotiklere karşı gelişen toleransın “akut” ve “kronik” tolerans olarak tanımlanan ve zamana bağımlı olarak gelişen iki tipi bulunmaktadır. Akut tolerans ilaç veya madde alındıktan hemen sonra, kronik tolerans ise ilacın veya maddenin sürekli alımı esnasında zaman içinde gelişir. Bu grup maddelerin motor koordinasyonu bozucu etkileri gibi bazı etkilerine akut tolerans gelişirken, aynı sürede antikonvulsan etkileri gibi bazı etkilerine tolerans gelişmeyebilir.

Tolerans gelişiminin derecesi fiziksel veya psikik bağımlılık gelişimi ile bir paralellik göstermeyebilir. Buna en iyi örnek amfetamin ve halüsinojenlerden LSD’dir (Tablo 4). Bağımlılık yapıcı maddelerin bazı etkilerine karşı tolerans gelişirken diğer bazı etkilerine karşı tolerans gelişmeyebilir. Morfinin analjezik etkisine süratle tolerans gelişirken, miyotik etkisine tolerans gelişmemesi, amfetaminlerin yüksek dozlarında görülen paranoid delüzyonlar ve halüsinasyonlara tolerans gelişmemesi, alkolün deney hayvanlarında rotarod performans üzerine etkilerine tolerans gelişirken, akselerod performans üzerine etkilerine tolerans gelişmemesi¹⁷ bu konuda verilebilecek bazı örneklerdir. Morfinin miyozis yapıcı etkisine tolerans gelişmemesi morfin kötüye kullananların saptanmasına yönelik fiziki bir bulgu olarak değerlendirilir.

Bağımlılık yapıcı maddelerden bazılarının karşı gelişen tolerans çevreye ve/veya çevre koşullarına bağlı olabilir. Bu durum deneysel çalışmalarda özellikle morfinin analjezik etkisi üzerinde gösterilmiştir.¹⁸

4. Duyarlılaşıma Gelişimi:

Çoğunlukla farmakolojik etkiye sahip bir maddenin tekrarlayan kullanımı esnasında maddenin bazı etkilerine tolerans gelişir.

Bununla beraber, bazı durumlarda, bir maddenin bir etkisi tekrarlayan kullanımı esnasında artabilir. Bu durum “duyarlılaşma (sensitizasyon)” veya “ters (reverse) tolerans” olarak adlandırılır. Duyarlılaşma toleransın aynadaki görüntüsü gibidir.¹⁹⁻²⁰

Duyarlılaşma kavramı toleransa göre oldukça yenidir ve duyarlılaşma ile ilişkili bilinenler tolerans kavramına göre daha sınırlıdır. Duyarlılaşma ile ilişkili bilgilerin çoğu kokain, amfetamin, nikotin, alkol, fensiklidin ve morfin gibi maddelerden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu maddeler düşük dozlarda deney hayvanlarına verildiklerinde lokomotor aktivitede artışa neden olurlar. Deney hayvanına aynı dozun tekrarlayarak verilmesi durumunda lokomotor aktivitede her seferinde giderek artan bir stimulasyon görülür ve bu durum ilacın motor aktiviteyi artırıcı etkisine gelişen duyarlılaşma olarak ifade edilir. İlaçların lokomotor duyarlılaşma oluşturuca etkileri ile bağımlılık oluşturma potansiyelleri arasında bir ilişki bulunduğu kabul edilir.

Tolerans gelişiminde olduğu gibi, bazı maddeler arasında “çapraz duyarlılaşma” söz konusudur. Bu durum özellikle bazı bağımlılık yapıcı maddelerden birine gelişen duyarlılaşmanın diğerine de gelişmiş olması ile karakterizedir. Morfin, kokain ve amfetamin ile amfetamin, kafein ve nikotin arasında çapraz duyarlılaşma olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.²¹

Tolerans gelişiminde olduğu gibi duyarlılaşma da koşullanmış türde ve özellikle çevreye bağımlı bir koşullanma ile oluşabilir. Çevreye bağımlı koşullanmış duyarlılaşmanın iki yönü vardır: Birincisi, eğer duyarlılaşma özel bir mekanda ilaç ve/veya maddenin sürekli alınması ile oluşmuşsa, ilaç (madde) bu özel mekan dışında alındığında duyarlılaşma etkileri kısmen veya tamamen ortadan kalkabilir. İkinci olarak, özel bir mekanda maddenin sürekli olarak alımıyla gelişen duyarlılaşmada mekanın kendisi aynen duyarlılık gelişen madde gibi koşullanmış bir uyarı sağlayarak duyarlılaşmaya yardımcı olabilir. Örneğin, bir denek özel bir mekana koşullanarak bir maddeye duyarlılık

gelişmiş ise, aynı mekanda deneye madde dışında etkisiz bir ajan (örneğin, salin) verilse bile maddeye benzer duyarlılaşma belirtileri gözlenebilir.

Duyarlılaşmanın en önemli özelliklerinden biri toleransa göre daha kalıcı olmasıdır. Deney hayvanlarında bazı stimulan maddelere gelen duyarlılaşmanın bir yıl gibi uzun bir süre sonunda bile devam ettiği gözlenmiştir.¹⁶

Duyarlılaşmanın etki düzeneği ile ilişkili bilinenler sınırlı olmakla beraber limbik sistem ve beyin motivasyon sistemi (özellikle mezolimbik dopaminerjik sistem) bu fenomen ile doğrudan ilişkili görünmektedir. Dopaminerjik sistemin yanısıra santral adenozerjik, nitreerjik ve glutamaterjik sistemlerin de duyarlılaşma gelişiminde önemli ölçüde katkı sağladığına işaret eden bazı deneysel veriler vardır. İnsanlarda henüz duyarlılaşma çalışması yapılmamıştır. Bununla beraber, kokain ve amfetamin gibi psikostimulanların sürekli kullanımlarında ortaya çıkan psikozlarda bu maddelere gelişen psikomotor duyarlılaşmanın katkısı olduğu düşünülmektedir.

Duyarlılaşma ile ilişkili öngörüler doğru ise buradan çıkarılması gereken en önemli sonuç sigara gibi bazı bağımlılık yapıcı maddeleri bırakanların nasıl olsa bir kere bıraktım tekrar bırakabilirim düşüncesi ile yeniden başlamamalarıdır. Yeniden başlamanın eskisinden daha sık ve etkili bir kullanıma neden olma riski yüksektir. Bir diğer önemli çıkarım ise, aralarındaki çapraz duyarlılaşma olasılığı göz önüne alındığında, sigara ve kafein bağımlılarında ekstazi veya kokain gibi illegal maddelere daha kolay, çabuk ve şiddetli bir bağımlılık gelişebileceğidir.⁵

5. Yoksunluk krizi gelişimi:

Fiziksel bağımlılık oluşturma dereceleri ve kullanım süresi ile artan şiddette ve kullanılan maddelerin ani olarak kesilmesine bağlı olarak yoksunluk krizi ortaya çıkar.²⁴ Yoksunluk krizinin şiddeti kullanım süresi ve gelişen fiziksel bağımlılığın derecesine göre öldürücü olabilir. Yoksunluk krizi belirtileri Tablo 5'te görülmektedir:

Tablo 5- Yoksunluk krizi belirtileri*

Şiddetli bir madde arayışı (elde etmek için suç işlemeyi göze alacak seviyede)
Artmış kaygı, gerginlik, ajitasyon ve çıldırma hali
Kalp çarpıntısı, kalpte ritim bozuklukları ve hipertansiyon
Bulantı ve kusma
Uyku bozukluğu
Terleme
Esneme nöbetleri
Ciltte tavuk derisi görüntüsü
Göz bebeklerinde genişleme
Şiddetli karın krampları
Sesli veya ışıklı uyarılara aşırı duyarlı olma
Epilepsi nöbetleri
Vücut ısısında aşırı yükselme (hiperpireksi)

*Bu tabloda bağımlılarda kriz esnasında gözlenen belirtili-lerden en sık rastlananlar bir araya getirilmiştir. Yoksunluk krizinin belirtileri kullanılan maddeleri tipine göre bazı farklılıklar gösterebilir.

Yoksunluk krizi esnasında bu belirtilerin hepsi görülmeyebilir. Kullanılan maddenin niteliğine ve bağımlılığın derecesine göre bunların biri veya birkaçı değişik şiddetlerde ortaya çıkabilir. Bazen de sadece bir belirti öldürücü şiddette ortaya çıkabilir. Bu belirtiler oldukça acı vericidir ve başlangıçta keyif almak için maddeyi deneyen kişi yoksunluk krizi ortaya çıktıktan sonra bu krizi yaşamamak için madde kullanımına devam etmek zorunda kalır. Yoksunluk krizi madde bağımlılığının sürdürülmesinde tolerans gelişimi ile birlikte en etkili olan faktördür.

Yoksunluk sendromu bağımlı için acı verici ve istenmeyen bir durumdur. Yoksunluk sendromuna girmeme isteği de madde kullanımının sürdürülmesine katkı sağlar. Deney hayvanlarında bazı bağımlılık tiplerinin oluşturularak, maddenin ani olarak kesilmesi izleyerek oluşan yoksunluk sendromunun şiddeti ölçülebilir. Bu amaçla en çok kullanılan modeller morfin, alkol ve nikotin bağımlısı yapılmış rodentlerdir.²²

Fiziksel bağımlılığa ve dolayısıyla yoksunluk sendromuna neden olan santral sinir sistemi değişikliklerinin neler olduğu tam olarak açıklanamamaktadır. Bu konu ile ilgili bazı teoriler ileri sürülmüş olmakla beraber, bu teoriler daha çok morfin bağımlılığını açıklamaya yöneliktir ve henüz kesin bir şekilde ispatlanamamıştır. Bir görüşe göre kronik olarak bir maddeye maruz kalındığında, santral sinir sisteminde belli bir sinir yolu inhibe olur. Bu durumda madde kullanılmadan önce faal olmayan yedek bazı yollar aktif hale gelirler. Madde kullanımı ani olarak kesildiğinde normal yol yeniden faal hale geçer, fakat yedek yollar da bu esnada aktif olduğundan yoksunluk sendromu belirtileri ortaya çıkar.¹

Bir başka teoriye göre de fiziksel bağımlılık ve yoksunluk sendromu oluşumundan post-sinaptik reseptörlerde zamanla ortaya çıkan süpersensitivite (duyarlılık artışı) sorumludur. Buna göre bağımlılık oluşturan madde belli bir sinir ucunda nöromediyatör salıverilmesini inhibe eder. Sinapsta nöromediyatörün azalması postsinaptik membranda reseptör sayısının artışına neden olur (up regülasyon). Bu adaptasyon geliştikten sonra maddenin ani olarak kesilmesi halinde nöromediyatör eskisi gibi salgılanmaya başlar, ancak postsinaptik düzeyde artan reseptör sayısı ile orantılı bir şekilde daha şiddetli etkiler oluşturur.¹

Morfin tipi bağımlılığı açıklamak için ileri sürülen bir diğer teoriye göre de opiyaterjik bir sinir yolağının diğer bir yolu inhibe ederek fonksiyonlarını sürdürdüğü varsayılmaktadır. Morfin uzun süre kullanıldığında postsinaptik reseptörlerin aktivasyonu ile bahsedilen inhibitör yol aktif halde tutulur. Morfin ani olarak kesildiğinde ise postsinaptik bölgede ilacın inhibitör etkisi kalkar ve böylece yoksunluk sendromunun eksitatör belirtileri ortaya çıkar.¹

Son zamanlarda ileri sürülen ve bazı deneysel çalışmalarla morfin bağımlılığı ile ilişkisi olduğu gösterilen bir teoriye göre de bağımlılık yapıcı maddenin uzun süre kullanılması halinde,

santral sinir sisteminde bu maddeye ait reseptörlerle kenetli olan sinyal transdükleme sisteminin etkinliğinin latent olarak arttığı ileri sürülmüştür. Buna göre morfin gibi bir maddenin kronik olarak kullanımı esnasında nöron membranında ilgili reseptörün sürekli olarak aktive edilmesi, reseptörle kenetli ve ondan gelen sinyali transdükleyen efektör makromolekülleri aktive veya inhibe eder ve reseptörde herhangi bir değişiklik oluşturmaksızın efektörün etkinliğinde kontraadaptif tipte değişikliklere neden olur. İlaç alındığı süre içinde latent kalan bu değişiklikler, ilaç kesildiği andan itibaren dominant hale geçerek yoksunluk sendromunun ortaya çıkmasına neden olurlar¹.

Glutamat beyinin eksitator nitelikli bir nörotransmitterdir ve NMDA reseptörlerini aktive eder. Morfin ve alkol başta olmak üzere bazı bağımlılık yapıcı maddelerin ani kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkan yoksunluk sendromu esnasında artmış glutamaterjik aktivite ve NMDA reseptörlerinde artmış duyarlılaşma olduğunu ileri süren bazı yayınlar yapılmıştır. Nitekim deney hayvanlarında MK-801 gibi NMDA reseptör antagonistlerinin yoksunluk belirtilerinin şiddetini hafifletmesi bu görüşü desteklemektedir.²³

Glutamaterjik sistem ile ilişkili olarak ileri sürülen diğer bir görüş te santral nitrik oksid ile glutamat salınımının artırılması ile yoksunluk sendromu arasında bir ilişki olduğu şeklindedir.^{24,25} Bu hipotez madde bağımlılığının etki düzeneği ile ilişkili bölümde ayrıntılı olarak irdelenmiştir.

Tolerans gelişimi ile yoksunluk sendromu arasında bir ilişki olduğu düşüncesi yaygın olarak kabul edilmekle birlikte bu iki olay arasında doğrudan bir ilişki kesin bir şekilde ortaya konamamıştır. Bazı maddelerin kötüye kullanılması sırasında etkilerine tolerans gelişirken bu maddenin ani olarak kesilmesi bazı kişilerde yoksunluk belirtilerine neden olmamaktadır. Buna en iyi örnek alkol kötüye kullananlardır. Alkol tekrarlayan dozlarda kullanıldığında özellikle motor fonksiyonlar üzerine etkilerine süratle tolerans gelişmekte ancak alkolün ani olarak kesilmesi herkeste mutlaka veya aynı şiddette alkol yoksunluk

belirtilerine neden olmamaktadır. Tolerans gelişiminin daha fazla madde kullanımını provoke ederek fiziksel bağımlılık gelişimine katkısı olması akla yakın bir düşüncedir. Her bireyde yoksunluk sendromunun ortaya çıkmaması ise özellikle genetik zeminli bireysel bazı farklılıklarla ilişkili olabilir.

Bağımlılık yapan bir maddenin başka bir maddeye bağımlı olan kişideki yoksunluk krizi belirtilerini gidermesi ile karakterize durum “çapraz bağımlılık” olarak adlandırılır. Alkol, benzodiazepinler (diazem ve benzerleri) ve barbitüratlar arasında çapraz bağımlılık söz konusudur. Bu maddelerden birine bağımlı olan kişide diğerine de hem tolerans hem de bağımlılık gelişmiştir.

6. İkincil Hastalıkların Ortaya Çıkması:

Yazının başında da belirtildiği gibi bağımlılık yapıcı maddeler ilaç tanımına uyarlar. Doza ve kullanım sıklığına göre özellikle vücudun böbrekler, karaciğer ve akciğerler gibi zehirli bileşiklerin atılım organlarında ciddi hasarlar oluştururlar. Bu maddelerin kronik olarak tüketilmesi zamanla kullanan kişiye, maddenin niteliğine, kullanılan doza ve maddenin alınış yoluna göre değişen nitelik, şiddet ve sürede ciddi fiziksel ve ruhsal hastalıkların gelişimine neden olur.² AIDS, ciddi karaciğer ve böbrek hastalıkları, kalıcı beyin hasarları, ciddi psikozlar ve kanser görülme sıklığı bağımlılar arasında anlamlı derecede daha yüksek orandadır. Bağımlılık yapan maddelerin keyif verici etkilerine tolerans gelişmesi toksik dozlara çıkılmasını destekleyen en önemli faktördür.

Madde bağımlılığı ile birlikte en sık görülen mental hastalıklar arasında depresyon ve şizofreni sayılabilir. Depresyon madde bağımlılığına yatkınlığı artırabileceği gibi sürekli madde kötüye kullanımının bir sonucu olarak da karşımıza çıkar. Çoğu madde bağımlısında depresyon da görülür.^{26,27}

Şizofrenide alkol, sigara ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerin kullanım sıklığının arttığı epidemiolojik çalışmalarla ortaya konmuştur. Şizofreni hastalarında alkol kullanım prevalansı

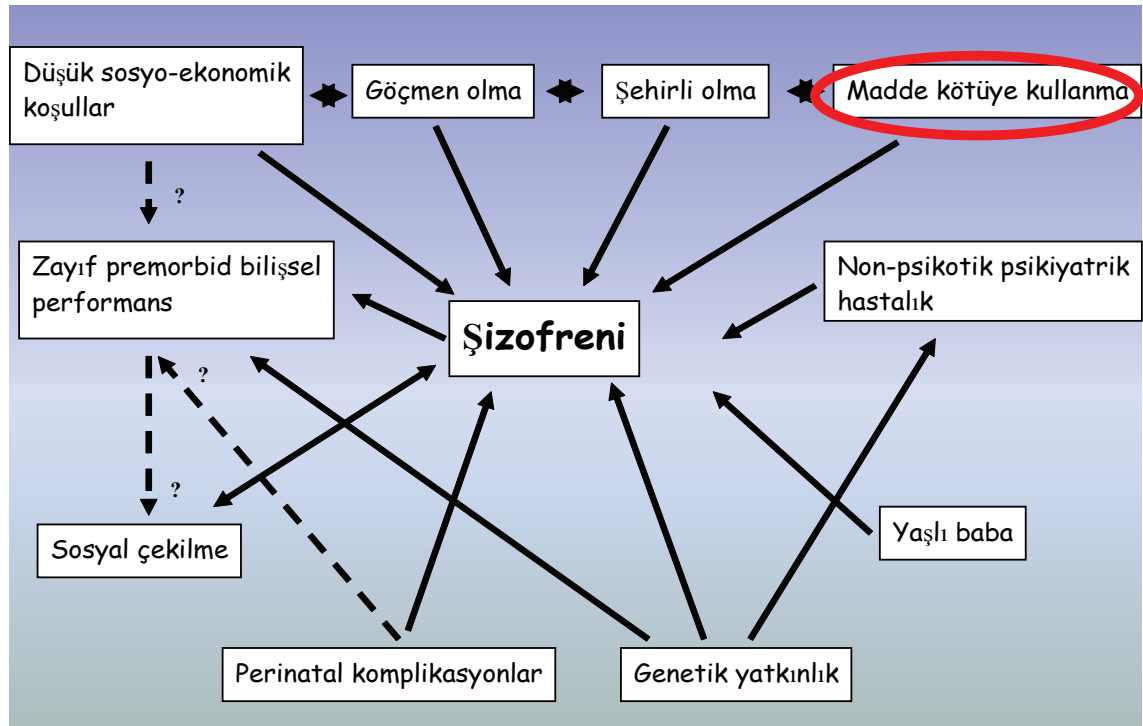
%20-%50 arasında, sigara içme prevalansı ise %78-%88 arasında bulunmuştur. İlgili çalışmalarda bu oranların hem sağlıklı hem de diğer psikiyatrik bozukluğu olan örneklem gruplarına göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmektedir.²⁸⁻³⁰ Klinik gözlemlere dayalı bu ilişkinin temeline yönelik çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunların arasında öne çıkanlar şunlardır:

Biyolojik ve genetik faktörler: Bu teoriye göre şizofreni ve madde bağımlılığına eğilimi belirleyen biyolojik ve genetik faktörler benzerdir. Şizofrenide rastlanan pozitif semptomlara dopaminerjik hiperaktivite, negatif semptomlara ise dopaminerjik hipoaktivitenin neden olduğu düşünülmektedir.³¹ Bu işlevsel bozukluk beyin ödüllendirme yollarını barındıran temporolimbik ve prefrontal beyin alanlarını ilgilendirmektedir. Bağımlılık yapıcı maddelerin ortak etkilerinden biri de beyin ödüllendirme sisteminde dopaminerjik sistemi aktive etmektir. Dolayısıyla bahsedilen beyin bölgelelerinde biyolojik ve/veya genetik bir bozukluğun şizofreni ve madde bağımlılığı gelişimini birlikte etkileyebileceği düşünülebilir.

Kendini tedavi etme hipotezi: Bu teoriye göre şizofreninin getirdiği uyum sorunu, zevk almama, ilgisizlik, eşlik eden depresyon hali gibi durumların hafifletilmesi amacıyla bağımlılık yapıcı maddeler kullanılmaktadır.³² Diğer bir görüş ise şizofreni tedavisinde kullanılan nöroleptiklerin yan etkilerinin azaltılması amacıyla madde kullanıldığı yönündedir.³³

Madde kullanımının şizofreniye neden olması hipotezi: Psikoza riskinin günlük kokain kullanımında 7 kat, günlük esrar ve alkol kullananlarda ise 2 kat artış gösterdiği bildirilmiştir.³⁴ Ancak şizofrenin erken başlangıçlı bir hastalık olması bu ilişkinin neden-sonuç yönünden irdelenmesini zorlaştırmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmaların sonucunda öne sürülen bu hipotezlerden hiçbiri henüz ispatlanamamıştır. Bununla beraber, şizofreninin madde bağımlılığında veya madde bağımlılığının şizofrenide önemli bir risk etkeni olduğu açıktır (Şekil 2). Şizofreni ile madde bağımlılığının nörobiyokimyasal zemininin netleştirilmesi aradaki ilişkilerin bilimsel çalışmalarla ortaya konması her iki hastalığın tedavisine de önemli bir katkı sağlayacaktır.



Şekil 2- Şizofreni ile ilişkili risk faktörleri.³⁵

7. Yasak ve toplumsal tepki:

Alkol ve sigara dışında kalan maddelerin kullanımı ve pazarlanması kanunlarla yasaklanmıştır. Legal kabul edebileceğimiz alkol ve sigaraya karşı da önemli toplumsal tepkiler söz konusudur. Ülkemizde son yıllarda özellikle sigara kullanımının kısıtlanmasına yönelik yasal düzenlemelerin yapılması ve pasif içiciliğin engellenmesine yönelik toplumsal bilinç gelişmesi dikkat çekicidir.

Yasak konusunda ele alınması gereken önemli bir nokta alkol ve sigara gibi yasal ürünler de dahil olmak üzere bağımlılık yapıcı maddelerin sert ve şiddetli yasaklarla toplum yaşamından çıkarılamayacağı örneğidir. Tarihte birçok sert yasaklama girişimleri başarıya ulaşamadığı gibi tüketimin artışı ile sonuçlanmıştır. Günümüzde de alkolün satış ve dağıtımının yasak olduğu ülkelerde alkolizm probleminin bunların serbest olduğu ülkelere daha az olmadığı hatta daha yüksek olduğu gerçeği ile karşı karşıyayız. Bu maddelere karşı şiddetli yasaklar uygulamak ve toplumu abartılı cezalar ile kullanımdan vaz geçirmeye çalışmak ne yazık ki bunların pazarlanmasını engellememektedir. Bu tür önlemler başarılı olsaydı opioidler başta olmak üzere yasa dışı ürünlerin de kullanımında belirgin bir azalma olması beklenirdi. Avrupa İlaç Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin verileri maalesef bunun tersine işaret etmektedir. Dünyada özellikle gençler arasında bağımlılık yapan maddelerin kötüye kullanılmaları ve bağımlılığı giderek artmaktadır.³⁶ Hollanda örneğinde olduğu gibi bu tür maddelere fazla hoşgörülü yaklaşmak ve toplumu daha serbest bırakmanın da bağımlılığın azalmasına herhangi bir katkısı olmadığı gibi dışarıdan bu maddeleri denemek üzere gelmek isteyenler için bir cazibe merkezi yaratmaktadır. Bu türden uygulamalar sadece bazı yasa dışı maddelerin yasa dışı örgütler yerine devlet kontrolünde kullanımına yardımcı olmaktadır. Hükümetlerin yasak veya serbest bırakma dışında eğitimin doğru biçimde, doğru yerde ve zamanda devreye sokulması ve daha farklı önlemler alınması gibi konulara yoğunlaşması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Uzbay İT. Madde bağımlılığı. Silahlı Kuvvetler Dergisi, Sayı 399: 98-115, 2009.
3. Brust JCM. Neurological Aspects of Substance Abuse. Second Edition, Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia, PA, 2004.
4. Uzbay İT., Yüksel, N. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. Psikofarmakoloji. N. Yüksel (Ed.), Yenilenmiş 2. Baskı, s. 485-520, Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara, 2003.
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. Uzbay İT. Alkol, Farmakolojik özellikleri ve alkol bağımlılığının nörofarmakolojik yönü. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları (Alkol kullanım bozuklukları ve tedavisi), 1(2): 227-254, 1996.
7. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. Arch Gen Psychiatry 44: 573-588, 1987.
8. Swanson JM, Lerner M, Williams L. More frequent diagnosis of attention deficit disorder. N Engl J Med 333: 944, 1995.
9. Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38: 503-512, 1999.
10. Stein DB. Ritalin Çözüm Değil (çeviren: Ali Ercivan). Kitap Matbaacılık (Kuraldışı yayıncılık), İstanbul, 2002.
11. Volkow ND, Fowler JS, Gatley JS, Dewey SL, Wang GJ, Logan J, Ding YS, Franceschi D, Gifford A, Morgan A, Pappas N, King P. Comparable changes in synaptic dopamine induced by methylphenidate and cocaine in the baboon brain. Synapse 31: 59-66, 1999.
12. Kolins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and hu-

- man subjects. *Pharmacol Biochem Behav* 68: 611-627, 2001.
13. Luna GC. Use and abuse of amphetamine-type stimulants in the United States of America. *Pan Am J Public Health* 9: 114, 2001.
14. Uzbay İT. Nöropsikofarmakoloji: Rasyonel İlaç Kullanımı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007.
15. Syed IB. The effects of caffeine. *J Am Pharm Assoc* 10: 568-572, 1976.
16. McKim MW. *Drugs and Behavior. An Introduction to Behavioral Pharmacology.* Forth Edition, Prentice-Hall, Inc., New Jersey, 2000.
17. Uzbay IT, Kayaalp SO. Heterogeneity of tolerance developed to effects of ethanol on rotarod and accelerated performances in rats. *Alcohol*, 12: 593-595, 1995.
18. Kalant H, Le Blanc E, Gibbins RJ. Tolerance to, and dependence on, some non-opiate psychotropic drugs. *Pharmacol Rev*, 23: 135-191, 1971.
19. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: An incentive sensitization theory of drug addiction. *Brain Res Rev* 18: 274-291, 1993.
20. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95: 91-117, 1993.
21. Çelik, E., Uzbay, İ.T., Karakaş, S. Caffeine and amphetamine produce cross-sensitization to nicotine-induced locomotor activity in mice. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30: 50-55, 2006.
22. Uzbay İT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler. Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara 2004.
23. O'Brien CP. Drug addiction and abuse. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. (Ed.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, McGraw-Hill, 1996, s.557-577.
24. Uzbay IT, Erden BF, Tapanyığıt EE, Kayaalp SO. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci*, 61: 2197-2209, 1997.
25. Uzbay IT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neuroscience Biobehav Rev*, 25: 43-52, 2001.
26. Weissman MM, Myers JK. Clinical depression in alcoholism. *Am J Psychiat* 137: 372-373, 1980.
27. Miguel-Hidalgo J, Rajkowska G. Comparison of prefrontal cell pathology between depression and alcohol dependence. *J Psychiat Res* 37:411-420, 2003.
28. Helzer JD, Prybeck TR. The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J Stud Alcohol* 1988; 49: 219-224.
29. DeLeon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 22: 405-409, 1996.
30. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 15: 115-122, 2000.
31. Goldstein M, Deutch AY. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J* 6: 2413-2421, 1992.
32. Dixon L, Hass GH, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 148: 224-230, 1991.
33. Knudsen P, Vilmar T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 185: 21-26, 1997.
34. Regier DA, Farmer ME, Rae DS Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area Study. *JAMA* 264: 2511-2518, 1990.
35. Davidson M. Normal behaviour, abnormal behaviour and mental illness are biologically on a continuum. *ECNP Newsletter* 8: 2-3, 2005.
36. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The state of the drugs problem in Europe. Annual Report 2005.

Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY

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

BEYİN NASIL BAĞIMLI OLUYOR?**Bağımlılık Süreçleri ve Madde Bağımlılığının Oluşumu**

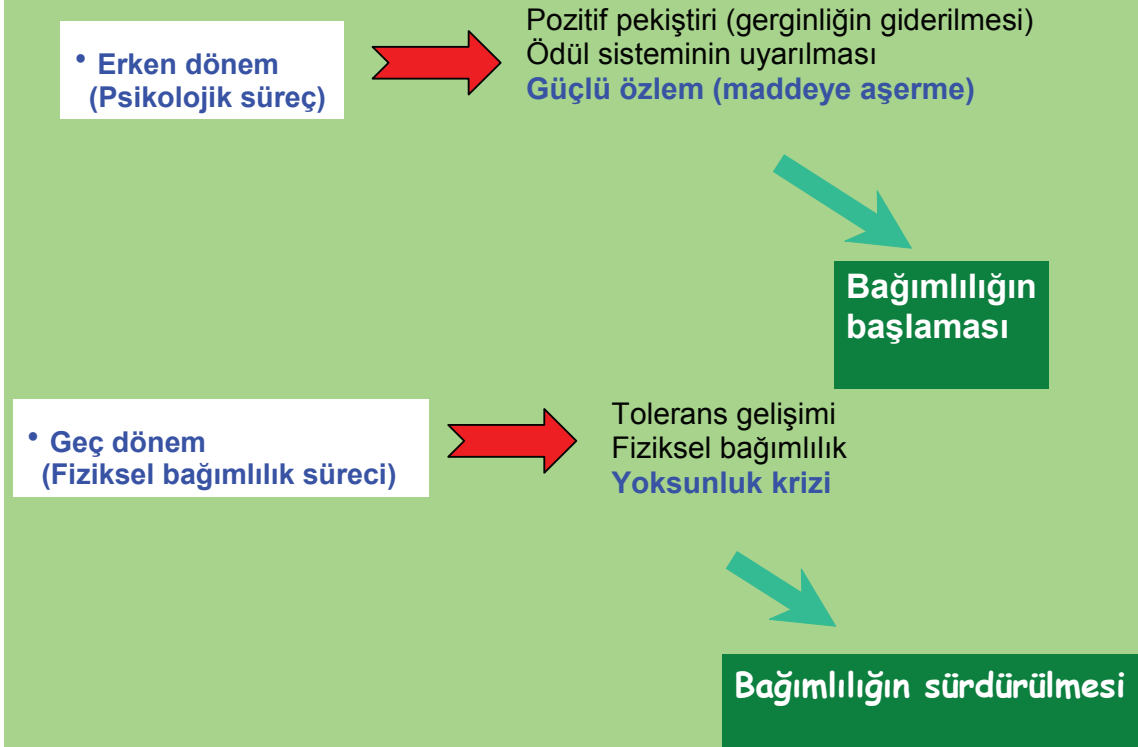
Bağımlılık yapan maddeler belli bir süre kullanıldığında insanlarda ve deney hayvanlarında bağımlılık oluştururlar. Oluşan bağımlılık “psişik (psikolojik)” veya “fiziksel” (fizyolojik) nitelikli olabilir. Burada bağımlılığı farklı alt gruplar şeklinde sınıflandırarak bir türün diğerine göre daha kolay tedavi edilebilir olduğunu vurgulamak bilimsel olarak hatalı bir yaklaşımdır. Bazı maddeleri kullananlarda bu bağımlılık özelliklerinin herhangi biri bulunabilirken, bazı maddelerle her iki tip bağımlılığı aynı anda, aynı veya farklı şiddette gözlemek mümkün olabilmektedir. Bu iki terim aynı zamanda bağımlılığın oluşum ve yerleşme süreçlerini de tanımlamaktadır^{1,2} (Şekil 1).

Kişiler çok defa bağımlılık yapıcı maddeleri kaygıyı giderici ve rahatlatıcı etkileri nedeniyle kötüye kullanırlar. İlk temas veya deneme genellikle kaygılı ve gergin bir dönemde kendini daha iyi hissetme çabası ile gerçekleşir. Gerçekten de bu maddelerin ilk alındıklarında kendini iyi ve güçlü hissettirici (öforizan) ve kaygıyı giderici (anksiyolitik) etkileri vardır. Bunun nedeni alınan maddenin beynimizin ödül sistemini uyarıcı etkisidir. Ancak bu maddeler kendi özelliklerine ve kişinin yatkınlığına göre değişebilen kısa bir süreçte kişide maddeye karşı şiddetli bir istek oluşturmaya başlarlar. Psikolojik bağımlılık olarak da tanımlayabileceğimiz bu süreçte maddeyi alma isteği giderek maddeye

karşı aşırma düzeyinde bir özleme (crawing) dönüşür. Özlem o kadar şiddetlidir ki maddeyi alma bir zorunluluk haline gelmiştir. Bu süreçte kişi madde alımını sürdürürken maddenin başlangıçtaki keyif verici etkilerine tolerans gelişmeye başlar. Yani kullanıcı aynı keyifli duyguları hissedebilmek için daha fazla madde almak zorunda kalır. Geç süreç olarak da ifade edebileceğimiz bu dönemde maddeye fiziksel (fizyolojik) bağımlılık gelişir. Fiziksel bağımlılık basitçe maddenin kronik kullanımı sırasında beyinde ters adaptasyon gelişimi olarak da ifade edilebilir. Fiziksel bağımlılık gelişiminin en iyi göstergesi maddenin belli bir süre kullanımının ardından ani olarak kesilmesini izleyen dönemde ortaya çıkan “yoksunluk krizi” belirtileridir. Kişi bundan sonra “keyif almak için değil”, “kriz geçirmemek için” madde alımını sürdürür. Yani geri dönüşü oldukça güç bir kısır döngüye girer.^{1,2} Bağımlılık oluşum süreci Şekil 1’de ifade edilmiştir.

Bağımlılık yapan bir madde başka bir maddeye bağımlı olan kişideki yoksunluk krizi belirtilerini giderebilir. Böyle bir durumda iki madde arasında “çapraz bağımlılıktan” söz edilir. Örneğin: alkol, benzodiazepinler (diazem ve benzerleri) ve barbitüratlar ile kokain, amfetamin (ekstasi ve benzerleri) ve tütün arasında çapraz bağımlılık söz konusudur. Benzer şekilde aralarında çapraz bağımlılık olan maddelerde “çapraz tolerans” gelişimi de söz konusudur. Örneğin, aralarındaki çapraz bağımlılık nedeniyle sürekli alkol kullananlar

Bağımlılık oluşumunun iki dönemi



Şekil 1- Bağımlılık oluşum süreci

diazepam başta olmak üzere benzodiazepin grubu ilaçların etkilerine dirençlidir. Bunun tersi de geçerlidir. Yani benzodiazepin bağımlıları alkol etkilerine dirençlidir. Hayatlarında hiç alkol kullanmamış olsalar dahi alkol etkilerini ancak yüksek dozlarda hissedebilirler.³

Bağımlılık yapıcı maddelerin etkilediği hedef organ beyindir; ancak bu maddelerin beyinin hangi bölgelerini ve merkezlerini ne şekilde etkileyerek bağımlılık oluşturdıkları henüz net olarak ortaya konamamıştır. Sonuç olarak, bağımlılığın oluşum ve ortaya çıkış mekanizması ile ilgili bilimsel veriler oldukça kısıtlıdır ve karşımızda asıl ana resmin ne olduğu net olarak belli olmayan büyük bir yap-boz (puzzle) vardır.

Madde bağımlılığı çok yönlü ve birçok faktör tarafından etkilenen karmaşık bir beyin hastalığıdır. Madde bağımlılığını etkileyen faktörler şekil 2’de görülmektedir. Şekilde de

görüldüğü gibi madde bağımlılığı birçok faktörün katılımı ile oluşan veya birçok faktör tarafından etkilenen karmaşık bir olaydır. Bu durum sorunun çözümünü, yani ilaçla veya başka bir yöntemle etkili bir biçimde tedavi edilmesini de oldukça güçleştirmektedir.

Son 30 yılda madde bağımlılığının etki düzeneği ile ilişkili bilimsel yaklaşımlarda önemli değişiklikler olmuştur. Daha önceki yıllarda bağımlılık yapıcı maddeye yeterli süre maruz kalındığında oluşan santral adaptasyonun asıl neden olduğu ve madde kullanımının ani olarak kesilmesi halinde ortaya çıkan yoksunluk sendromu belirtilerinden korunmak için madde alımına devam edildiği fikri, bağımlılık ile ilişkili santral düzenekler için temel oluşturmaktaydı. Bugün yoksunluk sendromundan sakınmanın bağımlılığın sürdürülmesindeki katkısı açık olmakla beraber, dikkatler daha çok “ilaç arayışı davranışı (drug seeking behavior)” üzerinde

yoğunlaşmıştır. Bu noktada bağımlılığın mutlaka “ilaç arayışı davranışı” ile ilişkilendirilmesi söz konusudur. Yoksunluk sendromu da dahil olmak üzere bir çok psişik, fizik ve sosyal olgu aslında ilaç arayışı davranışına katkıda bulunmaktadır.⁵⁻⁸ Şekil 2 aynı zamanda madde bağımlılığına yönelik güncel bir modeli de tanımlamaktadır.

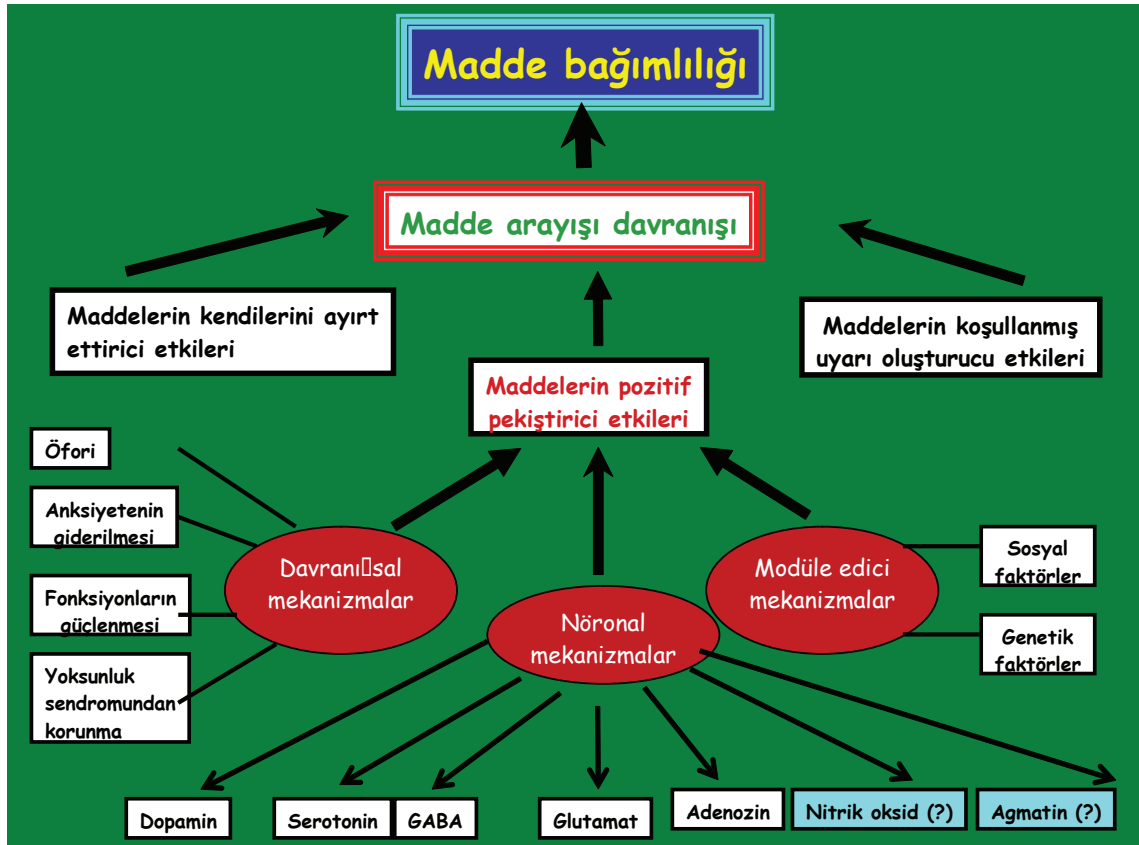
Bu şekil üzerinde de görüldüğü gibi ilaç arayışı davranışına ilaçların pozitif pekiştirici, kendini tercih ettirici (diskriminatif) ve koşullanmış stimulus oluşturuca etkileri katkı sağlamaktadır.

Bir maddenin ilaç arayışı davranışı oluşturup oluşturmadığının saptanmasına yönelik sık kullanılan bir deneysel yöntem “koşullandırılmış yer tercihi” çalışmalarıdır. Burada deney hayvanına verilen bir madde ile bu maddenin verildiği çevre özdeşleştirilir. İlacın verildiği çevre görsel (aydınlık, loş veya karanlık olma ve renk gibi) veya duysal (sert veya yumuşak zemin, çevreyi ayırt ettirecek ölçüde keskin bir

koku gibi) özellikleri ile ilacın olmadığı ikinci bir çevreden kolaylıkla ayırt edilebilecek niteliktedir. İlaç arayışı davranışı daha önce ilaçla özdeşleştirilen çevrede deney hayvanının harcadığı zamandaki artış olarak veya bu çevrede harcanan zamanın test süresine oranı olarak ifade edilebilir. Bu süre veya orandaki artış test edilen maddenin bağımlılık yapıcı nitelikte olduğuna işaret eder.

Pozitif pekiştiricilik ilaç arayışı davranışına katkıda bulunan en önemli ve komplike özelliktir. Bir ilacın pozitif pekiştirici özelliği olduğunun söylenebilmesi için en önemli koşul “ilaç arayışı davranışı” oluşturmastır. Pozitif pekiştiri ilaç arayışı davranışının ortaya çıkmasında önemli bir katkıya sahiptir. Keyif alma gibi pozitif ödüllendiriciler pekiştiri gelişmesine ve ilaç arayışı davranışına önemli katkı sağlarlar.^{5,6}

Pozitif pekiştirtirinin en önemli yönü direkt bir etkinlik olmayıp davranışsal, nöronal mekanizmalar ve modüle edici sosyal ve genetik



Şekil 2- Madde bağımlılığını etkileyen faktörler.⁴

faktörlerin katkıları ile gerçekleşen bir özellik olmasıdır (Şekil 1). Öfori yapıcı etki, anksiyeteyi giderme, zihinsel ve fiziksel fonksiyonları arttırıcı etki gibi davranışsal katkılar maddenin daha çok keyif verici özellikleri ile ilişkilidir ve pozitif pekiştiriye katkıda bulunur. Daha önceleri bağımlılık oluşmasına en önemli katkı sağladığına inanılan ve negatif pekiştiri oluşturduğu ileri sürülen yoksunluk sendromunun, yeni modelde pozitif pekiştiriye katkı sağlayan birçok davranışsal mekanizmadan sadece biri olarak ifade edilmesi dikkat çekicidir.

Genetik ve sosyal faktörler daha çok maddelerin pozitif pekiştirci özelliklerinin sergilediği bireysel farklılıklar ve aynı doza ait pozitif pekiştirci etkinliğin sergilediği çevresel ve sosyal farklılıkların açıklanmasına yardımcı olmaktadır. Genetik bilimindeki gelişmeye paralel olarak bazı bağımlılık yapıcı maddeleri tercih eden özel deney hayvanları yetiştirilebilmektedir. Alkol tercih eden (etanol preferring) sıçanlar buna iyi bir örnektir. Bu tip sıçanlarla kısa sürede alkole bağımlı hayvan modelleri oluşturularak deneysel çalışmalar yapılabilir. Başka bağımlılık tiplerine yönelik deney hayvanları yetiştirilmesine yönelik çalışmalar da sürdürülmektedir. Genetik bilimcilerin aydınlatılması için uğraş verdikleri bir başka nokta da bağımlılığın babadan oğula geçen bir niteliğinin olup olmadığıdır. Bu konuda retrospektif çalışmaların sonuçları son derece çelişkili olmakla beraber, yakın akrabalarında bağımlı olan kişilerde bağımlılığa karşı bir predispozisyon olabileceği görüşü bilim çevrelerinde genel olarak kabul görmektedir.^{9,10}

Bir ilacın deney hayvanlarında pozitif pekiştiri yaptığının gösterilmesi onun bağımlılık yapma potansiyeli hakkında fikir verebilmektedir. Bu özellik deney hayvanlarında en yaygın olarak kendine-verme (self-administration) deneyleri ile test edilebilir. Kendine-verme çalışmalarının sonuçları amfetamin ve kokain gibi psikomotor stimulanların, morfin ve heroin gibi opioidlerin, fensiklidin ve barbitüratlar ile ben-zodiazepinler, alkol, nikotin ve bazı uçucu

solventlerin güçlü pozitif pekiştiri yaptığına işaret etmektedir. Bu çalışmalarda esrar ve benzeri bileşiklerle çelişkili sonuçlar alınırken, LSD gibi halüsinojenlerin pozitif pekiştirci özellikleri gösterilememiştir. LSD ve esrar ile pozitif pekiştiri görülmemesi istisna olarak değerlendirilmeli ve deneysel yöntemin bu maddelerin pozitif pekiştirci etkilerini gösterme konusunda yetersiz olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Bağımlılık yapıcı maddelerin direkt pozitif pekiştirci olmaktan çok pozitif pekiştiriye katkı sağladıkları belirtilmektedir. Bazı koşullarda pozitif pekiştirci olarak etki gösteren bir ilaç, başka koşullarda etkisiz olabilir hatta negatif pekiştirci veya cezalandırıcı etki sergileyebilir. Pozitif pekiştiriye etkileyen bir başka faktör de ilacın dozudur.

Pozitif pekiştiride rolü olan nöronal mekanizmalar “madde bağımlılığın nöroanatomi ve nörokimyasal yönü” başlığı altında yazınının sonraki bölümünde incelenmiştir.

Bağımlılık yapıcı maddelerin diskriminatif (kendini tercih ettirici, ayırt ettirici) özellikleri, pozitif pekiştirci etki ile karşılıklı potansiyelize edici yönde bir etkileşimin sonucu olarak ortaya çıkar. Bağımlılık yapıcı maddelerle önce pozitif pekiştiri oluşur. Pekiştiri ilaç alınmadığı zamanlarda ilacın kendini tercih ettirici veya onu başka ilaçlardan ayırt eden özelliğine bağlı olarak tekrar hatırlanır ve ilaç alımı sürdürülür. Böylece diskriminatif özellik pozitif pekiştiri ile birlikte doğrudan “ilaç arayışı davranışının” gelişmesine katkıda bulunur. Bir ilacın diskriminatif özelliği ne kadar güçlü ise kullanma alışkanlığını bırakmak da o ölçüde güçtür. Bu maddelere bağımlı olan kişiler arasında tedavi yardımı ile madde alımını azaltan veya bırakanların büyük çoğunluğu belli bir süre sonra tekrar kullanıma başlamaktadırlar. Bu tip kişilerde ilaç arayışı davranışı bir önceki duruma göre daha güçlü bir şekilde ve çok daha kısa sürede yeniden oluşmaktadır. Buna nüks

(relapse) adı verilir. Bu maddelerden birine karşı pozitif pekiştiri oluşmuş kişilerde belli bir maddenin kullanımı bir süre bırakıldıktan sonra başka bir maddeyi deneme de yine öncekine benzer, ancak daha şiddetli ve kısa sürede oluşan bir pozitif pekiştiriye neden olur. Bağımlılık oluşuktan sonra madde temin edilemediği zaman ortaya çıkan anksiyete de bağımlılık yapıcı maddelerin diskriminatif özellikleri ile ilişkili kabul edilmektedir.

İlaçların etkilerine bağlı koşullandırıcı stimulus asıl pekiştiriye potansiyelize eden ikincil bir pekiştirici etken olarak ifade edilebilir. Örneğin tütün tipi bağımlılıkta sigara paketinin ve sigaranın görünüşü, dumanın kokusu gibi etkenler ikincil pekiştiri sağlar. Alkol bağımlıları için de örneğin rakıdaki anason kokusu böyle bir stimulusa örnek teşkil edebilir. Bunun nedeni büyük bir olasılıkla asıl pekiştirici olan nikotin ile kullanma süresi içinde bu tip etkilerin birçok kez eşleştirilmiş olmasıdır. Bağımlılık yapıcı maddelerden sigaranın ve bazı alkollü içkilerin reklamı yapılabilmektedir. Reklamlarda bu maddelerin tüketimini teşvik edici öğeler yer almaktadır. Bu tip reklamlar da ikincil pekiştiriye katkı sağlayabilir. Bu nedenle bu tip reklamların yasaklanması gerekmektedir.

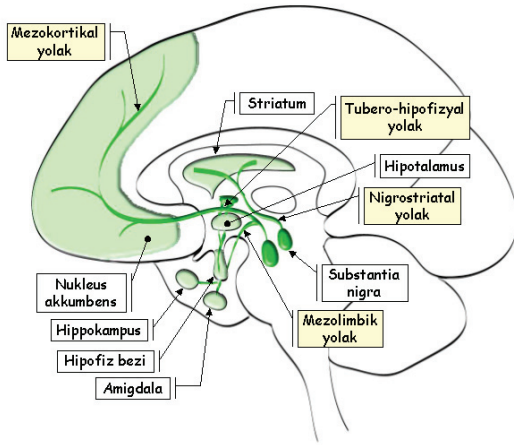
Maddelerin koşullandırıcı stimulan özelliği olup olmadığı pozitif pekiştiri ve diskriminatif stimulus testlerindeki benzer bir düzenek ile saptanabilir. Şöyle ki, deney hayvanı yine pedala bastığı zaman bağımlılık yapıcı maddeyi alabileceği bir ortama yerleştirilir. Hayvan pedala basıp maddeyi alırken aynı anda kırmızı ışık yanması gibi bir stimulus verilir. Belli bir süre sonra hayvan kırmızı ışık yandıkça pedala basar. Bunun ardından düzenekten bağımlılık yapıcı madde çıkarılıp yerine serum fizyolojik gibi etkisiz bir madde konulur. Bu durumda hayvan kırmızı ışık her yandığında pedala basmayı, madde alamamasına rağmen, sürdürüyorsa test edilen maddenin koşullandırıcı özelliği

olduğu ileri sürülebilir. Yapılan deneylerde bu tip özelliği en güçlü olan maddelerin opioidler, kokain ve nikotin olduğu saptanmıştır. Aversif (itici/tiksindirici) etkiler bağımlılık yapıcı ilaca kullanıcının ilgisini negatif yönde etkiler ve kullanıcının madde kullanımını azaltıcı yönde etki yapar. Bağımlılık yapıcı maddelerin çoğu etki profilleri içinde az veya çok ölçüde aversif (itici, tiksindirici) komponentleri de içerirler. Aversif yönü belirgin olan ilaçlar deney hayvanlarında kendine-verme eğilimini azaltıcı veya ortadan kaldırıcı şekilde etki ederler. Bazı kaynaklarda bağımlılık oluşan maddenin kesilmesi veya bulunamamasına bağlı olarak duyulan keyif alamama endişesi ve madde alınmadığı zaman yoksunluk sendromu geçirme korkusu gibi stimuluslar negatif pekiştirici ve bundan sakınmak için madde alımına devam etmek negatif pekiştiri olarak adlandırılmaktadır.

Madde bağımlılığının nöroanatomik, nörokimyasal ve nörobiyolojik yönü

Ventral ön beyin ile ventral orta beyini birbirine bağlayan bir halkanın ilaçların ödüllendirici etkileri ile yakın bir ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. Mediyal önbeyin demeti olarak da adlandırılan bu yol ventral tegmental alan (VTA) ve hipotalamus ile olfaktör tüberkül, septum ve nükleus akkumbensi birbirine bağlar ve büyük ölçüde miyelinli liflerden oluşmuştur. Yine VTA'daki A10 grubu hücrelerden orijin alarak, nükleus akkumbens, olfaktör tüberkül, kaudat putamenin ventral striatal bölgeleri ve frontal kortekse projeksiyon yapan liflerden oluşan mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik yolların psikostimülan ödüllendirme ve pekiştiride önemli bir role sahip olduğu artık iyice netleşmiştir. Bu iki yolak birlikte mezokortikolimbik yolak olarak da anılır (Şekil 3).

Nükleus akkumbens limbik bilgiyi alan ve bunu ekstrapiramidal motor sistem



Şekil 3- Beyin dopaminerjik sistemi ve madde bağımlılığı ile ilişkili yollar.¹¹

bağlantıları yoluyla motivasyona dönüştüren bir anatomik yapıdır. Amigdala, frontal korteks ve hipokampus gibi limbik yapılar da nükleus akkumbens aktivitesinin modülasyonu aracılığı ile ödüllendirmede rol oynayabilirler. Adı geçen tüm bu anatomik yapıların ve yolların alkol, opioidler, semptomimetik stimülanlar ve sigara başta olmak üzere tüm bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici (keyif verici) etkinliklerinde ve pozitif pekiştiri tesisinde önemli bir role sahip olduğu konusunda bilim insanları büyük ölçüde fikir birliği içindedir.^{5,6}

Bağımlılık yapıcı maddeler için ileri sürülen “psikomotor stimülasyon teorisine” göre¹² bağımlılık yapma özelliği olan tüm maddeler doza bağımlı olarak psikostimülan özelliktedir. Bu stimülan özellikler ödüllendirici ve öfori yapıcı niteliktedir ve yukarıda anılan nöroanatomik yapıları etkileyerek pozitif pekiştiriye yol açar. Buna göre ilaç arayışı davranışında fiziksel bağımlılığın rolü ilaçtan ilaca değişkenlik gösterir ve ikincil bir öneme sahiptir. Bu bir maddenin fiziksel bağımlılık oluşturma gücünün az olmasına bağlı olarak onun daha az zararlı bir madde olarak algılanmasının son derece yanlış bir yaklaşım olduğuna işaret etmektedir. Gerçekten de kokain gibi fiziksel bağımlılık oluşturma gücü örneğin morfine göre çok daha düşük olan bir madde en az morfin kadar şiddetli, hatta ondan daha fazla bir ilaç arayışı davranışına neden olabilmektedir.

Dopamin ve Dopaminerjik Sistem

Bağımlılık oluşturan maddelerin ilişkili olduğu nörokimyasal sistemler arasında mezokortikolimbik yolak ile ilişkisi de göz önüne alındığında dopamin ve dopaminerjik sistem şüphesiz özel bir öneme sahiptir. Yapılan birçok deneysel çalışmada dopaminin ödüllendirme ve pozitif pekiştiri olaylarına aracılık ettiğini düşündüren veriler elde edilmiştir. Alkol bağımlılarında bromokriptin gibi dopaminerjik agonistlerin bazı yoksunluk sendromu belirtilerini iyileştirmesi¹³ bu görüşü doğrular niteliktedir. Benzer sonuçların bir presinaptik α_2 reseptör agonisti olan klonidin ile de gözlenmesi¹⁴ dopamin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin alkol gibi bağımlılık yapıcı maddelerin yerine geçerek madde alımını inhibe ettiği görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur. Opioidlerin ödüllendirici etkilerinin teşvik edici (incentive) ve tamamlayıcı (consummatory) olmak üzere iki fazı tanımlanmıştır. Opioid ödüllendirmesinin teşvik edici fazında dopaminin rolü net bir şekilde ortaya konmuştur.⁷ Alkol, kokain ve diğer psikostimülan özellikli bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici ve pozitif pekiştiri etkilerinde de mezokortiko-limbik yolak ve dopaminin önemli bir rolü olduğunu gösteren bulgular vardır.^{6,15}

Dopaminerjik sistemin ödüllendirme ile ilişkisinde dopamin reseptörlerinin ve özellikle de dopaminerjik D_2 reseptörlerin önemli bir role ve katkıya sahip olduğu yukarıda belirtilmişti. Dopamin D_2 reseptörlerinin özellikle madde bağımlılığını ilgilendiren ödüllendirmenin genetik zemininde de önemli bir katkıya sahip olduğu yolunda araştırma sonuçları yayınlanmıştır. Bu araştırmaların çoğunda yapılan ortak vurgu, dopamin D_2 reseptör eksikliği ile ödüllendirmeye duyarlılıkta bir azalma olduğu şeklindedir. Son zamanlarda madde bağımlılığının bir “ödül eksikliği sendromu” olabileceği şeklinde görüş bildiren verilerde artışlar gözlenmektedir.¹⁶⁻¹⁸

Ödül eksikliği sendromu sadece alkol ve madde bağımlılığını değil, başta abartılı düzeyde kumar oynama ve hiperseksüalite gibi

başka bağımlılıkların yanı sıra dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Tourette sendromu, şizofreni ve antisosyal davranışlar gibi abartılı dürtüsel kompulsif davranışlarla karakterize hastalıkların da bir parçası olabilir.¹⁶⁻¹⁸

Ödül eksikliği sendromunu üzerine çalışmaların büyük çoğunluğu alkol bağımlıları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda ödül eksikliğinin özellikle dopamin D₂ reseptörlerinde fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olduğu ve bunun da genetik bir temelinin bulunabileceği ileri sürülmüştür.¹⁹

Dopamin D₂ geni (DRD₂) izole edilmiş beş dopamin reseptör geninden biridir. Yapılan birçok geniş ölçekli çalışmada bu genin Taq I A1 aleline sahip kişilerde azalmış D₂ reseptör bağlanma afinitesi gözlenmiştir. Taq I A1 aleline sahip kişilerde alkolik olma oranı bu alele sahip olmayan aynı etnik orijine sahip olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.^{20,21} DRD₂ Taq I A1 aleline sahip kişilerde dopamin D₂ reseptörlerine bağlanma afinitesinde azalma olduğu²¹ ve bu kişilerin bromokriptin gibi dopaminerjik agonist tedavisine alkol özleminin giderilmesi ve anksiyetenin azaltılması anlamında daha iyi yanıt verdiği²² ileri sürülmüştür. Bununla beraber, alkolizm ile A1 aleli bulunması arasında herhangi bir ilişki olmadığını ileri süren araştırmalar da yayınlanmıştır.²³⁻²⁵ Negatif sonuca ulaşan çalışmaların daha kısıtlı sayıda denek içerdiği dikkat çekici bir noktadır.

Yukarıdaki verilerin ışığında, alkol ve madde bağımlılığında, D₂ reseptörlerin dopamin bağlama afinitesinde düşüşle karakterize bir hipodopaminerjik aktivite oluştuğunu ve bunun giderilmesi için kişilerin alkol gibi dopaminerjik sistemi uyaran agonistlere yönelerek ödül eksikliğini telafi etmeye çalıştığını düşünebiliriz. Ödül eksikliği hipotezinin sadece alkol için değil; kokain, opioidler, esrar ve nikotin gibi başka bağımlılık yapıcı maddeler için de geçerli olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁶ Bağımlılık yapıcı maddelerin tekrarlayan kullanımlarının zaman içinde glutamat, serotonin ve GABA başta olmak üzere beyinde başka nörotrans-

mitter sistemlerini de etkileyerek bu maddelerin sürekli kullanımına zemin hazırlayan bir ters adaptasyona neden olabileceğini düşünebiliriz. Bu hipotez, bağımlılık oluşumunda, mevcut literatür ışığında akla yakın görünmekle beraber, madde bağımlılığı sadece bir nörotransmittere ve sadece genetik faktörlere yüklenemeyecek kadar karmaşık bir fenomendir. Eğer madde bağımlılığı tek başına ödül eksikliği sendromu olsaydı çeşitli dopaminerjik agonistlerin verilmesi ile kolaylıkla tedavi edilebilir bir hastalık olması gerekirdi. Madde bağımlılığında ödül eksikliği fenomeni ve dopaminin rolü göz ardı edilemeyecek kadar önemlidir ve mevcut veriler çerçevesinde daha çok bağımlılığın başlangıç dönemi ile ilişkili gibi görünmektedir.

Ödül eksikliği sendromunun bazal gangliyonlar, başta nükleus akkumbens olmak üzere mezolimbik beyin bölgeleri, prefrontal korteks, hipotalamus ve amigadala gibi limbik sistemin önemli parçalarını da kapsayan geniş bir beyin alanındaki çeşitli anormalitelerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.¹⁸ Bu beyin bölgelerinde dopamin dışında başka önemli nörotransmitterler ve bunlara ait reseptörler de yer almaktadır. Alkole bağımlı ödüllendirmede dopaminin yanı sıra GABA, glutamat ve serotoninin de katıldığı "ödül kaskadı"ndan da söz edilmekle beraber,¹⁶⁻¹⁸ gerek ödül eksikliği sendromunun da bu kaskadın işleyişi, gerekse madde bağımlılığın ödül eksikliği dışında kalan etki mekanizmalarının anlaşılması ile ilişkili daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim sürmektedir.

GABA ve GABAerjik Sistem

GABA ve GABAerjik sistemde oluşan adaptasyonun özellikle alkol ve sedatif-hipnotik ilaçlara karşı gelişen fiziksel bağımlılıkta rolü olduğuna işaret eden çalışmalar yapılmıştır. GABA bilindiği gibi santral sinir sisteminde en yaygın inhibitör nörotransmitterdir. GABA-A reseptörü, benzodiazepin reseptörü ve klorür iyonoforu ile birlikte alkol ve benzodiazepinler gibi sedatif-hipnotiklerin etki mekanizmasında önemli bir role sahiptir. Bilindiği gibi GABA nöronal düzeyde hücre içine Cl⁻ girişini artırır ve elektrofizyolojik düzeyde bir postsinaptik

inhibisyon yapar. GABA'nın bu etkileri benzo-diazepinler, barbitüratlar ve alkol tarafından potansiyelize edilmektedir. GABA'nın etkilerini bu şekilde potansiyelize eden maddelerin anksiyolitik etkilere sahip olduğu da bilinmektedir. Deney hayvanlarında GABA-A reseptör antagonistleri ve benzodiazepin ters (invers) agonistlerinin sedatif-hipnotiklerin antikonflikt etkilerini bloke ederken, GABA-A reseptör agonistlerinin bu etkileri güçlendirmesi bunun en güçlü kanıtlarından biridir.

Flumazenil gibi bazı benzodiazepin reseptör antagonistlerinin de doza bağımlı bir şekilde alkol yoksunluk sendromunun bazı semptomlarını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.²⁶ Bu noktadan hareket ile alkol ve sedatif-hipnotiklerin anksiyolitik ve sedatif etkilerinin bu maddelere gelişen bağımlılıkta ödüllendirici ve pozitif pekiştirici rolü olduğu ileri sürülmüştür. Amigdala, ventral ön beyin, olfaktör tüberkül ve globus pallidum gibi anatomik bölgelerde GABAerjik aktivitenin yukarıda bahsedilen etki düzeneği ile sedatif-hipnotiklerin ve alkolün yaptığı ödüllendirmeye ve pozitif pekiştirmeye önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir.¹⁵

Glutamat ve Glutamaterjik Sistem

Glutamaterjik sistem ve glutamatın fiziksel bağımlılık gelişiminde rolü olabileceğini düşündüren bulgular vardır. Literatürde NMDA reseptörlerinde oluşan bir adaptasyonun morfin ve alkol yoksunluk sendromu ile ilişkisine işaret eden bazı makaleler yayımlanmıştır.²⁷⁻²⁹ MK-801 gibi NMDA reseptör antagonistlerinin morfin ve alkol yoksunluk sendromunun epileptik nöbetleri üzerine etkili olması, bu tip maddelerin kronik kullanımı esnasında NMDA reseptörlerinde oluşan bir adaptasyonun fiziksel bağımlılık ile ilişkisini düşündürmektedir.^{30,31} Beyinde gerçekleştirilen elektrofizyolojik ve nörokimyasal çalışmalarda akut alkolün hem NMDA hem de kainat reseptörlerinde glutamatın ek-sitatör etkisini inhibe ettiği ve GABA-A reseptörlerinde GABA etkisini güçlendirdiği, kronik alkolün ise NMDA reseptör sayısında bir artışa karşılık GABA-A'nın fonksiyonunda ve sayısında

belirgin bir azalma oluşturduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalarda kainat cevaplarında kronik alkol ile bir değişiklik saptanamamıştır. Bu bulgular da NMDA reseptörleri ve glutamatın fiziksel bağımlılık gelişimine ve yoksunluk sendromuna neden olan santral sinir sistemi adaptasyonuna katkısı olabileceğine işaret etmektedir.⁸ Bu bulguların ışığında alkol yoksunluk sendromu esnasında ortaya çıkan anksiyete ve epileptik nöbetlerde GABAerjik ve glutamaterjik sistemlerdeki birbirine zıt santral değişikliklerin önemli bir katkısı olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar aynı zamanda diğer güçlü fiziksel bağımlılık oluşturan maddeler için de ipucu verir niteliktedir.

Bu tip nörokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalarda akut alkolün voltaja duyarlı Ca^{2+} kanallarında bir inhibisyona neden olduğu da gösterilmiştir. Bu tip bulgular madde bağımlılığında Cl^- iyonoforu dışında voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ca^{2+} antagonistlerinin alkol yoksunluk sendromunun bazı semptomlarını düzeltici etkileri de³² bu düşüncüyü doğrular niteliktedir.

Endojen Opioid Peptidler

Beta-endorfin, enkafalinler ve dinorfin gibi endojen opioid peptidlerin opioidlerin ödüllendirici ve pozitif pekiştirici özelliklerinde rolü olabileceğini gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır. Opioid peptidlerin VTA veya nükleus akkumbens içine injekte edilmesi deney hayvanlarında intrakranial self-stimülasyonu uyarır ve lokomotor aktivitede artışa neden olur. Hipokampus ve hipotalamusa bu maddelerin injeksiyonu da benzer sonuçlara neden olmuştur.³³

Opioid peptidler hem bağımsız olarak hem de nükleus akkumbensten dopamin saliverilmesini artırarak pozitif pekiştirmeyi yapabilirler. μ ve δ tipi opioid reseptörlerinin opiyatların pozitif pekiştirmeyi yapmasında önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen en önemli bulgu μ reseptör antagonistlerinin deney hayvanlarında doza bağımlı bir

şekilde opiyat kendine-vermeyi azaltmalarıdır. Nalokson ve naltrekson gibi opioid reseptör antagonistlerinden klinikte bağımlılarda opioid özlemini azaltmakta yararlanılmaktadır. δ reseptörlerin ise daha çok dopamin D_1 reseptörlerine bağımlı motor stimülasyonda ve ödüllendirmede önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Serotonin ve Serotonerjik Sistem

Serotonin antagonistlerinin yeme içme davranışının yanısıra alkol gibi bazı bağımlılık yapıcı maddelerin tüketimini veya tercihinin azalttığı yolunda bazı yayınlar yapılmıştır. Bununla beraber serotoninin bağımlılık gelişimindeki rolü dopamin kadar açık bir şekilde ortaya konamamıştır. Ancak çalışmalar sonucu serotoninin de ilaç arayışı davranışı üzerine direk veya modüle edici bazı etkilere sahip olduğunun bulunması sürpriz sayılmamalıdır. Nitekim deney hayvanlarında yapılan bazı çalışmaların sonuçları beyin çeşitli bölgelerinde kronik etanol kullanımı ve etanol yoksunluk sendromu döneminde serotonerjik döngüde (turnover) önemli değişiklikler olduğuna işaret etmektedir.^{34,35}

Noradrenalin ve Noradrenerjik Sistem

Noradrenerjik sistemin yoksunluk sendromunun agresif komponentlerinde rolü olabileceğini düşündüren gözlemler vardır. Bağımlılık yapıcı maddelerin belli bir süre kullanımı sonucu lokus seruleus (LC) gibi önemli noradrenerjik komponentlerde bir adaptasyon oluşması ve maddenin ani olarak kesilmesi sırasında ortaya çıkan hiperaktivite ve ajitasyon gibi kesilme semptomlarında bu adaptasyonun rolü olması kuvvetle muhtemeldir. Santral presinaptik α_2 adrenerjik reseptörler presinaptik nöronlardaki noradrenerjik ateşlemeyi inhibe eden otoreseptörlerdir. Bu reseptörlerde gelişen bir duyarlılaşmanın alkol yoksunluk sendromunun ajitasyon, hiperaktivite ve hipereksitabilite gibi semptomlarından sorumlu olabileceğini düşündüren birçok bulgu vardır. Klonidin gibi santral α_2 agonistlerinin alkol yoksunluk sendromunda faydalı etkilerinin olması

ve alkol yoksunluk sendromu esnasında artmış noradrenalin turnoveri bu görüşü destekler niteliktedir.^{14,15}

Alkolün LC'da noradrenerjik aktiviteyi inhibe ettiği ve LC'daki artmış noradrenerjik aktivitenin anksiyete ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu görüşten hareketle alkolün LC üzerine inhibitör etkisinin anksiyeteyi gidererek pozitif pekiştiriye katkıda bulunduğu ileri sürülmüşse de bu görüş bilim insanları tarafından çok fazla desteklenmemiştir. Alkolün LC'da noradrenerjik aktiviteyi artırdığını ileri süren görüşler de mevcuttur. Ayrıca adrenerjik α_1 reseptörlerin dopaminerjik reseptörler ile birlikte düşük doz alkolün psikomotor uyarıcı (ödüllendirici) etkilerine katkı sağladığını gösteren bazı bulgular da mevcuttur. Çalışmalar değerlendirildiğinde alkolün muhtemelen psikostimülan özelliklerinin belirgin olduğu düşük dozlarında dopaminerjik stimülasyonun yanısıra LC inhibisyonu da yaparak pozitif pekiştiri yaptığı düşünülebilir. Ancak LC inhibisyonunun ödüllendirmeye katkısı doza bağımlılık gösterebilir ve deneysel çalışmaların sonuçları dopaminerjik sistemdeki kadar kesin değildir.

Adenozin ve Adenozinerjik Sistem

Adenozin riboza bağlı bir pürindir; beyinde kendine özgü reseptörleri vardır ve GABA gibi santral sinir sisteminin inhibitör nitelikli nörotransmitterlerinden biridir. Beyindeki birçok nöronun ateşlenmesini (firing) inhibe edici özelliğe sahiptir.

Adenozinin santral sinir sisteminde yer alan A_1 ve A_{2a} reseptör alt tiplerinin anksiyete ile ilişkili olduğuna işaret eden çalışmalar yapılmıştır. Şöyleki, adenozin reseptörlerinin nonspesifik bir antagonisti olan metilksantin türevi kafein ve teofilin santral adenozin reseptörlerini bloke ederek adenozinin nöronların ateşlenmesini engelleyen inhibitör etkilerini bloke etmekte ve anksiyete semptomlarına neden olmaktadır. Ayrıca farelerde gerçekleştirilen bazı deneysel çalışmaların sonuçları özellikle selektif adenozin A_1 reseptör agonistlerinin anksiyolitik etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir.

Gerek adenosin A_1 gerekse A_{2a} reseptörlerinin yokluğunun ise farelerde anksiyete belirtilerini şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür.³⁶⁻³⁸

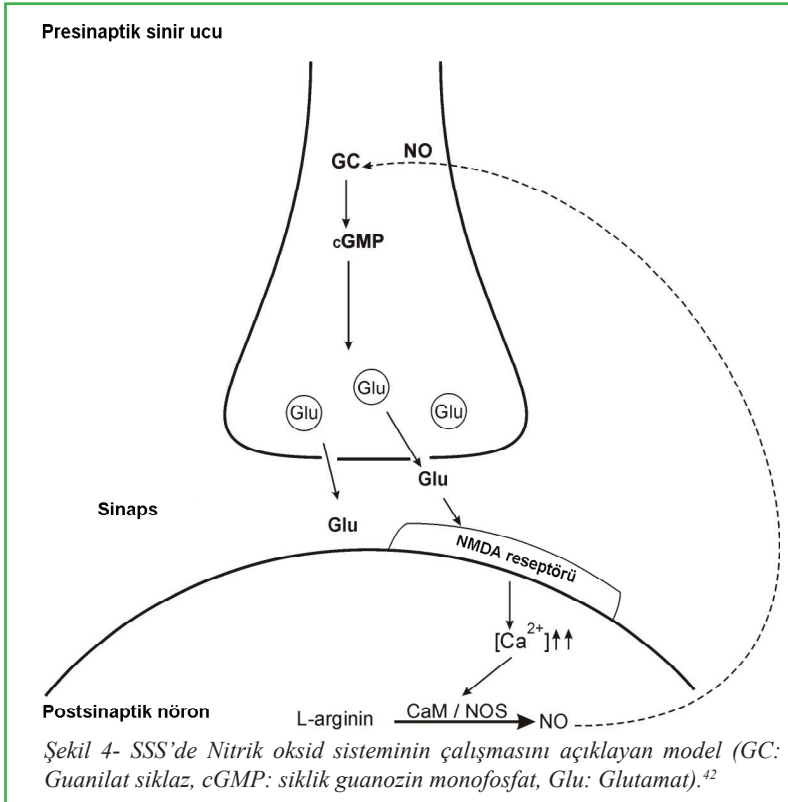
Anksiyete ve anksiyete sonucu ortaya çıkan davranışlar gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında alkol, barbitürat ve opioid tipi bağımlılıkta gözlenen yoksunluk sendromunun önemli belirtilerinden biridir. Öte yandan bir adenosin antagonisti olan kafein de amfetamin ve kokain gibi diğer stimülanlara benzer olarak motor stimülan ve öforizan etkiler oluşturur. Kafeinin uzun süre kullanımı ise kafein bağımlılığına neden olur. Bu veriler santral adenozerjik sistemin bağımlılık sırasında gözlenen yoksunluk sendromuna katkı sağlayabileceğine işaret etmektedir.

Santral Nitrik Oksid ve Nitrerjik Sistem

Son zamanlarda santral nitrerjik sistemin morfin ve alkol bağımlılığında rolü olabileceğine ilişkin bazı veriler elde edilmiştir. NG-nitro arginin metil ester (L-NAME) ve 7-nitro indazol (7-NI) gibi bazı Nitrik oksid sentaz (NOS) inhibitörlerinin deney hayvanlarında morfin ve alkol yoksunluk sendromunda ortaya çıkan semptomların şiddetini azaltırken, amfetamin ve kafein gibi psikostimulanlarla indüklenen lokomotor hiperaktiviteyi bloke etmeleri ve sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunda ortaya çıkan odiyoenik epileptik nöbetlerde nitrik oksidin endojen bir mediyatör olabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiş olması, santral nitrerjik sistemin madde bağımlılığının özellikle tedavisi konusunda umut verici, yeni ve incelenmeye değer bir hedef olduğu izlenimini vermektedir.³⁹⁻⁴³

Etanol ile opioidlere fiziksel bağımlılık gelişiminde nitrik oksid (NO)'nun glutamaterjik sistem ile etkileşmesinin söz konusu olduğu ve bu etkileşmeye ikinci ulak cGMP'nin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Eksitator aminoasit reseptörlerinin özellikle de NMDA reseptörlerin glutamat aracılığı ile uyarılması post-sinaptik nöron membranında hücre içine Ca^{2+} girişini artırarak NO sentezini katalizleyen enzim olan NOS'un Ca^{2+} /Calmodulin aracılı aktivasyonuna neden olur. NOS'un aktive olması da NO sentezlenmesi ve üretimindeki artışla sonuçlanır. Postsinaptik nöronda sentezlenen ve salıverilen NO retrograd olarak presinaptik uca difüze olur ve guanilat siklaz (GC) uyarak, presinaptik uçtan cGMP aracılı glutamat salınımını provoke eder (Şekil 4).

Özellikle alkol ve opioid bağımlılığı üzerine gerçekleştirilen bazı çalışmaların sonuçları santral eksitator amino asiderjik stimülasyonun yoksunluk sendromunun belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.



Agmatin ve bağımlılık

Agmatin arginin dekarboksilaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla argininin dekarboksilasyonu sonucu oluşan katyonik bir amindir. Agmatin biyolojik olarak aktif bir maddedir ve yüksek bir afinite ile imidazolin ve α_2 -adrenerjik reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir.⁴⁴⁻⁴⁶ Agmatin sıçanlarda gerek periferde gerekse santral sinir sisteminde NO sentezinde görev yapan enzim olan NOS'u^{47,48} ve beyinde glutamaterjik NMDA reseptörlerini⁴⁹ inhibe eder. Agmatinin rodentlerde nosiseptif modülasyon yaptığı,^{50,51} morfinin analjezik etkisini potansiyelize ettiği ve bu potansiyalizasyonda α_2 -adrenerjik reseptörlerin önemli bir rolü olduğu⁵² gösterilmiştir.

Agmatinin rodentlerde morfin ve alkol yoksunluk sendromunun bir çok belirtisini hafiflettiği ve bu etkisinden NOS inhibisyonu yapıcı veya NMDA reseptörlerini inhibe edici özelliklerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.^{40,53} Agmatinin NOS inhibisyonu ve NMDA reseptör antagonisti özellikleri ile anksiyete ve epilepsi gibi başka eksitator nitelikli nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği veya nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların etkilerine katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Bununla beraber agmatinin morfinin analjezik etkilerini güçlü bir biçimde potansiyelize etmesi ve ağrıya yardımcı olması nedeni ile vücut geliştiriciler tarafından performansı artırıcı olarak kullanılması ve agmatin gibi NMDA inhibisyonu yapan bazı maddelerin kötüye kullanım potansiyeli bulunması bu nörokimyasala temkinli yaklaşmamız gerektiğini düşündürmektedir. Yakın tarihlerde yayınlanan araştırma sonuçları da agmatinin belli bir doz aralığında deney hayvanlarında şizofreni belirtilerini modellediğine işaret etmiştir.^{54,55} Aynı düzenekte amfetamin türevleri ve fensiklidin de agmatine benzer etkiler oluşturmaktadır. Bu veriler agmatin içeren ürünlerin kötüye kullanım potansiyeli olabileceğini düşündürmektedir. Deney hayvanlarında alkol ve morfin yoksunluk belirtilerini hafifletmesinin nedeni bu maddelerin etkilerini taklit etmesi, yani bu maddelerle arasında çapraz bir bağımlılık olması ile ilişkili olabilir.

Nöropeptidler, Kolesistokinin ve P Maddesi

Kolesistokinin uyanç ve duygudurum ile ilişkili bir nöropeptiddir. Kolesistokinin bir anksiyete bozukluğu tipi olan panik atakların olası bir nöromedyatörü olduğu ileri sürülmüştür. Kolesistokininin B reseptör alt tipini antagone eden ajanların rodentlerde alkol yoksunluk sendromunun özellikle geç döneminde ortaya çıkan belirtilerini hafifletmesi bu nöropeptidin alkole fiziksel bağımlılık gelişiminde rolü olabileceğine işaret etmektedir.⁵⁶

Bir nörokinin olan P maddesi (Substance P) ağrının duyumsanmasında önemli bir role sahiptir. P maddesinin ayrıca diğer nörokininler gibi anksiyetenin modülasyonunda da rolü olduğuna işaret eden deneysel çalışmalar yapılmıştır. Yakın tarihli bir çalışmada⁵⁷ P maddesinin anksiyojenik etkilerine santral nitrik oksidin önemli bir katkısı olduğuna işaret eden deneysel bulgular elde edilmiştir.

Kanabinoid sistemi

Esrar bitkisinin içinde bulunan en etkin psikoaktif madde olan $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol ($\Delta 9$ -THC) ve türevleri (kanabinoidler), yalnızca madde bağımlılığı literatüründe değil, aynı zamanda potansiyel terapötik kullanımı açısından da son zamanlarda araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır. Şimdiye kadar en az iki kanabinoid reseptör geni klonlanmış olmakla birlikte, üçüncü bir reseptör için kanıtlar da bulunmaktadır.⁵⁸ Bu reseptörlerden ilki olan CB₁ reseptörü santral sinir sisteminde baskın olan kanabinoid reseptörü olması nedeniyle bazı kaynaklarda "beyin kanabinoid reseptörü" olarak da adlandırılmaktadır.⁵⁹

Ventral tegmental alanda (VTA) ve nükleus akkumbenste önemli miktarlarda CB₁ reseptörü bulunmaktadır. Bununla birlikte, nükleus akkumbensin çevre alanlarında, merkez alanlarına göre anlamlı derecede daha fazla CB₁ reseptörü bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu bölgede CB₁ reseptörlerinin dopaminerjik hücrelerin terminal ya da hücre gövdelerinde

bulunmadığı da bilinmektedir.^{60,61} Δ9- THC ya da diğer kannabinoid agonistleri, nükleus akkumbensinde dopamin salınımını artırmaktadır; ama bu etki, nükleus akkumbensin yalnızca kakuk alanları ile sınırlı görünmektedir.⁶²

Esrar yoksunluğunun görece hafif geçmesinin nedenleri arasında en önemlisi, Δ9- THC'nin alkol, kokain ve opioid gibi ilaçlara göre yarı-ömrünün çok uzun olmasıdır. Yine de, son zamanlarda yapılan çalışmalarda ve özellikle CB₁ reseptör antagonisti SR-141716A sentezlendikten sonra, esrarın yoksunluk sendromuna yol açabileceğine ve belirgin fiziksel bağımlılık oluşturduğuna ilişkin kanıtlar giderek çoğalmaktadır. Kaymakçalan⁶³ rhesus maymunlarda kronik Δ9- THC verilmesi ile hiperirritabilite, tremor ve anoreksi gibi yoksunluk belirtileri oluştuğunu kaydetmiştir.

CB₁ reseptör antagonisti SR-141716A'nın (rimonabant) morfinle eşleştirilen koşullu yer tercihini önlediği gösterilmiştir.⁶⁴ Bu çalışmada SR-141716A aynı zamanda, 5 gün boyunca morfin uygulanmış sıçanlarda nalokson ile presipite edilmiş yoksunluk belirtilerini de azaltmıştır. Başka çalışmalarda da, eroinin sıçanlarda kendine verilmesi SR-141716A tarafından,⁶⁵ Δ9- THC'nin maymunlarda kendine verilmesi ise opioid antagonisti nalokson tarafından inhibe edilmiştir.⁶⁶ Bu bulgular, kannabinoid reseptörü blokörlerinin, opiyat bağımlılığı tedavisinde yeni yaklaşımlara olanak sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla beraber, bağımlılık ile ilişkili güncel kaynaklarda opioid antagonisti olan naloksonun kronik olarak Δ9- THC verilen deney hayvanlarında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkardığı, kannabinoid CB₁ reseptör antagonisti olan rimonabantın da morfine bağımlı sıçanlarda morfin yoksunluk belirtile-rini presipite ettiği belirtilmektedir.⁶⁷

Nöroblastoma hücre kültürlerinde kronik alkole maruziyet endojen kannabinoid olan anandamid düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Farelerde de kronik alkol alımı kannabinoid CB₁ reseptörlerinde down-regülasyona neden olmaktadır. Sıçanlarda etanol ve Δ9- THC arasında çapraz tolerans geliştiği saptanmıştır.^{67,68} Öte yandan etanol tercih eden rodentlerde gerçekleştirilen

bazı çalışmalarda CB₁ reseptör antagonistlerinin etanol tüketimini azalttığına işaret eden veriler elde edilmiştir.^{69,70} Lallemand ve diğ. de⁷¹ CB₁ reseptör antagonisti olan SR141716A'nın düşük dozlarında (3 mg/kg) sıçanlarda etanol tercihini etkilemezken, yüksek dozlarda (10 mg/kg) etanol tercihinin artırdığını ileri sürmüşlerdir.

Bütün bu veriler kannabinoid reseptör antagonistlerinin alkol ve madde bağımlılığın tedavisindeki yerinin henüz tartışmalı olduğuna ve konunun daha detaylı incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Madde Bağımlılığında Nöroplastisite Hipotezi

Sinir sistemi organizmanın içinde gerçekleşen değişiklikler kadar çevresel değişikliklere de adapte olabilecek bir yapıya sahiptir. Her türlü iç ve dış stres diğer organ ve sistemlerde olduğu gibi beyinde de değişikliklere yol açabilir. Değişiklik sonuçta sinaptik etkinliğin değişmesidir.⁷²

Nöroplastisite gelen uyarının niteliğine göre beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu ağların yapısal özellikleri ve mental işlevlerindeki değişikliklerdir. Stres altında bu değişiklikler sonucu depresyon ve şizofreni gibi hastalıklar oluşabildiği gibi öğrenme gibi önemli santral fonksiyonların oluşumunda ve hastalıkların iyileşmesinde de nöroplastisite rol oynar. Fiziksel bağımlılık gelişimi ve yoksunluk sendromu beyinde nöronal bağlantılarda ve nörotransmitter sistemlerinde oluşan “ters adaptasyonla” yakından ilişkilidir. Bu “ters adaptasyon” nöroplastisite ile ilişkili değişikliklerin sonucu olabilir. Madde bağımlılığı araştırmalarının nöroplastisiteye (nörogenezis, apoptozis, nörotrofik faktörler, nöronların dirençleri vb.) odaklanması ve nöroplastisite üzerine olumlu etkiye sahip ilaçların madde bağımlılığında da denenmesi madde bağımlılığının etki düzeneğinin anlaşılmasına ve tedavisine önemli katkılar sağlayabilir. Nitekim deneyel çalışmalarda beyin nöroplastisitesinde etkili olduğu ileri sürülen bir antidepresan olan tianeptinin^{73,74} alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin şiddetini hafifletici etkisi⁷⁵ de bu görüşü destekler niteliktedir.

Kaynaklar

1. Uzbay, İ.T. Madde bağımlılığı. Silahlı Kuvvetler Dergisi 399 (Ocak): 99-115, 2009.
2. Uzbay İT. Madde bağımlılığı ve Hiperikum perforatum'un madde bağımlılığı üzerine etkileri. Fito-terapi, 2009.
3. Kayaalp SO, Uzbay İT. İlaç kötüye kullanımı ve ilaç bağımlılığı. In: KAYAALP Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kayaalp, S.O. (ed.), 11. Baskı, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2005, s. 816-836.
4. Uzbay IT. Nöropsikofarmakoloji. Rasyonel İlaç Kullanımı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007.
5. Koob FG, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science 242: 715-723, 1988.
6. Koob FG. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol Sci 13: 177-184, 1992.
7. Stoleran I. Drugs of abuse: behavioral principles, methods and terms. Trends Pharmacol Sci 13: 170-176, 1992.
8. Uzbay İT., Yüksel, N.: Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. Psikofarmakoloji. N. Yüksel (Ed.), Yenilenmiş 2. Baskı, s. 485-520, Çizgi Tıp Kitabevi, Ankara, 2003.
9. Crabbe JC, Belknap JK. Genetic approaches to drug dependence. Trends Pharmacol Sci, 13: 212-219, 1992.
10. Crabbe JC, Belknap JK, Buck KJ. Genetic animal models of alcohol and drug abuse. Science, 264: 1715-1723, 1994.
11. Uzbay İT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
12. Wise RA, Bozart MA. A Psychomotor stimulant theory of addiction. Psychol Rev, 94: 469-492, 1987.
13. Borg V, Weinholdt T. Bromocriptine in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Acta Psychiatr Scand, 65: 101-110, 1982.
14. Parale MP, Kulkarni SK. Studies with a-2 adrenoceptor agonists and alcohol abstinence syndrome in rats. Psychopharmacology, 88: 237-239, 1986.
15. O'Brien CP. Drug addiction and abuse. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. (Ed.) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, McGraw-Hill, 1996, s.557-577.
16. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastera VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. J Psychoactive Drugs 32 (Suppl. i-iv): 1-112, 2000.
17. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. Prog Brain Res 126: 325-341, 2000.
18. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. Am J Med Genet 132B: 29-37, 2005.
19. Uzbay İT. Madde bağımlılığı ve dopaminerjik sistem. Türkiye Klinikleri, Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri (Alkol ve Madde Bağımlılığı Özel Sayısı), 1(47): 65-72, 2006.
20. Blum K, Braverman ER, Wood RC, Gill J, Li C, Chen TJ, Taub M, Montgomery AR, Sheridan PJ, Cull JG. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. Pharmacogenetics 6: 297-305, 1996.
21. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 116:103-125, 2003.
22. Lawford BR, Young RM, Rowell JA, Qualichefski J, Fletcher BH, Syndulko K, Ritchie T, Noble EP. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. Nat Med 1: 337-341, 1995.
23. Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler HR, Krystal J, Merikangas K, Kennedy JL, Kidd KK. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. JAMA 266: 1801-1807, 1991.
24. Cruz C, Camarena B, Mejia JM, Paez F, Eroza V, Ramon De La Fuente J, Kershenobich D, Nicolini H. The dopamine D2 receptor gene TaqI A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican population. Arch Med Res 26: 421-426, 1995.
25. Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, Goate A, Rice J, Van Eerdewegh P, Reich T, Cloninger CR, Nurnberger JI Jr, Kowalczyk M, Wu B, Li TK, Conneally PM, Tischfield JA, Wu W, Shears S, Crowe R, Hesselbrock V, Schuckit M, Porjesz B, Begleiter H. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 22: 505-512, 1998.
26. Uzbay IT, Akarsu ES, Kayaalp SO. Effects of flumazenil (Ro 15-1788) on ethanol withdrawal syndrome in

rats. *Arzneim Forsch-Drug Res* 45: 120-124, 1995.

27. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 152: 332-340, 1995.

28. Davidson M, Shanley B, Wilce P. Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study. *Brain Res* 674: 91-96, 1995.

29. Thomas MP, Monaghan DT, Morrisett RA. Evidence for a causative role of N-methyl-D-aspartate receptors in an in vitro model of alcohol withdrawal hyperexcitability. *J Pharmacol Exp Ther* 287: 87-97, 1998.

30. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 251: 85-87, 1991.

31. Rossetti Z, Carboni S. Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in rat striatum. *Eur J Pharmacol* 283: 177-183, 1995.

32. Little HJ, Dolin SJ, Halsey MJ. Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. *Life Sci* 39: 2059-2065, 1986.

33. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 2005.

34. Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyığit EE, Aynacıoğlu Ş, Akarsu ES. Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs. *Drug Alcohol Depend* 53: 39-47, 1998.

35. Uzbay IT, Usanmaz S, Akarsu ES. Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. *Neurochem Res*, 25: 257-262, 2000.

36. Jain N, Kemp N, Adeyemo O, Buchanan P, Stone TW. Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *Br J Pharmacol* 116: 2127-2133, 1995.

37. El Yacobui M, Ledent C, Parmentier M, Costentin J, Vaugeois JM. The anxiogenic-like effect of caffeine in two experimental procedures measuring anxiety in the mouse is not shared by selective A(2A) adenosine receptor antagonists. *Psychopharmacology* 148: 153-163, 2000.

38. Johansson B, Halldner L, Dunwiddie TV, Masino SA, Poelchen W, Gimenez-Llort L, Escorihuela RM, Fernandez-Teruel A, Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XJ, Hardemark A, Betsholtz C, Herlenius E, Fredholm BB. Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc Natl Acad USA*, 98: 9407-9412, 2001.

39. Uzbay IT, Erden BF, Tapanyığit EE, Kayaalp SO. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci* 61: 2197-2209, 1997.

40. Arıcıoğlu-Kartal F, Uzbay IT. Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sci* 61: 1775-1781, 1997.

41. Çelik T, Zaglı Ü, Kayir H, Uzbay İT. Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice. *Drug Alcohol Depend* 56: 109-113, 1999.

42. Uzbay İT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 25: 43-52, 2001.

43. Kayir H, Uzbay IT. Evidence for the role of nitric oxide in caffeine-induced locomotor activity in mice. *Psychopharmacology* 172: 11-15, 2004.

44. Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science* 263: 966-969, 1994.

45. Piletz JE, Chikkala DN, Ernsberger P. Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha 2-adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 272: 581-587, 1995.

46. Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci* 21: 187-193, 2000.

47. Auguet M, Viossat I, Marin JG, Chabrier PE. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase by agmatine. *Jpn J Pharmacol* 69: 285-287, 1995.

48. Galea E, Regunathan S, Elipoulos V, Feinstein DL, Reis DJ. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochem J* 316(pt 1):247-249, 1996.

49. Yang XC, Reis DJ. Agmatine selectively blocks the N-methyl-D-aspartate subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 544-549, 1999.

50. Kolesnikov Y, Jain S, Pasternak GW. Modulation of opioid analgesia by agmatine. *Eur J Pharmacol* 296: 17-22, 1996.

51. Horvath G, Kekesi G, Dobos I, Szikszay M, Klimscha W, Benedek G. Effect of intrathecal agmatine on inflammation-induced thermal hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol* 368: 197-204, 1999.

52. Yeşilyurt Ö, Uzbay İT. Agmatine potentiates the analgesic effect of morphine by an alpha-2 adrenoceptor-mediated mechanism in mice. *Neuropsychopharmacology* 25: 98-103, 2001.

53. Uzbay IT, Yeşilyurt Ö, Çelik T, Ergün H, Işimer A. Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behav Brain Res* 107: 153-159, 2000.
54. Uzbay IT, Kayir H, Göktaay G, Yildirim M. Agmatine induces schizophrenia like-symptom in Wistar rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 18 (Suppl. 4): S399, 2008.
55. Uzbay IT, Kayir H, Göktaay G, Yildirim M. Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *J Psychopharmacol* (in press).
56. Wilson J, Little HJ. CCK(B) antagonists protect against some aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 967-973, 1998.
57. Baretta IP, Assreuy J, De Lima TCM. Nitric oxide involvement in the anxiogenic-like effect of substance P. *Behav Brain Res* 121: 199-205, 2001.
58. Alici T, Uzbay İT. Kannabinoidler: Ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinin nörobiyolojisi üzerine bir gözden geçirme. *Bağımlılık Dergisi* 7: 140-149, 2007.
59. Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 5: 417-431, 1998.
60. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 11: 563-583, 1991.
61. Julian MD, Martin AB, Cuellar B. Neuroanatomical relationship between type 1 cannabinoid receptors and dopaminergic systems in the rat basal ganglia. *Neuroscience* 119: 309-318, 2003.
62. Cheer JF, Wassum KM, Heien ML, Phillips PE, Wightman RM. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 24: 4393-4400, 2004.
63. Kaymakçalan S. Physiology and psychological dependence on THC in rhesus monkeys. In: Paton WDM, Crown J (eds) *Cannabis and Its derivatives*. Oxford University Press, London, 1972, s. 142-149.
64. Mas-Nieto M, Pommier B, Tzavara, Caneparo A, Da Nascimento S, Le Fur G, Roques BP, Noble F. Reduction of opioid dependence by the CB1 antagonist SR141716A in mice: evaluation of the interest in pharmacotherapy of opioid addiction. *Br J Pharmacol* 132: 1809-1816, 2001.
65. Navarro M, Carrera MR. Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L, Chowen JA, Gomez R, del Arco I, Villanua MA, Maldonado R, Koob GF, Rodriguez de Fonseca F. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J Neurosci* 21: 5344-5350, 2001.
66. Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient in marijuana in squirrel monkeys. *Nature Neurosci* 3: 1073-1074, 2001.
67. Brust JCM. *Neurobiological Aspects of Substance Abuse*. Second Edition, Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2004.
68. Hungund BK, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol Alcohol* 35: 126-133, 2000.
69. Arnone M, Maruani J, Chaperon F, Thiébot MH, Poncelet M, Soubrié P, Le Fur G. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 132: 104-106, 1997.
70. Colombo G, Agabio R, Fà M, Guano L, Lobina C, Loche A, Reali R, Gessa GL. Reduction of voluntary ethanol intake in ethanol-preferring sP rats by the cannabinoid antagonist SR-141716. *Alcohol Alcohol* 33: 126-130, 1998.
71. Lallemand F, Soubrié P, De Witte P. Effects of CB1 cannabinoid receptor blockade on ethanol preference after chronic alcohol administration combined with repeated re-exposures and withdrawals. *Alcohol Alcohol* 39: 486-492, 2004.
72. Uzbay İT. *Nöroplastisite ve Depresyon*, Çizgi Tıp Yaynevi, Ankara, 2005.
73. McEwen BS, Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *Eur Neuropsychopharmacol* 14 (Suppl 5): S497-502, 2004.
74. Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, Wood GE, McEwen BS, Grillo CA. Tianeptine increases brain-derived neurotrophic factor expression in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol* 565: 68-75, 2007.
75. Uzbay T, Kayir H, Celik T, Yuksel N. Acute and chronic tianeptine treatments attenuate ethanol withdrawal syndrome in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 478-485, 2006.

Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY

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

MADDE BAĞIMLILIĞI ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Giriş

Maddelere bağımlılık gelişiminde ortak olarak yaşanan süreç “ilaç arayışı davranışı”nın (drug seeking behavior) oluşumudur. Bu davranış büyük ölçüde bağımlılık yapıcı maddelerin pozitif pekiştirici ve diskriminatif (kendilerini başka maddelerden ayırt ettirici) etkiye sahip olmaları gibi motivasyonel özelliklerine bağlı olarak gelişir. Öte yandan bağımlılık yapıcı maddelerin belli bir süre kullanımı santral sinir sisteminde mekanizması henüz net olarak belirlenememiş olan bir nöroadaptasyona neden olur ve bunun sonucu olarak “fiziksel bağımlılık” gelişir. Maddelere fiziksel bağımlılık gelişimi sürecinin en önemli kanıtı maddenin sürekli kullanımının ani kesilmesini izleyen dönemde ortaya çıkan yoksunluk sendromu (veya yoksunluk krizi) denilen davranışsal reaksiyonlardır.^{1,2} Madde bağımlılığı ile ilişkili deneysel çalışmalarda da, deney hayvanlarında, bağımlılığın ya madde arayışı davranışı ya da yoksunluk krizi belirtileri üzerinden çeşitli modeller oluşturulabilir.

Bağımlılık araştırmalarında deney hayvanları ve deneysel modeller kullanma nedenlerini ise maddeler halinde şöyle sıralayabiliriz:³

1. Bağımlılık psikopatolojisi ile ilişkili kritik sorulara yanıt arayan deneysel çalışmaların çoğunun insanlar üzerinde gerçekleştirilmesi etik olarak olanaksızdır.

2. Deneysel hayvan modelleri üzerinde çeşitli değişkenler temel etkileri bakımından ve diğer değişkenlerle etkileşimleri bakımından ayrı ayrı değerlendirilebilirler.

3. Deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda özgül davranış tiplerini izole ederek, tedavi tekniklerine verdikleri cevapları, fizyopatolojileri ve orijinleri üzerinde çalışmalar ve değerlendirmeler yapmak mümkündür.

4. Hayvanlar üzerindeki çalışmalarla tedavi tekniklerinin etki düzenekleri saptanabilir.

Deneysel bağımlılık çalışmalarının özellikleri

Etik koşullar

Bağımlılık çalışmaları deney hayvanlarına eziyet verici niteliktedir. Bu nedenle gelişigüzel olarak deney hayvanları üzerinde çalışma organize edilmemelidir. Bu tip araştırmalar için en azından yerel etik komitelerden onay alınması zorunludur.

Kullanılacak yöntemin kullanılacak deney hayvanına uygunluğu, üzerinde çalışılacak hipotezi objektif bir şekilde test edebilirliği ve yerine konulabilecek daha az eziyet veren başka bir yöntemin bulunmaması deney hayvanları ile gerçekleştirilecek olan bağımlılık araştırmalarında etik kurul kararı alınırken özellikle üzerinde durulması gereken konulardır.

Laboratuvar koşulları

Deneklerin yaşadığı koşulların kalitesi sadece etik bir zorunluluk değil aynı zamanda yapılacak deneylerin güvenilirliğini de doğrudan etkileyen bir faktördür. Bu nedenle deneysel bağımlılık araştırmaları uluslararası ölçütlere sahip nitelikli laboratuvarlarda yürütülmelidir.

Bağımlılık çalışmalarının yürütüleceği laboratuvarın özellikleri aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:

1. Laboratuvar dış etkenlere karşı tamamen izole edilmiş olmalıdır.
2. Laboratuvarın ısısı ve bağıl nemi sabit tutulmalıdır. Isının $21 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ve bağıl nemin $\%60 \pm 5$ 'te tutulması idealdir.
3. Laboratuvarın aydınlatılması otomatik bir sistemle 12 saati aydınlık 12 saati karanlık dönem olacak şekilde ayarlanmalıdır.
4. Denekler çevreyi rahatlıkla görebilecekleri ve sosyal etkileşimlerini kolaylıkla sürdürebilecekleri büyüklükte kafeslere konmalıdır.
5. Kafesler içindeki denek sayısı rahat hareket etmelerine ve beslenmelerine olanak sağlayacak ölçüde olmalıdır.
6. Laboratuvarında uzman bir veteriner hekim bulunmalıdır. Bu gerek deney hayvanlarının gerekse laboratuvar çalışanlarının sağlığı açısından son derece önemlidir.
7. Deneklerin ve laboratuvarın temizliği sürekli ve hep aynı dönemlerde yapılmalıdır.
8. Laboratuvar temizliğinden sorumlu olan kişilerin de deney hayvanları hakkında yeterli bilgi ve sorumluluğa sahip olmaları gerekir.
9. Deneklere verilen yem ve içme suyu standardize edilmelidir. Günlük yem miktarındaki değişiklikler ve farklı olduğunu deneklere duyumsattırarak derecede değişik tat ve içeriğe sahip içme suyu verilmesi ve su kalitesinin sık sık değişmesi deney hayvanlarının davranışlarında öngörülemeyen ve deney sonuçlarını da etkileyebilen değişikliklere neden olabilir.

Deneysel çalışmalarla ilişkili genel kurallar

Bağımlılık çalışmalarında dikkat edilmesi gereken kurallar aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:

1. Kullanılacak yöntem model olarak seçilen deney hayvanına etik koşullar ve değerlendirilebilirlik bakımından uygun olmalıdır.
2. Kullanılacak denek sayısı yeterli olmalıdır. Bağımlılık çalışmaları ile ilişkili özellikle davranışsal modeller söz konusu ise her gruptaki denek sayısının en az 8 tane olması uygun olur. Daha az sayıda denekle çalışma bireysel farklılıklar nedeni ile istenen sonuçların alınamamasına neden olacaktır.
3. Deneylerin yapılış saatleri arasında özellikle birbiri ile karşılaştırılacak gruplar bakımından önemli farklılıklar olmamalıdır.
4. Skorlamalarda deneyimli bir tarafsız gözlemci kullanılmalıdır. Deney yapan kişinin testler sırasında uygulanacak ilaçların veya kontrol maddelerinin (salin vb.) ne olduğunu bilmesi de bir ölçüde tarafsızlık sağlayabilir.
5. Özellikle kombine ilaç uygulamalarında kontrol grubundaki deneklere de ilaç grubundaki ile aynı sayıda salin veya vehikül injeksiyonunun yapılması tüm kontrol grubuna da aynı stresin uygulanması bakımından gereklidir.
6. Kullanılacak deney hayvanının yöntemle adapte edilmesi (Örneğin, lokomotor aktivite ölçümlerinde deneklerin deneysel çalışmalara başlamadan önce aktivite cihazına alınarak ortama alışmalarını sağlamak gerekir).
7. Deneklerin deneyi yapacak kişiye adaptasyonları (Çalışmanın başında deneyi yapacak kişinin kendisine alıştırmak için belli bir süre deneklere dokunması –handling– gereklidir.)

Madde bağımlılığı çalışmalarında kullanılan yöntemler:

Son 30 yılda madde bağımlılığının mekanizmasının anlaşılmasına ve rasyonel tedavisine

yönelik deneysel hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar giderek yoğunlaşmış ve birçok deneysel model geliştirilmiştir. Bağımlılık yapıcı maddelerin etkilerini ve bunların tedavisini incelemek üzere deney hayvanlarında gerçekleştirilebilecek çalışmalar ve yöntemler Tablo 1’de görülmektedir:

Tablo 1- Deney hayvanlarında madde bağımlılığı çalışmalarında kullanılabilecek yöntemler

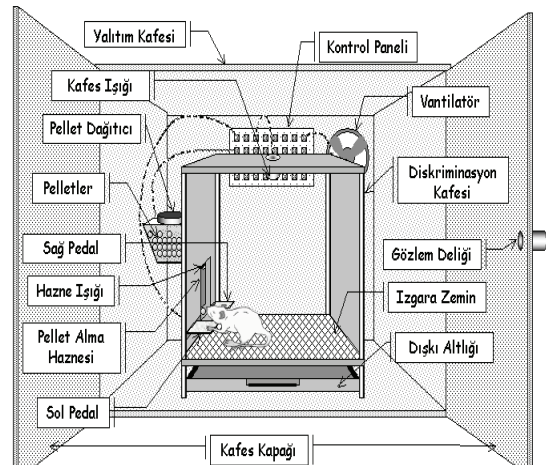
- Nörotransmitter tayini (Özellikle, dopamin, noradrenalin, serotonin, glutamat ve GABA)
- Bazı beyin bölgelerinde morfolojik ve histolojik incelemeler (Özellikle striatum, hipokampus ve serebral korteks)
- Kötüye kullanılan maddenin tayini
- Pozitif pekiştirme saptanması
- Diskriminatif etkinin değerlendirilmesi
- Yoksunluk sendromu belirtilerinin değerlendirilmesi
- Maddenin psikostimulan veya depresan özelliklerin değerlendirilmesi

Maddelerin diskriminatif (kendilerini ayırt ettirici / duyumsatıcı) etkilerinin değerlendirilmesi

Deney hayvanlarında alkol,⁴ benzodiazepinler,⁵ kokain,⁶ ve nikotin⁷ gibi bağımlılık yapıcı maddelerin belli bir süre kullanımı sonrası ortaya çıkan yoksunluk sendromunun pentilentetrazol benzeri anksiyojen diskriminatif stimulus oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca tüm bu maddelerin ve ilave olarak opioidler ve kafeinin rodentlerde diskriminatif stimulus oluşturduğu bilinmektedir.⁸ Bu modelin esası deneklerin iki adet pedal aracılığı ile yem alarak karnını doyurabildiği bir düzenekte (Şekil 1) sol veya sağ pedal aracılığı ile yem alımı ile bağımlılık yapma potansiyeli olan veya bağımlılık yapan maddenin diskriminatif etkisinin veya salin (kontrol) enjeksiyonunun etkisizliğinin örtüşürülmesidir.

Bu modeli oluşturmak için deneklerde önce beslenme kısıtlanır. Daha sonra

kafeslere alınan denekler ilk iki gün üst üste 24 saat kafeslerde bırakılır ve böylece pedala basarak yem almayı öğrenmeleri sağlanır. İlk eğitim döneminde sistem denek hangi pedala basarsa bassın yem alacak şekilde ayarlanır. Bu süreçte hiç pedala basmayan ve yem almayı öğrenemeyen denekler deney dışında bırakılır. Pedala basarak yem almayı öğrenen deneklere ise seanslar halinde salin veya bağımlılık yapan herhangi bir madde (alkol, kokain, morfin vb.) enjekte edilerek sistem bu enjeksiyonlara göre farklı pedallar aracılığı ile beslenmenin sağlanabileceği şekilde ayarlanır. Örneğin salin enjekte edildiğinde denek sol pedala basarak, madde enjekte edildiğinde ise sağ pedala basarak yem almayı öğrenir. Deneklerin tümü salin ve madde pedallarını tam olarak ayırt edecek şekilde eğitildikten sonra asıl deneye geçilir. Test esnasında yine başlangıçta olduğu gibi sistem hangi pedala basılırsa basılsın denek yem alabilmesine olanak verecek şekilde ayarlanır. Denekler test edilecek ilacın enjeksiyonunu izleyerek sanki salin almış gibi sol pedala basarak yemlerini alırlarsa test edilen ilacın bağımlılık yapan ilaca benzer diskriminatif stimulusa sahip olmadığı, yani bağımlılık yapma potansiyeli olmadığı anlaşılır. Kokain gibi güçlü diskriminatif stimulus oluşturan bir ilacı ayırt etmeyi bu sistemde öğrenen deneklere kokainden önce test ilacı enjekte edildiğinde denekler salin pedalından



Şekil 1- İlaçların diskriminatif (kendini ayırt ettirici) etkilerini değerlendiren düzenek.³

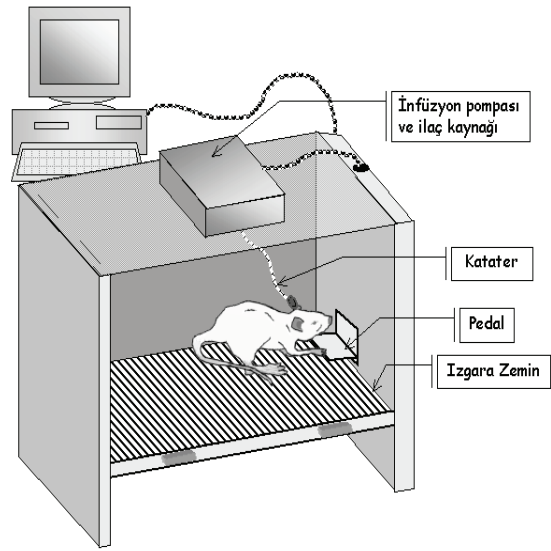
yem alırlarsa test ilacının kokainin diskriminatif stimulus oluşturuca etkisini bloke ettiğine karar verilir. Test edilen madde kokain verilmeksizin tek başına verildiğinde deney hayvanı kokain pedalına basarak yem almayı sürdürüyorsa bu test maddesinin kokain benzeri diskriminatif veya bağımlılık oluşturuca stimulusa sahip olduğu anlamına gelir.

Anksiyete bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımının kesilmesi sırasında gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında yoksunluk krizinin önemli semptomlarından biri olarak ortaya çıkar. Deney hayvanlarında, bağımlılık yapıcı maddelerden bazıları yoksunluk sendromu esnasında pentilentetrazol benzeri anksiyete uyarısı oluşturuca. Diskriminasyon düzeneği üzerinde ilaçların pentilentetrazol benzeri uyarıyı bloke edip etmedikleri, dolayısı ile yoksunluk sendromunun anksiyete komponenti üzerinde tedavi edici etkiye sahip olup olmadıkları da araştırılabilir.

Pozitif pekiştiri ölçümü

Bağımlılık yapıcı maddelerin pozitif pekiştiri özellikleri diskriminatif özellikleri ile birlikte “ilaç arayışı davranışının” oluşmasına dolayısı ile bağımlılığın gelişmesine önemli ölçüde katkı yapar. Pozitif pekiştiri etki diskriminatif etki gibi büyük ölçüde maddenin keyif verici ve motivasyonel özellikleri ile ilişkilidir.⁹ İlaçların pozitif pekiştiri özelliklerinin olup olmadığının saptanması bağımlılık yapma potansiyelleri olup olmadığı hakkında bilgi verici niteliktedir. Öte yandan bağımlılık yapıcı maddelerin pozitif pekiştiri yapıcı etkilerini bloke edebilen ilaçlar madde bağımlılığının tedavisinde kullanım potansiyeline sahip olabilirler. İlaçların pozitif pekiştiri özellikleri kendine verme (self-administration) deneyleri ile test edilebilir. Deney hayvanı bir pedala bastığında intravenöz infüzyon yolu ile veya başka bir yolla bağımlılık yapan maddeyi alabileceği, başka bir pedala bastığında da serum fizyolojik gibi inert bir madde alabileceği bir kafese yerleştirilir. İlaç intravenöz yoldan alınacaksa bir infüzyon

pompasına bağlı bir katater ile jugüler vene girilir. Deneğin pedala basması ile infüzyon pompası devreye girerek madde alınır (Şekil 2). Deney hayvanının hangi pedala tercih ettiği veya pedala basış sıklığı onun pozitif pekiştiri etkisi ve bu etkisinin şiddeti hakkında fikir verir. Amfetamin ve kokain gibi psikostimulanlar, morfin ve heroin gibi opioidler, barbitüratlar, benzodiazepinler, alkol, nikotin ve uçucu solventlerin güçlü pozitif pekiştiri etkileri bulunmaktadır.^{1,9}



Şekil 2– Kendine-verme test düzeneği.³

Özellikle alkol gibi oral yoldan kötüye kullanılan maddeler ile pozitif pekiştiri çalışmalarında pedala basarak oral yoldan alkol alımına izin veren düzenekler kullanılabilir. Burada aç bırakılmış deney hayvanları önce pedala basarak yiyecek almayı öğrenecek şekilde eğitildikten sonra, bir pedala bastıklarında alkol, başka bir pedala bastıklarında serum fizyolojik gibi inert bir madde veya pozitif pekiştiri etkisi alkolle karşılaştırılabilir başka bir madde alabilirler.¹⁰

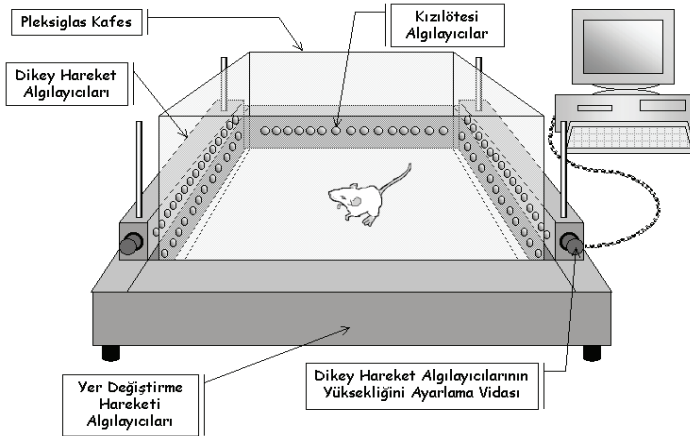
Deney hayvanlarının pedala basışları ve madde alımı arasındaki ilişkiyi ayarlayan hassas bilgisayar programları ile pedallar kontrol edilir. Denek pekiştiri özelliği olan bir maddeyi ilk seferde bir kez basarak alabilir. Daha sonra aynı dozu alabilmek için pedala giderek daha

fazla basmak zorunda kalır. Örneğin, pozitif pekiştirici etkisi çok şiddetli olan kokainin bir dozunu alabilmek için maymunların 10.000 kereden fazla pedala bastıkları bilinmektedir.¹

Rodentlerde bağımlılık yapıcı maddelerin motor aktivite üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Amfetamin, kokain, nikotin, kafein, opioidler, barbitüratlar, alkol, benzodiazepinler ve fensiklidin gibi maddelerin psikomotor stimulan etkilerinin bağımlılık gelişimine önemli katkısı olan motivasyonel ve öforizan özellikleri ile yakından ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.^{9,11} Bu noktadan hareketle psikostimulanların rodentlerde lokomotor aktiviteyi ve motor koordinasyonu arttırıcı etkilerine gelişen duyarlılaşma ve tolerans psikostimulanlara gelişen bağımlılığın incelenmesinde kullanılmaktadır.^{12,13}

Bu test kullanılarak ilaçların sedatif, kas gevşetici ve psikostimulan etkileri hakkında fikir edinilebilir. Ayrıca deneklerin agresivitesi ve anksiyetesi de lokomotor aktivite ölçümleri ile değerlendirilebilir (Şekil 3).



Şekil 3 – Locomotor aktivite ölçüm cihazı.³

Locomotor aktivite ölçüm sisteminin esası her bir kenarı üzerinde kızılötesi (IR) ışık kaynakları içeren kare şeklinde bir dörtgendir. Bu dörtgenin içine sığacak büyüklükte kare şeklinde pleksiglas bir kafes yerleştirilir. Bu kafesin boyutları çeşitli ölçülerde olabilir. Deney hayvanı kafes içinde bir hareket yaptığında karşılıklı IR sensörler

arasındaki iletişimi keser ve bu deneyin yaptığı hareketin şekline göre cihaza bağlı bir kaydedici tarafından kaydedilir. Bu sistem yardımı ile rodentlerin horizontal, vertikal ve ambulator aktiviteyi kaydedilebilir. Horizontal hareket, deneyin yer değiştirme ve dikilme hareketleri yapmaksızın olduğu yerde yaptığı hareketlerdir. Vertikal hareket, dikilme hareketidir ve bantlar üzerindeki vertikal sensörler yardımı ile algılanır. Ambulator hareket ise deneyin kafes içinde dikilme haricinde yaptığı her türlü yer değiştirme (gezinme) hareketidir. Horizontal ve vertikal aktiviteler deney hayvanının stereotipik hareketleri ve agresivitesi hakkında fikir verici özelliktedir.

Her üç aktivite ayrı ayrı değerlendirilebileceği gibi¹⁴ üçünün toplamı total lokomotor aktivite olarak da ifade edilebilir.¹⁵ Kokain ve amfetamin gibi psikostimulanlar ile^{16,17} bromokriptin gibi dopaminerjik agonistler¹⁴ rodentlerin lokomotor aktivitelerinde artışlara neden olurken, haloperidol gibi dopaminerjik antagonistler lokomotor aktivitede azalmalara neden olurlar.¹⁸ Diazepam gibi benzodiazepinler ve etanol rodentlerde doza bağımlı bifazik etkiler oluştururlar. Bu ajanlar düşük dozlarında lokomotor aktivitede artışa neden olurken, yüksek dozlarda lokomotor aktiviteyi deprese ederler.

Rodentlerin lokomotor aktiviteleri gün içinde farklılık gösterebilmektedir. Ardışık lokomotor aktivite ölçümleri esnasında da deneklerin spontan lokomotor aktivitelerinde giderek bir azalma gözlenir ve bu azalma örneğin, her iki saatte bir 6

saat boyunca ölçülen aktivitede, 6. saatte, ilk ölçüme göre oldukça anlamlı seviyelere ulaşabilir. Bu nedenle birden fazla grupta yapılan çalışmalarda aktivite ölçümlerinin günün hep aynı saatlerinde yapılması ve paralel kontrol grubunun bulunması oldukça önemlidir.

Psikostimulanların motor aktivite üzerine etkilerine duyarlılaşma gelişmesinin değerlendirilmesi

Çoğunlukla farmakolojik etkiye sahip bir maddenin tekrarlayan kullanımı esnasında maddenin bazı etkilerine tolerans gelişir. Bununla beraber, bazı durumlarda, bir maddenin bir etkisi tekrarlayan kullanımı esnasında artabilir. Bu durum “duyarlılaşma (sensitizasyon)” veya “ters (reverse) tolerans” olarak adlandırılır. Duyarlılaşma toleransın aynadaki görüntüsü gibidir.¹³

Duyarlılaşma kavramı toleransa göre oldukça yenidir ve duyarlılaşma ile ilişkili bilinenler tolerans kavramına göre daha sınırlıdır. Duyarlılaşma ile ilişkili bilgilerin çoğu kokain, amfetamin, nikotin, alkol, fensiklidin ve morfin gibi maddelerden elde edilen verilere dayanmaktadır.¹⁹⁻²² Bu maddeler belli dozlarda deney hayvanlarına verildiklerinde lokomotor aktivitede artışa neden olurlar. Deney hayvanına aynı dozun tekrarlayarak verilmesi durumunda lokomotor aktivitede her seferinde giderek artan bir stimülasyon görülür ve bu durum ilacın motor aktiviteyi artırıcı etkisine gelişen duyarlılaşma olarak ifade edilir. İlaçların lokomotor duyarlılaşma oluşturmaya etkileri ile bağımlılık oluşturma potansiyelleri arasında bir ilişki bulunduğu kabul edilir.

Bağımlılık yapıcı maddelerin lokomotor stimulan dozları ile duyarlılaşma oluşturmaya dozları birbirinden farklı olabilir. Duyarlılaşma oluşumu genellikle maddelerin lokomotor aktivite üzerine subeffektif dozlarında ve aralıklı enjeksiyonları ile oluşturulabilir.

Tolerans gelişiminde olduğu gibi, bazı maddeler arasında “çapraz duyarlılaşma” söz konusudur. Bu durum özellikle bazı bağımlılık yapıcı maddelerden birine gelişen duyarlılaşmanın diğerine de gelişmiş olması ile karakterizedir. Morfin, kokain ve alkol ile^{19,23} amfetamin, kafein ve nikotin arasında²⁴ çapraz duyarlılaşma olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.

Çapraz duyarlılaşma çalışmaları için önce maddelerin lokomotor stimulan dozları belirlenir. Locomotor aktiviteyi artırıcı subeffektif doz seçilerek deneklere her gün veya aralıklarla (iki veya üç günde bir) enjekte edilir. Aralıklarla yapılan enjeksiyonlarda duyarlılaşmanın daha çabuk ve etkin bir biçimde geliştiği bildirilmiştir. İki hafta gibi daha uzun aralıklarla da enjeksiyon yapılarak duyarlılaşma çalışmaları organize edilebilir. Aralıklarla veya aralıksız tekrarlayan enjeksiyonlara lokomotor aktivitedeki artış plato yapıcaya kadar devam edilir. Kontrol grubundaki deneklere ise ilaç grubu ile paralel salın enjeksiyonları yapılır. İlaç grubunda duyarlılaşma gelişimi net olarak gözlemlendikten sonra, izleyen tekrarda hem kontrol grubuna hem de ilaç grubuna aralarında çapraz duyarlılaşma olup olmadığı test edilecek olan diğer ilacın lokomotor aktiviteyi artırıcı bir dozu enjekte edilir (challenge enjeksiyon=karşı doz enjeksiyonu). Örneğin, test edilen ilaç amfetamin ise ve nikotin ile arasında bir çapraz duyarlılaşma olup olmadığı incelenmek isteniyorsa, önce amfetaminin tekrarlayan enjeksiyonları ile amfetamine lokomotor duyarlılaşma sağlanır ve son amfetamin dozundan sonra nikotin lokomotor aktiviteyi artırıcı bir dozu amfetamin yerine hem amfetamin hem de nikotin gruplarına enjekte edilir. Karşı doz enjeksiyonu yapılan ilaç grubunda ölçülen lokomotor aktivite değerinin kontrol grubundaki karşı enjeksiyon sonrası ölçülen değerden anlamlı ölçüde yüksek olması ve karşı enjeksiyon ile ölçülen değer bir önceki ilaç (örneğe göre amfetamin) enjeksiyonundan anlamlı ölçüde farklı olmaması test edilen iki ilaç arasında (örneğe göre amfetamin ve nikotin arasında) çapraz lokomotor duyarlılaşma olduğunu gösterir.

Vanderschuren ve diğ.²⁵ sıçanlarda amfetamin için ilk dozu izleyen üç haftalık bir ara sonrasında yapılan ilk enjeksiyon ile duyarlılaşma geliştiğini gözlemlemişlerdir. Kayir ve Uzday ise etanol ile farelerde gerçekleştirdikleri çalışmada, etanolün

ilk dozunu izleyerek iki hafta aradan sonra verilen aynı dozun lokomotor aktivitede bazı artışlara neden olduğunu, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu artışların duyarlılaşma gelişimi olarak yorumlanabilecek anlamlı bir artış oluşturmadığını göstermişlerdir.²¹ Bu noktada duyarlılaşma çalışmalarında enjeksiyonlar arasında kullanılacak bekleme sürelerinin duyarlılaşma gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu ve optimum bekleme süresinin deney hayvanının ve kullanılan maddenin türüne bağlı olabileceğini düşünürüz.

Tolerans gelişiminde olduğu gibi duyarlılaşma da koşullanmış türde ve özellikle çevreye bağımlı bir koşullanma ile oluşabilir.²⁶ Çevreye bağımlı koşullanmış duyarlılaşmanın iki yönü vardır: Birincisi, eğer duyarlılaşma özel bir mekanda ilaç ve/veya maddenin sürekli alınması ile oluşmuşsa, ilaç (madde) bu özel mekan dışında alındığında duyarlılaşma etkileri kısmen veya tamamen ortadan kalkabilir. İkinci olarak, özel bir mekanda maddenin sürekli olarak alımıyla gelişen duyarlılaşmada mekanın kendisi aynen duyarlılık gelişen madde gibi koşullanmış bir uyarı sağlayarak duyarlılaşmaya yardımcı olabilir. Örneğin, bir denek özel bir mekana koşullanarak bir maddeye duyarlılık gelişmiş ise, aynı mekanda deneye madde dışında etkisiz bir ajan (örneğin, salin) verilse bile maddeye benzer duyarlılaşma belirtileri gözlenebilir. Sıçanlarda bromokriptinin lokomotor aktiviteyi artırıcı etkilerine gelişen duyarlılaşmanın çevreye bağımlılık gösterdiği iyi bilinmektedir. Sıçanlara bromokriptin enjeksiyonlarının yaşadıkları ortamda yapılması ve lokomotor aktivite ölçümlerinin yaşadıkları ortamdan farklı özelliklere sahip bir mekanda gerçekleştirilmesi ilacın lokomotor etkilerine duyarlılaşmayı kolaylaştırmaktadır.²⁷

Duyarlılaşmanın en önemli özelliklerinden biri toleransa göre daha kalıcı olmasıdır. Deney hayvanlarında bazı stimulan maddelere gelişen duyarlılaşmanın bir yıl gibi uzun bir süre sonunda bile devam ettiği gözlenmiştir.²⁸

Yoksunluk sendromunun değerlendirilmesine yönelik modeller

Rodentlerde alkol yoksunluk sendromunun değerlendirilmesi

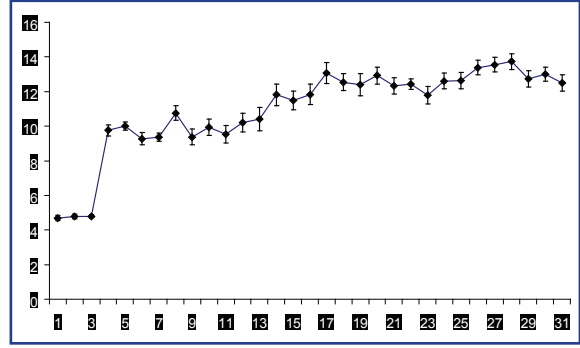
Alkole bağımlılık gelişimi ve alkol yoksunluk sendromu çalışmaları için alkol deney hayvanlarına inhalasyon,²⁹ intragastrik entübasyon,³⁰ ve çoğunlukla da sıvı diyet yöntemleri ile^{31,32} verilebilir. Bütün bu yöntemler içinde aşağıda sıralanan avantajları nedeniyle sıvı diyet yöntemi rodentlerdeki alkol bağımlılığı ile ilgili çalışmalarda daha çok tercih edilir:

1. Alkolün suya karıştırılarak verilmesindeki kötü tat gibi denegin alkol alımını kısıtlayan aversif etkiler tadı cazip hale getiren katkılarla giderilebilir. Ayrıca denek bu yöntemde alkol dışında başka bir yiyecek veya içecek almadığından tüketim provoke edilir ve böylece günlük 12-18 g/kg gibi yüksek dozlarda alkol tüketimi sağlanabilir.
2. Yüksek alkol tüketimine bağlı olarak alkolü suya katarak elde edilenden üç misli daha yüksek kan alkol konsantrasyonu sağlanabilir.
3. Deneklerin besin tüketimi hassas bir şekilde değerlendirilebilir ve kontrol edilebilir.
4. Özgül deneysel gereksinimler için besin komponentlerinin kolayca değiştirilmesi mümkündür.
5. Kronik alkol alan deney hayvanlarında hepatik vitamin A düzeylerinde düşüşler görülür. Bu düşüşler büyümeyi yavaşlatıcı yönde etki yapar. Sıvı diyet yönteminde diyetin içine yeteri kadar A vitamini katılarak büyüme üzerine olumsuz etkiler ortadan kaldırılır ve karaciğer harabiyeti en düşük seviyede tutularak deneye çok daha uzun süre alkol verilebilir. Böylece alkolün çok uzun süreli kronik kullanımına bağlı etkileri de incelenebilir.
6. Sıvı diyet yöntemi diğer yöntemler gibi travmatik değildir. Ayrıca deney hayvanının alkolü kendi istediği kadar almasına olanak verdiğinden insandaki alkol alımına en yakın hayvan modelidir.

Sıvı diyet ile alkolik deney hayvanı modeli yapılırken kontrol grubundaki deneklere alkol alanlara paralel olarak alkol içeren sıvı diyet ile izokalorik alkolsüz sıvı diyet verilmelidir. Alkolsüz sıvı diyetdeki kalori oranı diyetten çıkan alkolün sağladığı kaloriye eşdeğer kalori sağlayacak oranda şeker katılarak eşitlenir. Yani alkol ile şeker izokalorik olarak yer değiştirir. İdeal bir alkollü sıvı diyetinde total kalorisinin yaklaşık olarak % 36'sı alkolden sağlanmalıdır. Alkolün total kalorideki payının yani miktarının artması daha az alkol tüketimine ve düşük kan etanol konsantrasyonuna neden olabilir.³¹ 1000 ml'lik bir sıvı diyet içinde v/v (hacim/hacim) hesabı ile %6-7'lik etanol konsantrasyonu vasıtasıyla bu ölçüt sağlanabilir.^{31,32}

Sıçanlarda alkole fiziksel bağımlılık gelişimi ve alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin ortaya çıkması için oral yoldan intragastrik entübasyon ile günlük 9-15 g/kg alkolün en az 4 gün alınması gerektiği ileri sürülmüştür.³⁰ Sıvı diyet yöntemi ile %7.2 v/v alkolün 15-21 gün arasında alınması da sıçanlarda alkol yoksunluk sendromunun tüm majör semptomlarının ve beyinde dopamin ve serotonin gibi alkol bağımlılığı ile ilişkili nörotransmitterlerin turnoverinde çeşitli değişikliklerin ortaya çıkması için yeterli olabilmektedir.^{15,17,32-35}

Laboratuvarımızdaki çalışmalarda Wistar cinsi sıçanlar modifiye ederek kullandığımız sıvı diyet ile³² çalışmanın 5. gününden itibaren 26 gün süre ile 9 g/kg'ın üzerinde etanol almaktadırlar (Şekil 4). Bu tüketim alkol yoksunluk sendromu belirtilerini ortaya çıkarabilecek şiddette bir fiziksel bağımlılığa neden olmaktadır. Çalışmanın başlangıcında sıvı diyetin içindeki alkol konsantrasyonu %2.4 ve % 4.8 gibi değerlerdedir. Çalışmanın 7. gününden itibaren sıvı diyet



Şekil 4- GATA Psikokofarmakoloji Araştırma Ünitesi'nde modifiye sıvı diyet tekniği ile etanol verilen Wistar sıçanların etanol verilmesinin başlangıcından itibaren bir ay süre ile günlük etanol tüketimleri (n= 450 sıçan).

içindeki etanol konsantrasyonu %7.2'ye çıkarılmakta ve bu konsantrasyon ile çalışmaya devam edilmektedir (Tablo 2).

Formülasyonun her aşamasında 500 ünite vitamin A ilavesi yapılır. Bu diyet 1000 ml'sinde 1000.7 kcal içerir. Şeker ve etanol izokalorik olarak yer değiştirmek suretiyle konsantrasyonlar ayarlanır. Kontrol grubuna 1000 ml süt içinde 13.2 g şeker ve 500 ünite vitamin A konulmuş olan eşdeğer kalorili (izokalorik) etanolsüz sıvı diyet verilir.

Sıvı diyet tekniği ile çalışmada en çok dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:

1. Modifiye sıvı diyet günlük olarak hazırlanıp hep aynı saatte verilmelidir.
2. Günlük ağırlık ve tüketim kontrolü yapılmalı, elde edilen değerlerden g/kg/gün tüketimler her denek için ayrı ayrı hesaplanmalıdır.
3. Kaliteli süt kullanılmalıdır. Dayanıksız günlük şişe sütleri ile etkili bir tüketim sağlanamayabilir. Dayanıklı karton ambalajlarda sunulan sütler tercih edilmelidir.

Tablo 2- Sıçanlara uygun modifiye sıvı diyet formülasyonu (1000 ml'lik formülasyon)

Süre ve Oran	Süt (ml)	Etanol (%96.5 v/v, ml)	Şeker (g)
İlk 3 gün, % 2.4	975	25	8.15
İzleyen 4 gün, % 4.8	950	50	4.85
7. günü izleyerek, % 7.2	925	75	1.65

4. Şişelerin ve uçların çok iyi yıkanması gereklidir. Yıkama işlemi her gün yapılmalıdır. İyi temizlenmemiş şişeler kötü koku nedeniyle tüketimi azaltabilir.

5. Şişelerin kafeslere konulduktan sonra sızıntı kontrolü yapılmalıdır. Damlatmayı önleyen bilyalı sistemle çalışma tüketimin daha sağlıklı ve kesin saptanmasına yardımcı olur.

6. Deneklerin kafes temizliğinin en az iki günde bir yapılması gereklidir.

7. Yoksunluk dönemi test edilirken laboratuvar ortamında aşırı uyarıcılardan (ses, ışık, sıradışı gürütü vb.) sakınılmalıdır.

8. Yoksunluk çalışmalarında deney hayvanlarının verebileceği zarara karşı gerekli önlemler alınmış olmalıdır.

9. Değerlendirmelerin aynı araştırmacı tarafından yapılması ve mümkünse iki ayrı tarafsız gözlemci ile skorlamaların yürütülmesi gereklidir.

Yukarıdaki kurallara uyulmaması halinde elde edilen sonuçların bilimsel geçerliliği çok yüksek olmayacaktır.

Alkol alımına yatkınlıkları olan ve alkol tercih eden (Sardinian alcohol preferring rats gibi) özel sıçan türleri ile çalışmada alkol tüketimi daha yüksektir ve alkol v/v %10 gibi yüksek konsantrasyonda deneklerin içme suyuna karıştırılarak da verilebilir.³⁶ Ancak bu tür sıçanlar pahalı olmaları ve ülkemizde yetiştirilmemeleri nedeni ile ülkemiz koşullarındaki alkolizm çalışmalarında sıvı diyet ve intragastrik entübasyon gibi teknikler daha çok tercih edilmektedir.

Yirmidört saatte tüketilen alkol miktarının hesaplanması ve deney başlangıcından sonuna kadar vücut ağırlığının değerlendirilmesi amacıyla günlük olarak tüketilen hacim kaydedilirken, vücut ağırlıkları da kaydedilmektedir. Her bir sıçanın 24 saatlik alkol tüketimi; aşağıdaki formül ile hesaplanarak g/kg/gün şeklinde kaydedilmelidir.³⁷

$$A = d [(V \times 75)/W]$$

$$A = \text{g/kg/gün Alkol tüketimi}$$

$$d = \%96.5 \text{ Alkolün özgül ağırlığı} \\ (25^\circ\text{C'de } 0.81 \text{ g/cm}^3)$$

$$V = \text{Günlük tüketilen sıvı diyet miktarı (ml)}$$

$$W = \text{Deney hayvanının ağırlığı (g)}$$

Kan etanol düzeyi ölçümü

Alkole fiziksel bağımlılık gelişebilmesi bakımından diğer önemli bir parametre de alkol alan deneklerde, alkolü hangi yöntem ve yoldan alırlarsa alsınlar kanda yeterli etanol konsantrasyonunun sağlanmasıdır. İnhalasyon yöntemi veya intragastrik entübasyon ile alkol verilmesinde hızlı ve yeterli ölçüde kan etanol düzeyine erişilir. Sıvı diyet tekniğinde deneklerin gün içinde istedikleri dönemlerde alkol almalarına izin verildiğinden gelişigüzel dönemlerde ölçülen kan etanol düzeyleri yetersiz ve çelişkili sonuçlar alınmasına neden olabilir. Sıvı diyet tekniği ile alkol verilen deneklerde kan etanol düzeyi ölçümlerinin paralel ve ayrı bir grupta en az iki haftalık %7.2'lik alkol tüketimini izleyerek tercihan 24 saatlik bir alkol içme süresinin sonunda yeni alkollü diyet verilme saatinden bir kaç saat önce yapılması uygun olur.

Deneklerden kan eter anestezisi altında intrakardiyak yoldan alınabilir. Sıçanlarda kuyruk veninden kan alınması etanol düzeyi tayini için yeterli kan alımına çok defa izin vermez. Kuyruk kesilmek suretiyle kanatılarak kan alma ise etik nedenlerle doğru değildir. Kan etanol düzeyi fluoresan polarizasyon immünoassay yöntemi ile veya spektrofotometrik yöntemle serumdan hızlı bir şekilde değerlendirilebilir. Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta alınan kan örneklerinin açık tüplerde uzun süre bekletilmemesidir. Böyle bir durumda kandaki etanol uçarak hatalı veya düşük düzeyler ölçülmesine neden olur. En iyisi ağzı kapaklı küçük tüplere kanın alınarak bekletmeden hızlı bir şekilde testlerin yapılmasıdır.

Özellikle sıvı diyet tekniği ile gerçekleştirilen çalışmalarda 120 mg/dl'nin üzerinde kan etanol düzeyi ölçülmesi yeterli alkol alınmış olduğunu teyit eder. Laboratuvarımızda Tab-

lo 2’de tanımlanan modifiye sıvı diyet ile yaptığımız çalışmalarda sıçanlarda 120-300 mg/dl arasında yeterli ve yüksek kan etanol düzeyleri saptanmıştır.^{15,32,38,39}

Alkol Yoksunluk Sendromu:

Alkole fiziksel bağımlılık gelişimine yeterli süre alkol alan deney hayvanlarında alkol kesilmesini izleyen dönemde yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Alkol yoksunluk sendromunun belirtileri özellikle sıçanlarda çok iyi tanımlanmıştır.^{15,30-32} Bu belirtilerin çoğu alkol yoksunluğundaki farelerde de gözlenebilir.^{29,40} Alkol yoksunluk sendromunda gözlenen belli başlı semptomlar Tablo 3’te görülmektedir:

Tablo 3- Rodentlerde gözlenen alkol yoksunluk sendromu belirtileri

Lokomotor hiperaktivite
Artmış stereotipik aktivite
(özellikle koklama, taranma ve baş sallama)
Postür bozukluğu
Yürüme bozukluğu
İrritabilite ve ajitasyon
Islak köpek silkinmesi (wet dog shake)
Kuyrukta sertlik ve tremor
Genel tremor
Diş çatırdaması (teeth chattering)
Katatoni
Nöbetler (seizure)

Stereotipi rodentlerin bir gözlem kafesinde ambulator (gezinme) hareketi dışında kalan ve yineleyerek yaptığı hareketlerdir. Bu hareketler Tablo 4’te görülmektedir.

Tablo 4- Rodentlerde gözlenen belli başlı stereotipik davranışlar

Kemirme (gnawing)
Taranma (grooming)
Dikilme (rearing)
Sık sık başını havaya kaldırma
(head weaving)
Havayı koklama (sniffing)
Esname (yawning)
Yalanma (licking)
Çiğneme (chewing)
Eksen etrafında dönme (turning behavior)

Gelişen stereotipik hareketlerin şiddeti ile paralel olarak bu hareketlerden sadece biri, bir kaç veya tümü bir denekte ortaya çıkabilir.

Stereotipinin şiddeti birim zamanda deney hayvanının yaptığı stereotipik hareketlerin sayılması ile veya ortaya çıkan stereotipik hareketlerin çeşidi ve sayısı skorlanarak ifade edilebilir.¹⁵

Stereotipik hareketler artmış dopaminerjik aktivitenin değerlendirilmesinde bir ölçüt olarak kullanılabilir. Amfetamin ve kokain gibi indirekt etkili dopaminerjik agonistler ile bromokriptin gibi dopaminerjik reseptör agonistleri belli bir doz aralığına kadar rodentlerin lokomotor aktivitesini artırırken yüksek dozlarında lokomotor aktiviteyi azaltıp stereotipik hareketlerin ortaya çıkmasına neden olurlar.^{11,41-43} Stereotipik hareketler alkol yoksunluk sendromunun erken dönemlerinde olduğu gibi, artmış anksiyete ve araştırıcılık (exploring) ile birlikte de ortaya çıkabilir ve rodentlerde alkol yoksunluk sendromunun bir belirtisi olarak da değerlendirilmektedir.^{15,30,35}

Tablo 3’te görülen semptomlar alkolün kesilmesini izleyen ilk saatlerden başlayarak giderek sıklığı ve şiddeti artan bir seyir izler. Bunların görülme süresi, sırası, sıklığı ve şiddeti denekler arasında bireysel farklılıklar gösterir. Alkol yoksunluk sendromunun şiddeti de bu semptomların sayısı ve şiddeti ile orantılı olarak hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç grupta değerlendirilebilir. Tüm semptomların gözlemlendiği bir deneğin şiddetli, en az üç semptomun gözlemlendiği bir deneğin hafif, üçten fazla semptomun daha şiddetli gözlemlendiği bir deneğin ise orta şiddette yoksunluk sendromu geçirdiği kabul edilir.³⁰

Lokomotor hiperaktivite, artmış stereotipi, tremor ve ıslak köpek silkinmesi gibi semptomlar alkol yoksunluğunun erken dönemlerinden başlayarak en azından 6-8 saat giderek hafifleyen şiddette devam ederken, epileptik nöbetler 6. saat gibi daha geç dönemde ortaya çıkar. Alkol yoksunluk sendromu esnasında nöbetler spontan olarak meydana gelebileceği gibi 100 dB şiddetinde zil uyarısı ile, anahtar şingirdatarak veya denek elle uyarılarak da oluşturulabilir.

Katatoni (katalepsi) ilaçların özellikle ekstrapiramidal santral sinir sistemi üzerine etkilerini rodentlerde değerlendirmeye yönelik bir

davranış modelidir. Nöroleptik ilaçlar gibi santral sinir sisteminde özellikle striatumda dopaminerjik aşırımı inhibe eden ilaçlar rodentlerde belirgin katatoni oluştururlar.^{44,45}

Katatoni ölçümleri için “dikey tel testi” (vertical wire test) sık kullanılan basit ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.³⁸ Burada 90°’lik bir açı ile dik olarak yerleştirilmiş bir tel üzerine bırakılan deney hayvanının hareketsiz kalış süresi kaydedilir. Katatoninin pozitif kabul edilebilmesi için bu sürenin 15 saniyeden fazla olması gerekir. Bu tel 45°’lik bir açı ile konabileceği gibi tamamen yatay olarak da konabilir. Tel yatay olarak yerleştirilmişse katatoninin pozitif kabul edilebilmesi için deney hayvanı en az 120 saniye pozisyonunu hiç değiştirmemelidir. Katatoni değerlendirilirken dikey testte en az 15 saniye, yatay testte 120 saniyenin üzerinde hareketsiz kalış sürelerinin ortalaması alınabileceği gibi, gruplarda katatoni belirlenen denek yüzdesi veya katatoninin süresi skorlanarak katatoni şiddeti üzerinden de değerlendirme yapılabilir. Deney hayvanının pozisyonunu değiştirmeden hareketsiz olarak kaldığı süre ne kadar artmışsa katatoninin şiddeti o ölçüde fazladır.

Dikey tel testinde katatoni şiddetinin katatoni süresi yardımıyla değerlendirilmesine yönelik bir örnek Tablo 5’te sunulmuştur.

Tablo 5- Dikey tel testinde katatoni şiddetinin skorlanması.⁴⁷

Katatoni süresi	Skor
< 15 saniye	0
15 - 20 saniye	1
21 - 35 saniye	2
36 - 50 saniye	3
51 - 60 saniye	4
> 60 saniye	5

Islak köpek silkinmesi, tremor, kuyruk sertliği ve diş çatırdaması gibi semptomlar var veya yok şeklinde değerlendirilip gözlenen popülasyondaki % oluş sıklıkları ile ifade edilip değerlendirilebilirler. Postür ve yürüme bozukluğu, irritabilite ve ajitasyon gibi belirtiler oluş şiddetlerine göre skorlanarak değerlendirilebilirler.^{15,32}

Alkol yoksunluk sendromu esnasında odijojenik epileptik nöbetler alkolik deneklerin %50-80’inde ortaya çıkar. Bu nöbetlerin latent süresi, % sıklığı veya şiddeti değerlendirilebilir. Nöbet şiddetinin değerlendirilmesinde skorlama yapılabilir.¹⁵

Yukarıda sayılan tüm semptomlar tek tek değerlendirilebileceği gibi, semptomların ayrı ayrı değerlendirilmesi sonucu deneklerde gözlenen her bir semptomu verilen skorların toplamı “total alkol yoksunluk sendromu skoru” olarak ifade edilebilir ve total alkol yoksunluk sendromu şiddeti de değerlendirilebilir.^{15,32}

Rodentler dışında rhesus maymunlarda,^{46,47} şempanzede⁴⁸ ve köpekte⁴⁹ de alkol bağımlılığına incelemeye yönelik modeller tanımlanmış ve kullanılmıştır. Bu modellerin kullanımı pahalı olmaları ve rodentlerdekine göre uygulama güçlükleri nedeni ile oldukça sınırlıdır ve ayrıntılarından burada söz edilmeyecektir.

Rodentlerde morfin yoksunluk sendromunun değerlendirilmesi

Farelerde fiziksel bağımlılık geliştirmek ve yoksunluk sendromunu izlemek için subkutan yoldan üç gün süre ile günde üç kez morfin sülfat enjekte edilir. Dördüncü gün fareye yine tek doz morfin sülfat enjekte edildikten iki saat sonra opioid antagonisti nalokson 5 mg/kg dozda intraperitoneal yoldan enjekte edilerek morfin yoksunluk sendromunun farelerde en sık görülen ve kolay değerlendirilen semptomu olan sıçrama (jumping) davranışları presipite edilir. Bir gözlem kafesine alınan farede nalokson enjeksiyonunu izleyen 30 dakika boyunca sıçramaların sayısı değerlendirilir.⁵⁰

Majeed ve diğ.⁵¹ farelere morfini 10 mg/kg dozda ip yoldan 7 gün süre ile vermişler, bu sürenin sonunda 2 mg/kg ip nalokson enjeksiyonunu izleyerek farelerde sıçrama davranışı, dikilme (rearing) ve ağırlık kaybı gibi morfin yoksunluk sendromu belirtilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada sıçrama ve dikilme hareketleri 15 dakika süre ile sayılırken, deney öncesine göre ağırlık kayıpları da gram olarak kaydedilerek değerlendirilmiştir.

Farede morfine fiziksel bağımlılık geliştirmek için cilt altına pellet implantasyonu yöntemi

de kullanılır. Bunun için fare eter ile anesteziye edilerek 25-75 mg'lık baz morfin pelletleri küçük bir insizyonla skapula bölgesinde cilt altına yerleştirilir. Yetmiş iki saat sonra fareye 4 mg/kg ip nalokson veya 50 µg/kg naltrekson enjekte edilerek sıçrama, defekasyon ve vücut ağırlığındaki azalma gibi morfin yoksunluk sendromu belirtileri değerlendirilebilir.⁵²⁻⁵⁴

Sıçanlarda morfine fiziksel bağımlılık geliştirmek için, baz morfenden hazırlanan morfin pelletleri (total 150 mg olacak şekilde 2 adet 75 mg'lık) eter anestezisi altında küçük bir insizyon yapılarak skapular bölgeye yerleştirilir. Pelletlerin yerleştirilmesini izleyen 72 saat sonra sıçanlara 2 mg/kg nalokson enjekte edilerek morfin yoksunluk sendromu presipite edilir. Sıçanlarda sıçrama (jumping), ıslak köpek silkinmesi (wet dog shake), kıvranma (writhing), defekasyon, pitozis, diş çatırdaması (teeth chattering), dikilme, taranma ve çiğneme gibi artmış stereotipik hareketler ve diyare çalışmalarda gözlenen ve tanımlanan belli başlı morfin yoksunluk sendromu semptomlarıdır. Bu semptomların şiddeti veya sıklığı skorlanarak oluşan yoksunluk sendromunun şiddeti ve bunun üzerine ilaçların etkisi değerlendirilir.⁵³⁻⁵⁵ Morfin pelletleri 25 mg dozda uygulanıp yoksunluk presipitasyonu 2 yerine 4 mg/kg nalokson ile de gerçekleştirilebilir.⁵³

60

Rodentlerde morfine fiziksel bağımlılık gelişimi ile ilişkili deneysel çalışmalarda gözlenebilecek ve değerlendirilebilecek yoksunluk sendromu belirtileri Tablo 6'da özetlenmiştir.^{55,56} Bu belirtilerin tümü veya bazıları gelişen fiziksel bağımlılığın şiddeti ile orantılı şiddette deneklerde gözlenebilir. Aynı alkole fiziksel bağımlılık gelişiminde olduğu gibi, morfine fiziksel bağımlılık gelişiminin şiddeti ve yoksunluk sendromu esnasında gözlenebilen belirtilerin sayısı ve şiddeti bireysel değişkenlik gösterir. Morfin yoksunluk sendromu ile ilişkili çalışmalarda Tablo 6'da sıralanan semptomlardan belirgin olarak gözlenenler değerlendirmeye alınabilir.

Tablo 6- Rodentlerde gözlenen morfin yoksunluk sendromu belirtileri

Ani kaçma davranışı (escape)
Kıvranmalar (writhings)

Dokununca şiddetli ciyaklama (squeal on touch)

Salyada belirgin artış (salivation)
Islak köpek silkinmesi (wet dog shake)
Rinore
İşemede artış (urination)
Diyare
Ağırlık kaybı
Vücut ısısında kayıp
Sıçramalar (jumpings)
Diş çatırdaması (teeth chattering)
Başta sürekli seyirmeler (head twitch)
Başın yinelenerek sağa, sola ve yukarı sallanması (head weave)

Rodentlerde nikotin yoksunluk sendromunun değerlendirilmesi

Nikotin bağımlılığına yönelik çalışmaların yapılabilmesi için uygun bir sıçan modeli Malin ve diğ.⁵⁷ tarafından tanımlanmıştır. Bu modelin esasları eter anestezisi altında sıçanın skapulasına içi nikotin tartarat solüsyonu ile dolu bir osmotik mini pompanın implante edilmesi ve 7 gün süre ile günde en az 9 mg/kg hızda subkutan nikotin infüzyonunun sağlanmasıdır. Yedi günlük sürenin sonunda sıçana 1 mg/kg nikotinik antagonist mekamilamin subkutan yoldan enjekte edilerek nikotin yoksunluk sendromu belirtileri presipite edilir ve ortaya çıkan Tablo 7'de görülen yoksunluk semptomlarının şiddeti ve sıklığı ile bunların üzerine ilaçların etkileri alkol ve morfin yoksunluk sendromundakine benzer yöntemlerle değerlendirilir.⁵⁷⁻⁵⁹

Tablo 7- Rodentlerde gözlenen nikotin yoksunluk sendromu belirtileri

Güçlkle soluk alma (gasps),
Abdominal kıvranma,
Diş çatırdaması (teeth chattering),
Çiğneme davranışı (chewing),
Islak köpek silkinmesi (wet dog shake)
Tremor
Pitozis,
Seminal ejakülasyon,
Esneme
Tırmalama

Yoksunluk sendromunu presipite etmek için nikotinik antagonist olarak intraventriküler heksametonyum⁶⁰ veya dihydro-β-eritroidin⁶¹ de kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Gessner PK. Substance abuse treatment. In: Textbook of Pharmacology, Smith CM, Reynard AM (Eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992, s. 1132-1165.
2. O'Brien CP. Drug addiction and abuse. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Rudson RW, Gilman AG (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1996, s. 557-577.
3. Uzbay IT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
4. Lal H, Harris CM, Benjamin D, Springfield AC, Bhadra S, Emmett-Oglesby MW. Characterization of a pentylene-tetrazol-like interoceptive stimulus produced by ethanol withdrawal. J Pharmacol Exp Ther 247: 508-518, 1988.
5. Emmett-Oglesby MW, Mathis DA, Harris CM, Idemudia SO, Lal H. Withdrawal from diazepam substitutes for the discriminative stimulus properties of pentylene-tetrazol. J Pharmacol Exp Ther 244: 892-897, 1988.
6. Wood DM, Ranschaert ER, Lal H. Interoceptive stimuli produced by cocaine are blocked during diazepam withdrawal: blockade by diazepam and not haloperidol. Drug Dev Res 16: 269-276, 1989.
7. Harris CM, Emmett-Oglesby MW, Robinson NG, Lal H. Withdrawal from chronic nicotine substitutes partially for the interoceptive stimulus produced by pentylene-tetrazole (PTZ). Psychopharmacology 90: 85-89, 1986.
8. Lal H. Discriminative stimulus properties of drugs. Plenum Press, New York, 1977.
9. Stolerman I. Drugs of abuse: Behavioral principles, methods and terms. Trends Pharmacol Sci 13: 170-176, 1992.
10. Uzbay IT, Grewal JS, Wallis CJ, Dungan LF, Lal H. Nitric oxide synthase inhibition attenuates saccharin or ethanol reinforced responding in Long-Evans rats. Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 22: 1411-1423, 1998.
11. Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. Psychol Rev 94: 469-497, 1987.
12. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res Brain Res Rev 18: 247-291, 1993.
13. Steward J, Badiani A. Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. Behav Pharmacol 4: 289-312, 1993.
14. Uzbay IT, Akarsu ES, Kayaalp SO. Effects of bromocriptine and haloperidol on ethanol withdrawal syndrome in rats. Pharmacol Biochem Behav 49: 969-974, 1994.
15. Uzbay IT, Erden BF, Tapanyigit EE, Kayaalp SO. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. Life Sci 61: 2197-2209, 1997.
16. Çelik T, Zağlı Ü, Kayir H, Uzbay İT. Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice. Drug Alcohol Depend 56: 109-113, 1999.
17. Uzbay IT, Wallis CJ, Lal H, Forster MJ. Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice. Behav Brain Res 108: 57-61, 2000.
18. Wadenberg ML, Ahlenius S. Effects of raclopride and haloperidol on spontaneous motor activity and on conditioned avoidance behavior in rats. A comparison of potency, efficacy and time-course of action. Arzneimitt Forsch - Drug Res 41: 692-695, 1991.
19. Itzhak Y, Martin JL. Effects of cocaine, nicotine, dizocipiline and alcohol on mice locomotor activity: cocaine-alcohol cross-sensitization involves upregulation of striatal dopamine transporter binding sites. Brain Res 818: 204-211, 1999.
20. Domino, EF. Nicotine induced behavioral locomotor sensitization. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 25: 59-72, 2001.
21. Kayir H, Uzbay IT. Investigation of a possible sensitization development to a challenge dose of ethanol after 2 weeks following the single injection in mice. Pharmacol Biochem Behav 73: 551-556, 2002.
22. Shim I, Kim HT, Kim YH, Chun BG, Hahm DH, Lee EH, Kim SE, Lee HJ. Role of nitric oxide synthase inhibitors and NMDA receptor antagonist in nicotine-induced behavioral sensitization in the rat. Eur J Pharmacol 443: 119-124, 2002.
23. Nestby P, Vanderschuren LJ, De Vries TJ, Hogenboom F, Wardeh G, Mulder AH, Schoffelmeer AN. Ethanol, like psychostimulants and morphine, causes long-lasting hyperreactivity of dopamine and acetylcholine neurons of

- rat nucleus accumbens: possible role in behavioural sensitization. *Psychopharmacology* 133: 69-76, 1997.
24. Çelik E, Uzbay IT, Karakaş S. Caffeine and amphetamine produce cross-sensitization to nicotine-induced locomotor activity in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*, 30: 50-55, 2006.
25. Vanderschuren LJM, Schmidt ED, De Vries TJ, Van Moorsel CAP, Tilders FJH, Schoffelmier ANM. A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats. *J Neurosci* 19: 9579-9586, 1999.
26. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95 (Suppl. 2): S91-S117, 2000.
27. Kelsey JE, Carlezon WA, Jr. Prior experience with bromocriptine in the home cage attenuates locomotor sensitization in rats. *Behav Brain Res* 134: 1-8, 2002.
28. McKim WA. *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology*, Fourth Edition, New Jersey, Prentice-Hall Inc., 2000, s. 26-347.
29. Goldstein DB, Pal N. Alcohol dependence produced in mice by inhalation of ethanol: Grading the withdrawal reaction. *Science* 172: 288-290, 1971.
30. Majchrowicz E. Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacologia* 43: 245-254, 1975.
31. Lieber CS, DeCarli LM. Liquid diet technique of ethanol administration: 1989 Update. *Alcohol Alcohol* 24: 197-211, 1989.
32. Uzbay IT, Kayaalp SO. A modified liquid diet of chronic ethanol administration: Validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Res* 31: 37-42, 1995.
33. Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyigit EE, Aynacioglu S, Akarsu ES. Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: Association with behavioral signs. *Drug Alcohol Depend* 53: 39-47, 1998.
34. Uzbay IT, Yeşilyurt Ö, Çelik T, Ergün H, Işimer A. Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behav Brain Res* 107: 153-159, 2000.
35. Uzbay IT, Usanmaz SE, Akarsu ES. Effects of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. *Neurochem Res* 25: 257-262, 2000.
36. Lobina C, Agabio R, Diaz G, Fa M, Fadda F, Gessa GL, Reali R, Colombo G. Constant absolute ethanol intake by Sardinian alcohol-preferring rats independent of ethanol concentrations. *Alcohol Alcohol* 32: 19-22, 1997.
37. Uzbay İT., Alkole Bağımlılık Gelişmesi ve Deneysel Alkol Yoksunluğu Sendromu Üzerinde Dopaminerjik, Antidopaminerjik ve Benzodiazepin Antagonisti İlaçların Etkisi. Doktora Tezi, T.C. Genelkurmay Başkanlığı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı, Ankara, 1992.
38. Uzbay İT. L-NAME precipitates catatonia during ethanol withdrawal in rats. *Behav Brain Res* 119: 71-76, 2001.
39. Uzbay İT, Çelik T, Aydın A, Kayır H, Tokgöz S, Bilgi C. Effects of chronic ethanol administration and ethanol withdrawal on cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) levels in the rat brain. *Drug Alcohol Depend*, 74: 55-59, 2004.
40. Goldstein DB. Alcohol withdrawal reactions in mice: Effects of drugs that modify neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther* 186: 1-9, 1973.
41. Jackson DM, Ross SB, Hashizume M. Dopamine-mediated behaviors produced in naive mice by bromocriptine plus SKF 38393. *J Pharm Pharmacol* 40: 221-223, 1988.
42. Jackson DM, Jenkins OF, Ross SB. The motor effects of bromocriptine – review. *Psychopharmacology* 95: 433-446, 1988.
43. Przewlocka B, Turchan J, Machelska H, Labuz D, Lasson W. Nitric oxide synthase inhibitor L-NAME prevents amphetamine-induced prodynorphin gene expression in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 20: 1229-1237, 1996.
44. Koffer KB, Berney S, Hornykiewicz O. The role of the corpus striatum in neuroleptic-and narcotic-induced catalepsy. *Eur J Pharmacol* 47: 81-86, 1988.
45. Sanberg PR, Bunsey MD, Giordano M, Norman AB. The catalepsy test: its ups and downs. *Behav Neurosci* 102: 748-759, 1988.
46. Ellis FW, Pick JR. Experimentally induced ethanol dependence in Rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 175: 88-93, 1970.
47. Pieper WA, Skeen MJ. Induction of physical dependence on ethanol in rhesus monkeys using oral acceptance technique. *Life Sci* 11: 989-997, 1972.

48. Pieper WA, Skeen MJ, McClure HM, Bourne PG. The chimpanzee as an animal model for investigating alcoholism. *Science* 176: 71-73, 1972.
49. Ellis FW, Pick JR. Evidence of ethanol dependence in dogs. *Fed Proc* 29: 649, 1970.
50. Zarrindast MR, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 298: 1-6, 1996.
51. Majeed NH, Przewlocka B, Machelska H, Przewlocki R. Inhibition of nitric oxide synthase attenuates the development of morphine tolerance and dependence in mice. *Neuropharmacology* 33: 189-192, 1994.
52. Cappendijk SLT, de Vries R, Dzoljic MR. Inhibitory effect of nitric oxide (NO) synthase inhibitors on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent mice. *Neurosci Lett* 162: 97-100, 1993.
53. Cappendijk SLT, Duval SY, de Vries D, Dzoljic MR. Comparative study of normotensive and hypertensive nitric oxide synthase inhibitors on morphine withdrawal syndrome in rats. *Neurosci Lett* 183: 67-70, 1995.
54. Thorat SN, Barjavel MJ, Matwyshyn, Bhargawa HN. Comparative effects of NG-monomethyl-L-arginine and MK-801 on the abstinence syndrome in morphine-dependent mice. *Brain Res* 642: 153-159, 1994.
55. Arıcıoğlu-Kartal F, Uzbay IT. Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sci* 61: 1775-1781, 1997.
56. Gray AM. The effect of fluvoxamine and sertraline on the opioid withdrawal syndrome: A combined in vivo cerebral microdialysis and behavioral study. *Eur Neuro-psychopharmacol* 12: 245-254, 2002.
57. Malin DH, Lake JR, Newlin-Maultsby P, Roberts LK, Cunningham JS, Wilson OB. A rodent model of nicotine abstinence syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 43: 779-784, 1992.
58. Malin DH, Lake JR, Carter VA, Cunningham JS, Herbert KM, Conrad DL, Wilson OB. The nicotinic antagonist mecamylamine precipitates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology* 115: 180-184, 1994.
59. Malin DH, Lake JR, Shenoi M, Upchurch TP, Johnson SC, Schweinle WE, Cadle CD. The nitric oxide synthesis inhibitor nitro-L-arginine (L-NNA) attenuates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology* 140: 371-377, 1998.
60. Malin DH, Lake JR, Schopen CK, Kirk JW, Sailer EE, Lawless BA, Upchurch TP, Shenoi M, Rajan N. Nicotine abstinence syndrome precipitated by central but not peripheral hexametonium. *Pharmacol Biochem Behav* 58: 695-699, 1997.
61. Malin DH, Lake JR, Upchurch TP, Shenoi M, Rajan N, Schweinle WE. Nicotine abstinence syndrome precipitated by the competitive nicotinic antagonist dihydro- β -erythroline. *Pharmacol Biochem Behav* 60: 609-613, 1998.

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 duyabilir.¹

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, noradrenalinenden 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 gerçekleştirilmesini bekleyemeyiz. Gelecek ilaçlar belki semptomların daha etkili kontrolüne ve nükslerin aralarının uzamasına yardımcı olabilir. Zaman içinde kendileri bağımlılık yapmayan antidepresanlar 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.² L-alfa-asetil metadol (LAAM) metadonun daha uzun etkili bir formudur ve opioid bağımlılığında bazı çalışmalarda metadondan daha etkili olarak metadon yerine kullanılmıştır.^{1,3} 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.⁴ 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.¹

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.⁵

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.^{6,7}

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 α_2 agonitleri, anksiyolitikler ve bazı antikonvulsanlar bu amaçla kullanılmaktadır.⁸

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.^{2,3} Kokain bağımlılığının tedavisinde metadon denenmiş, fakat etkili bulunmamıştır.³

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.⁹⁻¹¹ Nikotin bağımlılığının önlenmesi veya kontrol edilebilmesi için aşı çalışmaları da yapılmış ve gerek deney hayvanlarında,¹² gerekse klinikte¹³ başarılı

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

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 yapıştırılabilen 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.³ Nikotin yerine koyma tedavisi sigara bıraktırma programlarında bırakmanın erken dönemlerinde kullanılabilecek 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 yönlendirmenin 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.¹⁵ Sakız ve bandın yanı sıra nikotin nazal spreyi de geliştirilmiş ve onay alarak kullanıma sunulmuştur.¹⁶ Nikotin yerine koyma tedavisinde en etki taşıyıcı sistem nazal spreydir. Ondan sonra kontrollü salınım bantları ve sakız gelmektedir.¹⁷

Beyin endokanabionid sisteminin nikotin, opiyatlar, alkol ve kokainin öforizan ve pozitif pekiştirici etkilerinden sorumlu olduğu hipotezinden^{18,19} yola çıkılarak kanabinoid antagonistlerinin bağımlılık tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Kanabinoid CB₁ reseptör antagonisti rimonabant bu amaçla çeşitli bağımlılık türleri ile ilişki deneysel çalışmalarda denenmiş ve olumlu sonuçlar

elde edilmiştir.²⁰ 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 oluşturmıştır.^{21,22} Bugün için rimonabantın kullanım güvenliği halen tartışmalı durumunu korurken endokannabinoid sistem üzerinden bağımlılık tedavisinde kullanılabilecek 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, Ca²⁺ 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 odiyoenik nöbetler gibi temel belirtileri üzerine moklobemid, venlafaksin, St. John wort (sarı kantaron), essitalopram, tianeptin ve fluoksetin gibi noradren-erjik/serotonerjik veya serotonerjik aktivite üze-rinden etkili olan antidepresanların etkileri incelenmiş ve bunların sonuçları muhtelif der-gilerde yayınlanmıştır (Tablo 1). Bulgularımız serotonerjik sistem üzerinden daha seçici etki gösteren antidepresanların alkol yoksunluk sendromunun belirtilerini güçlü bir şekilde in-hibe 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 kan-taron nikotin yoksunluğu ve özlemi üzerine de etkili bulunmuştur.²³⁻²⁶

Deneysel veriler bazı antidepresanların alkol bağımlılığının yoksunluk sürecinin kontrolün de yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

Laboratuvarımızda 2006-2009 yılları arasında gerçekleştirdiğimiz başka çalışmalarda da olanzapin, klozapin, risperidon, ketiyapin ve ziprasidonun aynı model üzerinde etkile-rini 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 et-kileri üzerine çalışmalar ise tamamlanmış olup yayına hazırlanmak üzeredir.

Çalışmalarımızda olanzapini alkol yoksun-luk sendromu belirtilerinin kontrolünde faz-la etkili bulamadık. Dahası olanzapin alkol yoksunluğunun deney hayvanlarına özgü anor-mal postür ve yürüme gibi belirtilerini daha da kötüleştirdi.³⁵ Buna karşın, başka bir atipik an-tipsikotik olan klozapin hem alkol yoksunluk be-lirtilerinin³⁶ hem de nikotine gelişen lokomotor duyarlılaşmanın³⁷ inhibisyonunda oldukça etki-li bulunmuştur. Daha önce klozapinin çift tanıli (dual diagnose) hastalarda madde kullanımını azalttığı bildirilmişti.³⁸ Kontrollü olmayan, ret-ropektif iki çalışmada da klozapinin şizofreni hastalarında alkol bırakmayı kolaylaştırdığı³⁹ ve alkol alınan gün sayısını azalttığı⁴⁰ da ileri sürülmüştü. Alkol ya da madde kullanmayı bıraktıktan sonra klozapin tedavisine devam edenlerde maddeye yeniden başlamanın azaldığı da bildirilmişti.⁴¹

İlk değerlendirmelerimize göre, çalışmamızda kullandığımız ketiyapin de alkol yoksunluk be-lirtilerini 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	Odiyoenik 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 çalışmalar²⁷⁻³⁴

yapma potansiyeli olduğuna işaret eden çalışma sonuçları⁴²⁻⁴⁴ 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 klopazapın dışında diğer atipik antipsikotiklerin alkol bağımlılığın tedavisinde antidepresanlar kadar etkili olamayacağını düşündürmektedir. Klopazapın 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.⁵

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

kalp hızlanmış. Pupillalar normal veya dilate durumdadır. Tereddüt edilen durumlarda mümkünse, kanda veya nefeste alkol analizi yaptırılır. Nefes koklanması yanıltıcı 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.⁴⁵

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 kaldırabilir. Ancak solunum depresyonu ağır derecede ve hasta komada ise adı geçen ilaçların tedavi değeri yoktur. Bu durumda respiratörle mekanik solunum yaptırılır. Alkol zehirlenmesinin ölümlerle sonuçlanması küçük çocuklardaki zehirlenmelerde daha sık görülür; çünkü 5 yaşa kadar hepatik alkol dehidrojenaz etkinliği erişkinlerdeki düzeye erişmez.⁵

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 hipoglisemi düzeltilmez; 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.⁵

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.⁵

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; ölümler 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.⁵

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_{2E1} 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.⁴⁶ Fomepizol öncesinde etanol verilmiş olması fomepizol tedavisinin etkinliğini azaltmaz. Ancak etanolün fomepizolün metabolizmasını azaltarak kan düzeyini yükselttiği bildirilmiştir.⁴⁷ 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:⁵

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 etkindir. 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 pürgatif olarak verilir.^{1,48}

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, Fleischacker 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.

Prof.Dr. İ. Tayfun UZBAY

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

ÜLKEMİZDEKİ TEMEL SORUNLAR VE MADDE BAĞIMLILIĞI İLE MÜCADELE

Madde Bağımlılığı ile ilişkili Ülkemizdeki Temel Sorunlar

Madde bağımlılığı önemli bir beyin hastalığı olmasının yanı sıra toplumun genç nüfusu üzerinde etkili olan ciddi bir halk sağlık sorunudur. Sorun aynı zamanda çok boyutludur. Sağlık sorunu olması dışında bağımlılık yapıcı maddelerin dağıtımı ve pazarlanmasından elde edilen paranın yasa dışı örgütleri ve terörizmi finansa etmesi hem ulusal hem de uluslar arası bir güvenlik sorununu da gündeme getirmektedir. Konu aynı zamanda oldukça popülerdir ve basın-yayın organları için her zaman önemli bir haber değeri vardır. Basın-yayın organlarının konuyu işleyiş biçimi son derece önemlidir ve bazen yarardan çok zarar getirebilmektedir.

Madde bağımlılığı bir hastalıktır; ancak bu hastalığı kanser, diyabet, şizofreni, depresyon ve benzeri hastalıklar gibi değerlendirmek büyük bir yanılgıya neden olur. Başka hiçbir hastalığın etrafında yılda 500 milyar dolarlık bir kara para dönmekte, başka hiçbir hastalık yasadışı eylem ve örgütlerle ve terörizm ile bu kadar içli dışlı olmamaktadır. Madde bağımlılığını değerlendirirken ve mücadele stratejileri belirlerken bir hastalıktan çok daha fazlasını düşünmek, konunun tüm boyutlarını değerlendirmek ve gerçekçi yaklaşımlar sergilemek gerekir.

Ülkemiz söz konusu olduğunda maalesef hastalığın tanımından hastalık olup olmadığının tartışılmasına, tedavisinden mücadele yöntemlerine kadar bilim dünyası da dahil olmak üzere standart ve bilimsel gerçekler doğrultusunda bir işbirliğini yansıtan yaklaşımlar söz konusu değildir. Ülkemizdeki sorunlar aşağıda maddeler halinde sıralanmış ve irdelenmiştir:

1) Konu bilimsel yaklaşımlarla sürekli ve doğru bir biçimde ele alınmıyor: Madde bağımlılığı ile ilişkili en önemli noktalardan biri toplumu doğru ve bilimsel geçerliliği kanıtlanmış bilgilerle aydınlatarak gerek gençlerin, gerekse ailelerin ve toplumun tüm kesimlerinin uyanık ve dikkatli olmasını ve bu dikkati sürdürmesini sağlamaktır. Ülkemizde topluma verilen genel izlenim bilimcilerin, diğer başka konularda olduğu gibi, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı konusunda da ortak bir görüşe sahip olmadıklarıdır. Kimi bilimcilere göre madde bağımlılığı kolaylıkla tedavi edilebilen bir hastalıktır, kimine göre bir beyin hastalığı değil ruh hastalığıdır. Kimine göre de ülkemiz-de madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı gibi bir sorun yoktur. Olan sorun ise minimaldir. Okullarda gençlerin ve çocukların bu hastalık hakkında bilgilendirilmesini gereksiz bulanlar, bu düşüncelerini okullardaki eğitimin gençlerde ve çocuklarda bu maddelere karşı merakı

arttıracığına dayandırmaktadırlar. Ülkemiz bilim insanları arasında bu kadar farklı düşünceler olması ve bunu zaman zaman basın ve yayın organları aracılığı ile topluma yansıtmaları, okullarda ve gençlere yönelik eğitimlerde yaklaşımların kişiye göre değişebilmesi sadece kafası karışık ve ana-baba düzeyinde de oldukça korkan ama ne yapacağını çok iyi bilmeyen bir kitle yaratmaktadır. Halkımızın, özellikle ana-baba düzeyinde, konuya yaklaşımının özü “acaba benim çocuğum madde kullanıyor mu veya kullanır mı?” korkusudur. Bu korkunun olacıklara bir faydası olmadığı gibi, bu kadar ön planda olması aslında bilgisizlikten kaynaklanmaktadır. Verilen konferansların ve eğitimlerin büyük çoğunluğu korku odaklıdır. Bu eğitimlerde bağımlıların geçirdikleri krizler, bu maddelerin ne kadar tehlikeli olduğu, insanı nasıl günden güne erittiği gibi konular işlenir ve eğitimi alanlara bunlardan uzak durulması gerektiği sıkı sıkıya tembihlenir. Sonuç olarak bu yapılan aslında bir eğitim değildir. Korkutarak kişileri bağımlılık alt kültüründen uzak tutmaya çalışmaktır. Sonuç olarak, ülkemizde öncelikle geçerli bilimsel verilere dayanan bilgiler ışığında toplumu uyanık tutmak, doğru bilgilendirmek, yeni bilgiler geldikçe eski yaklaşımları değiştirmek ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının ne olduğunu bilen bir toplum yaratmamız gerekiyor. Bu konuda şu ana kadar başarılı olduğumuz söylenemez.

2) Basın ve yayın organlarında izlenmeyi artırmaya yönelik, bilimsel gerçeklerden uzak, yanlış ve yeni bağımlılar oluşmasını teşvik edici bilgiler içeren yayınlar yapılabilir: Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ülkemizde basın ve yayın organları ya da medya dediğimiz kesimin önemli haber kaynaklarından biridir. Bu konu medyada her zaman ön sıralarda haber değerine sahiptir. Okumayı, belli bir konu hakkında derinlemesine araştırma veya inceleme yaparak bilgi sahibi olmayı ve analitik düşünmeyi pek beceremeyen bir toplum yapımız var. Okullarımızdaki ezberci eğitim ve dersane kültürü gençlerimizin çok yönlü ve yaratıcı düşünmesini engel-

liyor. Analitik düşünemiyorsanız ve bir şeyleri derinlemesine araştırma ve inceleme konusunda becerileriniz gelişmemişse veya buna sabrınız yoksa genellikle kolaycı yollardan bilgi edinmeye yönelirsiniz. Yeterince analitik düşünemiyorsanız özgüven eksikliğiniz de vardır ve size bir şeylerin empoze edilmesi oldukça kolaydır. Ülkemizde depremden, domuz gribine, küresel ısınmadan madde bağımlılığına kadar birçok önemli konuda toplumsal bilgilendirme ve yönlendirme medya üzerinden gerçekleşmektedir. En eğitimsizinden en eğitilmişine tüm bireylerimiz medyada okudukları veya duyduklarından oldukça etkilenmektedir. Medya da istediği konuyu istediği şekilde ele alıp işleyebilmektedir. Medyada bilimsel konulardaki haberler genellikle abartılı ve ilgiyi artıracak şekilde verilir. Bazı haberlerde de bilimsel doğrular yerine tam tersi bilgiler verildiği sık gözlenen bir durumdur. Ülkemiz medyasının en önemli kaygısı satış ve reklamdır. Medyanın hatalı haberler üretmesinde ve toplumu yanlış bilgilendirmesinde kendi reklamını yapma kaygısı içinde olan sorumsuz bilim insanlarının katkısını da unutmamak lazımdır. Ülkemizde belli problemler veya konular üzerinde yoğunlaşarak çalışan veya belli bir konuya yıllarını adanmış bilim insanı sayısı da azdır. Sağlıkla ilgili bir alandaki herhangi bir üniversitesinin lisans diplomasına sahip ve uzmanlığını sinir bilimleri ile ilişkili bir alandan almış veya almamış herkes her konuda rahatlıkla konuşabilmekte ve medyada yer alıp halkı aydınlatma gayreti içine girebilmektedir. Madde bağımlılığı konusunun medyada işlenmesi özel bir özeni gerektirmektedir. Kanser veya başka bir önemli hastalığın tedavisinin bulunduğunu müjdeleyen, ama gerçeği yansıtmayan veya kanıtlanması için zamana ihtiyaç gösteren bilgilerle ilgili haberler belki o hastalık türü ile problemi olan kişilere ve bunların yakınlarına gereksiz bir umut verebilir; ancak madde bağımlılığı ile ilişkili benzer haberler yeni bağımlıların oluşmasına zemin hazırlayabilir. Bu tarz haberlere bazı örnekler aşağıda verilmiştir.¹⁻⁴



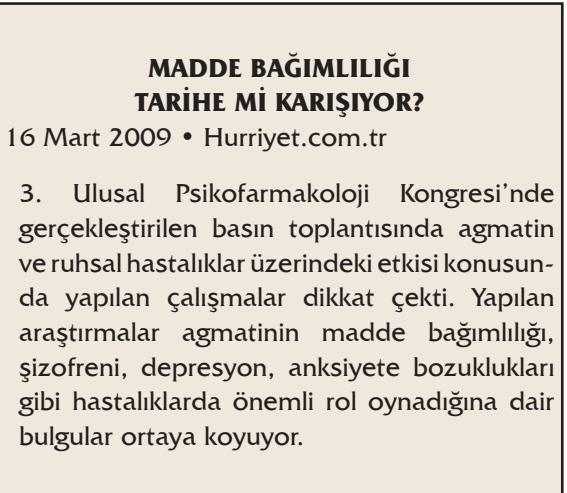
Şekil 1- Milliyet Gazetesi'nde Turgay Gözdereliler'in haberi.¹



Şekil 2- Milliyet Gazetesi'nde Levent Cinemre'nin haberi.²



Şekil 3- Aktüel Dergisi'nin kendisi de bağımlılık yapan bir madde olan ibogain ile ilişkili haberi.³



Şekil 4- Hurriyet.com.tr'nin haberi.⁴

Buradaki dört haberin ortak noktası madde bağımlılığının önemli ancak kolayca tedavi edilebilecek bir hastalık olduğunu vurgulamasıdır. Şekil 1'deki haberde kuşkusuz yapılan bazı bilimsel çalışmalar vardır ve bunlar önemli dergilerde yayınlanmıştır; ancak haberlerin veriliş tekniğinde, bu çalışmaların deney hayvanları ile sınırlı olduğu, ortada buluşa yönelik bir patent olmadığı ve geliştirilmiş bir ilacın uygun bilimsel yöntemlerle bağımlıların

üzerinde etkili olduğunu ortaya koyan bir veri bulunmadığı tamamen göz ardı edilerek bu alanda yeni bir ilaç bulunduğu bildirilmektedir. Şekil 2'deki haberde ise madde bağımlılığı bir muayenhanede ayakta kolaylıkla tedavi edilen bir hastalık olarak ifade edilmektedir. Maalesef bu tarz haberlerin bağımlılara ve ailelerine umut verdiğini ileri sürenler de vardır. Bu haberlerle ifade edilen diyabet, astım veya romatoid arterit gibi bir hastalık olsa haberler

bilimsel olarak doğru olmasa da insanlara boş bir umut verdiği düşünülebilir. Ancak söz konusu olan madde bağımlılığı ise şöyle ciddi bir tehlike vardır: Bağımlılık yapan maddeleri pazarlayanların ana hedefi gençlerdir. Özellikle ergenlik döneminde gençler risk almaya ve hata yapmaya çok yatkındır. Bu haberler deneme kararsızlığı içinde olan gençlerin “nasıl olsa tedavisinin kolay olduğunu düşünerek” kolayca bu maddeleri denemelerine yardımcı olmuştur. Bu haberlerin gençleri kandırmaya çalışanlar tarafından da kullanılmadığını düşünmek büyük bir saflık olur.

Medya madde bağımlılığı ile ilişkili haberleri yaparken özel bir özen ve dikkat göstermek zorundadır. Bilim adamlarının da bu konularda medyaya demeç verirken veya konuşurken yanlış anlaşılmalardan doğacak teşviki göz önünde bulundurması gerekir. Ülkemizde bir televizyon kanalında saatlerce esrarın ve kokainin fiziksel bağımlılık yapıp yapmadığı tartışılmıştır. Bu tartışma sonunda sokaktaki vatandaş esrar ve kokainin morfine göre daha iyi bir madde olduğu fikrine sahip olmuştur. Ancak bu fikir bilimsel olarak doğruyu yansıtmaz. Maddelerin diğerlerine göre daha az tehlikeli veya tehlikesiz olduğunun ölçüsü fiziksel bağımlılık yapıp yapmamaları değildir. Bu tür konuşmaların yapılacağı yer televizyon kanalları değil, bilimsel kongrelerdir. Halka anlayabileceği seviyede bilimsel doğruları eğitim amaçlı anlatmak gerekir. Deprem veya domuz gribi tartışmalarında olduğu gibi her kafadan farklı sesin çıktığı tartışmalar madde bağımlılığı konusuna uygun değildir. Televizyon kanalları bu tarz yaklaşımlarla, bir taraftan izlenme oranlarını artırırken diğer taraftan da maddelerin deneme sıklığını artırıyorlar. Ne yazık ki bu tür sorumsuz haber ve tartışmalara devlet eliyle bir yaptırım veya engelleme de uygulanmamaktadır.

Şekil 3'teki haber ise daha vahimdir. Burada hem madde bağımlılığının tedavi edildiği hem de bunun ibogain ile gerçekleştiği bildirilmektedir. İbogain de bağımlılık yapıcı bir maddedir

ve birçok bağımlılığın yoksunluk krizini “yerine geçme” yolu ile hafifletebilir veya tamamen yok edebilir. Bu haber ile yapılan gençlere hem tedavisi var mesajı ile deneme rahatlığı getirmek hem de bağımlılık yapan başka bir maddenin reklâmını yapmaktır.

Şekil 4'teki haberde de bir öğretim üyesinin ağmatin ile ilişkili söylediği bazı veriler “madde bağımlılığının ağmatin tedavisi ile tarihe gömüleceği” mesajı ile verilmiştir. Bu özel sayının başka bir makalesinde ağmatin konusunda da dikkatli olmamız gerektiği vurgulanmıştı. Buradaki veriler çok doğru bile olsa henüz insanlarda ciddi bir sonuç elde etmeden madde bağımlılığının tarih olmakta olduğunu ilan etmek yeni bağımlılar oluşumunu teşvik etmekten başka bir işe yaramaz.

Sonuç olarak, ülkemizde medyanın madde bağımlılığı konusundaki haberleri işleyiş ve veri biçimi deneme kararsızlığı içinde olan gençleri teşvik edici niteliktedir. Medyanın madde bağımlılığı konusunda yaptığı haberler bazen bağımlılık yapan maddelerin kendilerinden bile daha tehlikeli olabilmektedir. İşin daha vahim tarafı kimsenin bunun farkında olmamasıdır.

3) Bilimsel bilgiye dayalı haber verme

tekniki yok: Medya bilim haberlerini bile bilimsel bir teknikten uzak yaklaşımlarla yine abartılı olarak sunmaktadır. Bunun en büyük nedeni ülkemizde gazetecilerin çeşitli alanlara özgül olarak uzmanlaşmamalarıdır. En iyi bilinen haber tekniği magazin tekniğidir ve okunurluğu da artırmak için bu teknik bilim haberlerinde de kullanılmaktadır. Ancak bilim abartı ve spekülasyonları kaldırmaz. Aşağıda madde bağımlılığı alanına özgül iki bilimsel haberi medyanın veri biçimi örneklenmiştir.^{5,6}

İlk haberin başlığında erkeklerin ereksiyon bozukluğunda kullanılan bir ilacın uyuşturucuyu bıraktırdığı mesajı veriliyor. İsveç Lund Üniversitesi'nde hangi bilim adamlarının bu iddiada bulunduğu ve bu iddialarının nerede yayınlandığı gibi noktalar belirsizdir. Böylece, gerçekte böyle bir çalışma olup olmadığı



Şekil 5- Akşam gazetesinin viagra ve uyuşturucu bağımlılığı konusundaki abartılı haberi.⁵

hakkında da bilgi sahibi olamıyoruz. Ya da böyle bir çalışma varsa çalışmanın bütününde bilim insanlarının asıl söylediğinin ne olduğunu da göremiyoruz. Zaten analitik düşünmeyi sevmeyen bir toplum olduğumuz için haberin başlığı yazıyı kaleme alanın söylediğini peşinen kabul etme eğiliminde oluyoruz. Bu haber madde bağımlılığı ve kötüye kullanımını önceki haber örneklerinde olduğu gibi teşvik etmesinin yanı sıra başka bir sağlık sorununu da ortaya çıkarma potansiyeline sahiptir. Viagranın etkili maddesi olan sildenafilin güçlü damar gevşetici etkisi vardır. Alkol de akut kullanım dozlarında damar genişletici etkiye sahiptir. Buna en güzel örneklerden biri aşırı soğuk ortamda alınan alkolün damar genişlemesi sonucu ısı kaybını arttırmasına bağlı olarak donmayı kolaylaştırmasıdır. İki adet damar genişletici maddenin bir arada kullanılması kan basıncı üzerinde ani düşüşler şeklinde olumsuz bazı etkiler oluşturabilir. Kan basıncındaki ani değişimler kalp ritim bozukluğu gibi başka önemli sağlık sorunlarını da tetikleyebilir. Viagra benzeri ilaçları özellikle orta yaş ve daha ileri yaşlardaki erektil fonksiyon problemi olan erkeklerin kullandığı göz önüne alındığında ve bu yaşlarda antihipertansif kullanımının sıklığı da hesaba katıldığında haberden etkilenecek viagra ve alkolü birlikte daha rahat kullananların ciddi sağlık sorunları yaşayacağı uzak bir ihtimal değildir.

Bu haberin başka bir sakıncası da sağlıklı bireylerde viagra ve alkolün birlikte kullanımını teşvik etmesidir. Toplumumuzda bilinçli ilaç kullanımı başka bir sorundur. Sildenafil ile alkol arasında normal veya düşük dozlarda ciddi bir etkileşme rapor edilmemiş olmakla beraber, özellikle aşırı alkol alımı ile birlikte sildenafilin, etki mekanizmaları göz önüne alındığında, ciddi yan etkiler ortaya çıkarması olasılığı kuvvetlidir.

Sonuç olarak, bu haber de birçok yönden halk sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir ve bilimsel gerçeklerden uzaktır.

MİLLİYET VE HÜRRİYET GAZETELERİ, 17 Ekim 2008

Alkol beyni küçültüyor
AA

ABD'li araştırmacılar, az miktarda alınan alkolün bile beyinde küçülmeye yol açtığını tespit etti.

Araştırmada, 2 bin yetişkinin içki alışkanlıkları ve beyin hacimleri ile içki içen ve içmeyenlerin beyinlerinin MR görüntüleri incelendi.

Beyinleri kafataslarını kaplama oranı hiç alkol almayanlarda yüzde 78.6, alkolü bırakanlarda yüzde 78.2, mutedil içenlerde yüzde 77.8 ve çok içenlerde yüzde 77.2 olarak



Şekil 6- Milliyet ve Hürriyet Gazeteleri'nin alkolün beyin üzerine etkileri ile ilişkili haberi.⁶

Şekil 6'da görülen haberin kaynağı da belirsizdir. Haberde Amerikalı araştırmacılar söz edilmektedir; ancak bunların kimlikleri belirsizdir. Çalışma nerede yayınlanmış? Çok küçük yüzdelerle ifade edilen bu farklılıkların bilimsel bir önemi var mı? Bu kadar küçük farklılıklar başka faktörlerden de etkilenecek ortaya çıkabilir mi? gibi soruların da yanıtı alınamamaktadır.

Burada da alkol ile ilişkili olarak bilimsel gerçeklerden uzak ve halka yanlış mesaj veren bir yaklaşım söz konusudur.

Bu sorunların çözümü için, medyanın etik değerlere saygılı ve bilimsel gerçeklere uygun, satış ve kazanç kaygısından çok halkı bilgilendirmeye yönelik bir yayın politikası gütmesi, bilim haberlerini yapabilecek nitelikte uzman gazeteciler yetiştirilmesi ve bu tür haberlerin uzman denetiminde yapılması gerekmektedir.

4) Kritik kurumlar arasında koordinasyon zayıflığı:

Ülkemizde madde bağımlılığı ile mücadele çerçevesinde ortak bir ulusal strateji geliştirebilmek için ayrıntılarından bu yazının ilerleyen bölümünde, madde bağımlılığı ile mücadelede, söz edilecek olan kurum ve kuruluşlar arasında sağlıklı ve olması gereken bir iletişim bulunmamaktadır. Kurum ve kuruluşların konuya yaklaşımı kuşkusuz iyi niyetlidir; ancak bireyseldir. Sonuçta kurumlar ve kuruluşlar arası fikir ve yaklaşım farklılıkları ortaya çıkmakta ve bu farklılıklar ortak bir uzlaşma ile giderilemediğinden güçlü bir ulusal strateji oluşturulamamaktadır.

5) Eğitimin hangi seviyede ve nasıl verileceği konusunda karışıklıklar var:

Bir önceki maddede ortaya koyulan koordinasyon eksikliğinin bir sonucu olarak, eğitimin kimlere hangi düzeyde ve nasıl verileceği konusu belirsizdir. İyi niyetle verilen konferanslar ve gerçekleştirilen eğitimler konunun uzmanları tarafından uygun tekniklerle verilmediğinden izleyici kitle tarafından anlaşılamama veya yanlış anlaşılmalara olabilmektedir. Bu durumda tam anlamıyla “kaş yapayım derken göz çıkarılması” deyimine uyan bir sonuç ortaya çıkmaktadır. Kötü ve hatalı eğitim eğitimsizlikten de kötü sonuçlar doğurabilmektedir. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı konusundaki eğitim ancak doğru yerde, doğru zamanda, doğru kişiler tarafından doğru tekniklerle verildiği takdirde hedefine ulaşır.

6) Madde bağımlılığının sosyal, psikolojik ve biyolojik boyutlarını ortaya koymaya yönelik bilimsel araştırmaların kısıtlılığı:

Bir problemle başa çıkabilmenin en önemli aşaması önce onu doğru tanımlamak ve anlamaktır. Ülkemizdeki madde kötüye kullanımının boyutları ile ilişkili olarak yeterli bilimsel veriye sahip olmadığımız bir gerçektir. Yapılan bazı kısıtlı çalışmaların sonuçları sorunun giderek artan bir seyir izlediğine ve madde kötüye kullanım yaşının giderek düştüğüne işaret etmektedir. Bununla beraber, bu verilerin daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç

vardır. Öte yandan, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı konusunda bölgesel risk haritalarına sahip değiliz. Üniversitelerin konu ile ilişkili araştırma projelerinin azlığı sorunun olası büyüklüğü ile çelişmektedir.

Aslında madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının ülkemiz için önemli bir risk olduğunu anlamamıza yardımcı olabilecek ülkemizin nüfus yapısı ve konumu ile ilişkili başka somut veriler de bulunmaktadır. Bağımlılık yapıcı maddelerin kötüye kullanımı toplumun genç nüfusu arasında yaygındır ve bu maddeler psikososyal zararlarını en çok gençler üzerinde oluştururlar. Türkiye Cumhuriyeti genç ve dinamik bir nüfusa sahiptir. Dahası ülkemiz bağımlılık yapıcı maddelerin üretildiği doğunun geri kalmış ülkeleri ile bunların pazarlandığı batı ülkeleri arasında kritik bir geçiş noktasındadır. Güvenlik güçlerinin yaptığı operasyonlarda yasadışı maddelerin yakalanma miktarlarında son yıllarda ciddi bir artış olması da olayın ülkemiz için ciddi bir risk oluşturduğu gerçeğini pekiştirmektedir. Madde bağımlılığı ile ilişkili bilimsel çalışmaların yapılması madde bağımlılığı mücadeleye de önemli ölçüde katkı sağlayacaktır.

Madde bağımlılığı ile mücadele

Madde bağımlılığı ile savaşta temel strateji Yeni bağımlıların oluşmasının özellikle eğitim yolu ile engellenmesidir. Ezberci değil, analitik düşünceye dayalı bilim, etik ve hukuk bilinci aşılayan bir ulusal eğitim programı olmalıdır. Gençler kendilerine yönelik girişimlere “hayır” diyebilecek bir bilince ve güce sahip olmalıdır. Ayrıca daha üretken, kendisi ile barışık, bağımlılık yapan maddelerden değil de ürettiklerinden keyif alan bireyler oluşmalıdır. Bütün bunları sağlamanın yegâne yolu eğitimidir.

İllegal bağımlılık yapıcı maddelerin dağıtımı ve kullanımı terör örgütlerine, organize suç örgütleri ve çetelere ve Türkiye üzerinde kötü emelleri olan ülkelere önemli ölçüde çıkar sağlamaktadır. Ayrıca bu tip maddelerin psikolojik ve biyolojik

savaş unsurları olarak kullanıldığı ve bundan sonra da kullanılacağı bir gerçektir. Bu noktada madde bağımlılığı ile mücadele çerçevesinde ailenin yanı sıra, hükümetin, sivil toplum örgütlerinin, üniversitelerin ve güvenlik güçlerinin katılımı ile ulusal bir strateji oluşturulması ve gelişmelere göre bunun yenilenmesi gereklidir. Her şeyden önce ilk yapılması gereken şey hükümetin önderliğinde tüm ilgili kurum ve kuruluşların katılımı ile etkili bir eylem planı ve devlet politikası oluşturmaktır. Bu politika bireylerin eğitiminden üniversitelerin konu ile ilişkili yapacakları araştırmalara kadar geniş bir alanı kapsamalıdır.

Madde bağımlılığı ile mücadelenin üç önemli elemanı vardır. Bunlar araştırma, eğitim ve koordinasyondur. Araştırmanın iki ayağı vardır: Birinci ayakta sorunun Psikososyal boyutlarını saptamaya yönelik çalışmalar, ikinci ayakta ise madde bağımlılığının mekanizmasının anlaşılmasına ve tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar yer alır. Her iki ayakta da üniversitelere önemli bir rol ve görev düşmektedir.

Eğitim aile, okul, kamu ve özel sektörde faaliyet gösteren her türlü kurum ve kuruluşların katılımı ile sürekli olmalıdır. Eğitim doğru bilgilere sahip, sorunu iyi bilen uyanık bir toplumsal bilinç geliştirilmesine güçlü bir destek sağlamalıdır.

Güvenlik birimleri, üniversiteler ve araştırma enstitüleri, İlk ve orta dereceli okulların idari kadroları, başta Sağlık Bakanlığı olmak üzere Milli Eğitim Bakanlığı, İç İşleri Bakanlığı ve Milli Savunma Bakanlığı ile konu ile ilişkili tüm sivil toplum örgütleri arasında stratejik ve doğru işbirliğine dayanan etkili bir koordinasyon sağlanmalıdır.

Sonuç olarak, madde bağımlılığı ile etkili bir mücadele için önce sorunun net olarak tanımlanması, risk haritasının doğru bir şekilde belirlenmesi ve daha sonra buna yönelik etkili

bir eğitim ve araştırma programının bir devlet politikası çerçevesinde uygulanması gerekmektedir. Madde bağımlılığı ile mücadele bireylerin madde kullanımını engelleyerek toplum sağlığının korunmasına yardımcı olmasının ötesinde, bağımlılık yapan maddelerin pazarlanması sonucu ortaya çıkan büyük paranın azalması ve buna bağlı olarak yasa dışı örgütlerin ve terörün daha kolay kontrol edilebilmesi anlamına da gelir.

Kaynaklar

1. Gözdereliler T. Uyuşturucu alışkanlığını ortadan kaldıran ilaç bulundu. Milliyet Gazetesi, 7 Ocak 1984.
2. Cinemre L. Bağımsızlık mücadelesi. Milliyet Gazetesi, 18 Mayıs 2000.
3. Aktüel. İlacını kendi buldu. Uçmak için aldığı ibogain'in her türlü bağımlılığı yok ettiğini keşfetti. Sayı 269, 1996.
4. Hurriyet.com.tr. Madde bağımlılığı tarihe mi karışıyor? 16 Mart 2009.
5. Akşam Gazetesi. Viagra'ya başla uyuşturucuyu bırak. 27 Aralık 2007.
6. Milliyet ve Hürriyet Gazeteleri. Alkol beyni küçültüyor. 17 Ekim 2008.



Prof.Dr. Remzi ÖRTEN

1941'de Kayseri'de doğdu. 1966'da A.İ.T.İ.A.'dan mezun oldu. 1970'de A.İ.T.İ.A.'da muhasebe asistanı olarak göreve başladı. 1973'de A.İ.T.İ.A.'da doktor, 1977'de doçent ve 1988'de Gazi Üniversitesi'nde profesör ünvanını aldı. A.İ.T.İ.A Muhasebe Enstitüsü Müdürlüğü, Bolu İdari Bilimler Yüksek Okulu ile Eğitim Yüksek Okulu ve Meslek Yüksekokulu Müdürlüğü, Gazi Üniversitesi Mesleki Eğitim Fakültesi Dekanlığı, Kamu Hizmetleri Araştırma Vakfı Kurucu Üyeliği, Türk Standartları Enstitüsü Muhasebe Standartları Özel Daimi Komitesi Üyeliği, Maliye Bakanlığı Tekdüzen Muhasebe Sistemi Hazırlama Komisyonu Üyeliği görevlerinde bulundu. Ayrıca, Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi İşletme Bölüm Başkanlığı ve Yönetim Kurulu Üyeliği, yine bu üniversitede Muhasebe Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü görevlerinde bulundu. Yeminli Mali Müşavirlik ünvanına sahip olan ÖRTEN, Nisan 2008'de emekli olmuştur. Halen Gazi Üniversitesi ve Atılım Üniversitesinde muhasebe dersleri vermektedir. Fransızca ve İngilizce bilmektedir.

ECZANE İŞLETMELERİNDE STOK TAKİBİ, SORUNLARI VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

1. GİRİŞ

Bilindiği gibi, stok takibinde genelde iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan biri Sürekli Envanter Yöntemi (SEY), diğeri Aralıklı Envanter Yöntemi (AEY)'dir. Bu iki yöntem arasında alışlarla ilgili önemli bir fark yoktur. Satışlarda bu iki yöntem arasındaki en belirgin fark şöyle özetlenebilir: 'SEY' de biri satışa, diğeri satışların maliyetine ait olmak üzere iki kayıtlama yapılır. Bu uygulamada gelirler alacak karşılığında satışlara kaydedilirken satışların maliyeti gideri de stok azaltılarak ilgili hesaba borç kaydedilir. Böyle bir uygulamanın doğal sonucu olarak aşağıdaki 3 temel bilgi muhasebede hesaben belli olur;

- Stok Tutarı
- Satışların Maliyeti Tutarı
- Satış Karı Tutarı

Stoklara ait yukarıdaki 3 temel bilgiyi dönem sonunu beklemeden elde etmeyi isteyen işletmeler bu yöntemi kullanmaktadırlar (Sanayi işletmelerinde, süpermarketlerde bu yöntem uygulanmaktadır).

Örneğin; stok tutarı 150 birim, satılan stokların maliyeti 100 birim olan bir ticari mal 130 birime satılmışsa, bu yönetime göre satış geliri 130 TL, satışların maliyeti gideri 100 TL olmakta ve 30 TL' de satış karını oluşturmaktadır. İşletmede kalan stok ise 50 birim olarak ilgili stok hesabında yer almaktadır.

AEY' de ise satış yapıldığında sadece satış gelirleri kaydedilmekte satışların maliyetine ilişkin kayıtlama dönem sonuna (genelde yıl sonuna) kadar ertelenmektedir.

Yukarıdaki basite indirgenmiş örneğimizde satış tutarını oluşturan 130 TL alacak veya nakit hesaplarının borcu karşılığında satış geliri olarak kaydedilmekle yetinilmektedir. Bu nedenle satın alındığında maliyet bedeli ile stoklara kaydedilen 150 birimden satılan kısma isabet eden 100 birim de dönem sonuna kadar stoklarda (eczane işletmelerinde raftaki ilaç stoklarında) yer almaktadır. Böyle bir uygulamada yukarıdaki 3 temel bilgiden hiçbirini dönem sonuna kadar muhasebeden elde etmek mümkün olamamaktadır.

Yaptığımız incelemeye göre eczane işletmelerimizde, temelde bu yöntem (AEY) uygulanmaktadır. Dolayısıyla, eczane işletmelerinde dönem sonuna kadar stok tutarı, satışların maliyeti gideri tutarı, ilaç satış karı tutarı hesaben belli olmamaktadır. Eczane işletmelerinde AEY'in uygulanması, performans denetiminin de etkisi ile ilaç karlılık oranının fazla gösterilmesi eczanelerimizde önemli sorunlara neden olmaktadır.

Bu yazımızın amacı; büyük süpermarketlerde uygulanan sürekli envanter yönteminin eczane işletmelerimizde de uygulanmasının gereğini özetlemek ve eczane işletmelerinde uygulanan aralıklı envanter yönteminin sakıncalarını ortaya koymak, eczane işletmelerimiz için bir stok affının önemini vurgulamaktır.

2. AEY'e Göre Stok Takibi ve Dönem Sonu Stoklarının Belirlenmesi

Eczane işletmelerinde temelde stok takibi için aralıklı envanter yöntemi uygulanmaktadır. Bilindiği gibi bu yöntemle göre ilaç satışlarının maliyetine ait kayıtlama dönem sonunda yapılmaktadır. Bu uygulamanın eczane işletmeleri açısından anlamı, yıl içinde satılan ilaçların maliyet bedeli kadar bir tutarın yıl sonuna kadar eczane rafında durmasıdır. Bu yöntemle göre ilaç stoku, ilaç satışlarının maliyeti ve ilaç satış karı dönem sonuna kadar belli olmamaktadır.

Yıllık eczacı karının (yıllık ilaç satış karının) doğru ve gerçeğe uygun olarak belgelenebilmesi için yıl sonunda KDV'den arındırılmış ilaç stok tutarının sayımla belirlenmesi gerekmektedir.

Eczanelerimizde dönem sonu ilaç stokunun maliyet bedelini tespit etmek kolay bir işlem değildir. Nedeni, eczanelerimizin ilaç fiyatlarının Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmesi ve ilaçların üzerinde maliyet bedelinin değil, KDV de dahil perakende satış fiyatının yer almasıdır. Cari uygulamaya göre kutu bazında ilaç alışlarının maliyet bedelini eczanelerimizin muhasebe kayıtlarından belirlemek de mümkün olamamaktadır.

Özetle, aralıklı envanter yönteminin temelini oluşturan dönem sonu stoklarının fiili sayımla tespit edilmesi ve ilaç satışlarının maliyet bedelinin ve satış karının dönem sonu stokuna ve gerçeğe uygun olarak hesaplanması eczane işletmelerimizde, genelde, mümkün olamamaktadır.

3. Eczane İşletmelerinde Uygulanan Bağlama Yönteminin Stoklara, Satışların Maliyetine ve Dönem Karına Etkisi

1) Performans denetiminin etkisiyle eczacılık kar oranı muhasebeciler tarafından tahmini ve yüksek olarak belirlenmekte ve muhasebeye ait teknik bilgisi yetersiz olan eczanelerimiz de bu yüksek kar oranını kabul etmektedirler. Bu uygulamaya bağlama yöntemi diyebiliriz.

2) Kar oranının olduğundan yüksek gösterilmesi ilaç satış karının yüksek olmasına neden olmaktadır.

3) İlaç satış karının yüksek olması eczanelerimizin olması gerekenden daha fazla gelir vergisi ödemeleri sonucunu doğurmaktadır.

4) İlaç karının fazla olması, muhasebedeki dönem sonu ilaç stoklarını, fazla gösterilen kar kadar arttırmaktadır (şişirmektedir).

5) Dönem sonu ilaç stoklarının fazla gösterilmesi, eczanedeki fiili stok ile muhasebedeki kaydı stok arasında farkın olmasına neden olmaktadır (muhasebedeki stok tutarı artmaktadır).

6) Fiili ilaç tutarına (eczanedeki ilaç tutarına) nazaran muhasebedeki ilaç tutarındaki bu hayali (gerçek olmayan) artma, eczane işletmelerimizde büyük tutarlara ulaşmaktadır.

7) Muhasebedeki stok tutarı ile eczanedeki stok tutarını karşılaştıran vergi denetim elemanları fark kadar tutarın faturasız satış yapıldığını ifade ederek, bu fark için fatura kesilerek gelir kaydedilmesini istemektedirler.

8) Böyle bir uygulama bağlama yönteminin ve performans denetiminin etkisiyle fazla ödenen gelir vergisinin bir kere daha ödenmesi sonucunu doğurmakta, ayrıca KDV ödenmesini de gerektirmektedir.

9) Dönem sonu ilaç stokunun fazla gösterilmesi, fazla gösterilen tutar kadar ilaç satışlarının maliyet bedelinin az gösterilmesine neden olmaktadır.

10) Eczanelerimizin genelinde durum yukarıda anlatıldığı gibidir.

Sonuç olarak, eczanelerimizde uygulanan aralıklı envanter yöntemi ve bağlama yöntemi eczacılık karının fazla hesaplanmasına neden olmaktadır. Bu da eczanelerimizdeki ilaç stoklarının artması (şişmesi) sonucunu doğurmaktadır.

Daha açık bir ifade ile bu uygulamada, faturasız satış değil, performans denetiminin etkisiyle kar oranının ve karın fazla gösterilmesinden kaynaklanan görünüşteki (gerçek olmayan) stok artışı söz konusu olmaktadır. Eczanelerimizin varlığını sürdürebilmesi ve maliyemizin, gelecekteki vergi kaybının önlenmesi açısından gerçek duruma uymayan bu görünüşteki stok artışının düzeltilme zorunluluğu vardır.

4. Uygulama Örneği

Konunun daha kolay anlatımı açısından aşağıda rakamsal bir uygulama örneği verilmiştir.

Sarp eczanesinin dönem başı ilaç stoku 110.000 TL'dir. Dönem içi ilaç alışları 1.190.000 TL olmuştur. Yıl içindeki ilaç satışları 1.440.000 TL değerindedir. Aralıklı envanter yöntemini uygulayan bu eczanenin dönem sonunda sayımla tespit edilen ilaç stokunun alış maliyeti 100.000 TL olarak tespit edilmiştir. Bu bilgilere göre:

A) Aralıklı envanter yöntemine göre;

1. İlaç satışlarının maliyetini hesaplayalım.
2. İlaç satış karını hesaplayalım.
3. İlaç satış karına göre eczanenin ödemesi gereken gelir vergisini hesaplayalım.
4. Maliyet üzerinden kar oranını hesaplayalım.

B) Bağlama yöntemini uygulayan muhasebecinin maliyet üzerinden kar oranını %25 olarak belirlediğini varsayarsak;

1. İlaç satışlarının maliyetini hesaplayalım.
2. İlaç satış karını hesaplayalım.
3. İlaç satış karına göre ödemesi gereken gelir vergisini hesaplayalım.
4. Dönem sonu ilaç stokunu hesaplayalım.

C) Performans denetiminin etkisiyle %5 fazla gösterilen maliyet üzerinden kar oranının;

1. Satış karına,
2. Gelir vergisine,
3. Dönem sonu stokuna,
4. Satışların maliyetine etkisini hesaplayalım.

A) Aralıklı Envanter yöntemine göre hesaplanan ilaç satışlarının maliyeti, ilaç satış karı, gelir vergisi, maliyet üzerinden kar oranı:

1. İlaç Satış Maliyetinin Hesaplanması: İlaç satışlarının maliyeti aşağıdaki genel denge formülünden yararlanılarak şöyle hesaplanır;

a) Dönem Başı Stok Mevcudu + Dönem İçi Net Alışlar = Dönem Sonu Stok Mevcudu + Satışların Maliyeti

$$DBSM + DİNA = DSSM + SM$$

Yukarıdaki genel denge formülünde belli olmayan tutarı ifade eden satışların maliyeti aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$b) SM = DBSM + DİNA - DSSM$$

$$SM = 110.000 + 1.190.000 - 100.000 = 1.200.000 \text{ TL}$$

2. İlaç Satış Karının Hesaplanması: İlaç satış karı net ilaç satış hasılatı ile satışların maliyeti arasındaki farkı ifade eder ve şöyle hesaplanır;

$$\text{İlaç Satış Karı} = \text{Net İlaç Satış Hasılatı} - \text{İlaç Satışlarının Maliyeti}$$

$$\text{İlaç Satış Karı} = 1.440.000 - 1.200.000 = 240.000 \text{ TL}$$

3. İlaç Satış Karına Göre Eczanenin Ödemesi Gereken Gelir Vergisinin Hesaplanması: İlaç satış karının dışındaki gelir ve giderlerin eşit olduğu ve vergi oranının % 30' a tekabül ettiği varsayımına göre örneğimizdeki eczanenin ödemesi gereken gelir vergisi 72.000 TL' dir. Bu tutar şöyle hesaplanır;

$$\text{Ödenmesi gereken gelir Vergisi} = \text{İlaç Satış Karı} \times \text{Vergi Oranı}$$

$$\text{Ödenmesi gereken gelir Vergisi} = 240.000 \times \%30 = 72.000 \text{ TL}$$

(Bilindiği gibi gelir vergisi kanunu madde 103' e göre Gelir Vergisi Oranı %15 ile % 35 arasındadır. Kolay anlatım amacıyla gelir vergisi oranının %30' a denk geldiği ve vergi mevzuatına uygun olan ilaç satış karının dışındaki gelir ve giderlerin eşit olduğu kabul edilmiştir).

4. Maliyet Üzerinden Kar Oranının Hesaplanması: Maliyet üzerinden kar oranı şöyle hesaplanır;

$$\text{Maliyet Üzerinden Kar Oranı} = \text{İlaç Satış Karı} / \text{İlaç Satışlarının Maliyeti}$$

$$\text{Maliyet Üzerinden Kar Oranı} = 240.000 / 1.200.000 = \% 20$$

B) Gerçekte %20 olan maliyet üzerinden kar oranının performans denetiminin etkisiyle %25 olarak belirlendiği varsayıldığında ilaç satışlarının maliyeti, ilaç satış karı, ilaç satış karına göre ödemesi gereken gelir

vergisi, dönem sonu stoğu aşağıdaki gibi hesaplanır:

1. İlaç Satışlarının Maliyetinin Hesaplanması: Yukarıdaki formüle göre ilaç satışlarının maliyeti 1.140.000 TL' dir. Bu tutar şöyle hesaplanır;

$$SM = DBSM + DİNA - DSSM$$

$$SM = 110.000 + 1.190.000 - 160.000 = 1.140.000 \text{ TL}$$

2. İlaç Satış Karının Hesaplanması: Örnekteki bilgiye göre ilaç satış karı 300.000 TL' dir. Bu tutar şöyle hesaplanır;

$$\text{İlaç Satış Karı} = \text{Net İlaç Satış Hasılatı} - \text{İlaç Satışlarının Maliyeti}$$

$$\text{İlaç Satış Karı} = 1.440.000 - 1.140.000 = 300.000 \text{ TL}$$

3. İlaç Satış Karına Göre Ödemesi Gereken Gelir Vergisi: Bu varsayıma göre ödenmesi gereken gelir vergisi 90.000 TL'dir. Bu tutar aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$\text{Gelir Vergisi} = \text{Kar} \times \text{Vergi Oranı}$$

$$\text{Gelir Vergisi} = 300.000 \times \% 30 = 90.000 \text{ TL}$$

4. Dönem Sonu İlaç Stokunun Hesaplanması: Dönem sonu ilaç stoku da bu varsayıma göre 160.000 TL olur. Bunu da şöyle hesaplayabiliriz;

$$DSSM = DBSM + DİNA - SM$$

$$DSSM = 110.000 + 1.190.000 - 1.140.000 = 160.000 \text{ TL}$$

C) Performans denetiminin etkisiyle %5 fazla gösterilen maliyet üzerinden kar oranının satış karına, gelir vergisine, dönem sonu stokuna ve satışların maliyetine etkisi aşağıdadır:

Aralıklı envanter yöntemine göre doğru bilgileri gösteren örnekteki (A) şıklı ile hatalı bilgileri yansıtan (B) şıklı karşılaştırıldığında, bağlama yöntemine göre %5 fazla olarak gösterilen maliyet üzerinden kar oranının ilaç satışlarının maliyetini 60.000 TL azaltıcı ilaç satış karını, dönem sonu ilaç stok mevcudunu aynı tutarda (60.000 TL) arttırıcı etkide bulunmuştur. Ödenen vergi tutarı da örnekteki bilgilere göre 18.000 TL fazla olmuştur. Bu bilgiye göre maliyet üzerinden %5 oranında fazla gösterilen

kar oranının yukarıda istenilen kalemlere etkisi şöyle hesaplanacaktır;

$$1) \text{ Satış Karına Etkisi} = \text{Hesaplanan Kar} - \text{Olmaması Gereken Kar}$$

$$\text{Satış Karına Etkisi} = 300.000 - 240.000 = 60.000 \text{ TL Kar Fazlası}$$

$$2) \text{ Gelir Vergisine Etkisi} = \text{Ödenen Gelir Vergisi} - \text{Ödenmesi Gereken Gelir Vergisi}$$

$$\text{Gelir Vergisine Etkisi} = 90.000 - 72.000 = 18.000 \text{ TL Vergi Fazlası}$$

$$3) \text{ Dönem Sonu Stokuna Etkisi} = \text{Hesaplanan Dönem Sonu Stok Mevcudu} - \text{Olmaması Gereken Dönem Sonu Stok Mevcudu}$$

$$\text{Dönem Sonu Stokuna Etkisi} = 160.000 - 100.000 = 60.000 \text{ TL Stok Artışı (gerçek olmayan)}$$

$$4) \text{ Satışların Maliyetine Etkisi} = \text{Hesaplanan Satışların Maliyeti} - \text{Olmaması Gereken Satışların Maliyeti}$$

$$\text{Satışların Maliyetine Etkisi} = 1.140.000 - 1.200.000 = -60.000 \text{ TL Az Gösterilen Satışların Maliyeti Tutarı}$$

Yukarıda açıkça görüldüğü gibi bağlama yönteminin ve performans denetiminin etkisiyle maliyet üzerinden kar oranının %5 fazla gösterilmesi, ilaç satış karını ve dönem sonu ilaç stok tutarını 60.000 TL arttırmıştır. Bu uygulama, 1 yılda 18.000 TL fazla gelir vergisi ödenmesi sonucunu doğurmuştur. İlaç satışlarının maliyeti de bu gerçeğe uygun olmayan uygulamaya göre 60.000 TL az gösterilmiştir.

Stoklardaki 60.000 TL tutarındaki artış, gerçek anlamda satın alınan ilaç stoku değildir. Daha açık bir ifadeyle, kar oranının ve satış karının fazla gösterilmesi nedeniyle hayali bir stok artışını ifade etmektedir. Örnekteki eczanemizde gerçek anlamda var olmayan böyle bir hayali stok artışını faturasız satış kabul edip gelir kaydedilmesini istemek gerçeğe uygun değildir. Yukarıdaki örnek ve açıklamalarımızdan açıkça görüldüğü gibi, kar oranının ve karın fazla gösterilmesi 1 yılda 18.000 TL tutarında fazla gelir vergisi ödenmesi sonucunu doğurmuştur. Örneğimizdeki 1 yıla ait bu hatalı uygulamanın

5 yıl süreyle devam ettiği varsayıldığında muhasebede yer alan kaydı stok tutarı örnek eczanedeki fiili stok tutarına göre 300.000 TL fazlalık gösterecektir ($60.000 \times 5 = 300.000$ TL). Hayali stok artışını ifade eden bu 300.000 TL üzerinden % 30 gelir vergisi hesaplanması, 90.000 TL tutarında mükerrer vergi ödenmesini gerektirdiği gibi, 24.000 TL tutarında da ilave KDV ödenmesine neden olacaktır. Ayrıca vergi usul kanununun 341. ve 344. maddeleri gereğince bir kat vergi ziyai cezası kesilmesi de yapılacaktır. Bu uygulamanın vergi adaletine ve gerçeğe uygun olmadığı ortadadır.

5. Sonuç ve Öneriler

Eczane işletmelerinde SEY'in ve barkod sisteminin uygulanması hem eczacılık karının hem de stok şişmesinin önlenmesi açısından yapılması gereken en uygun bir uygulamadır. Bu uygulamanın yapılabilmesi için eczane işletmelerimizin alış ve özellikle satış faturalarında gerekli değişikliklerin yapılması, muhasebe ile entegre bir yazılım programının oluşturulması gibi bazı düzenlemelerin yapılması zorunluluğu vardır. Ancak bu çalışmalar bize göre kolaylıkla yapılabilir.

Yukarıda anlatıldığı gibi eczane işletmelerimizde stokların takibi AEY'ne göre yapılmaktadır. Bu uygulamaya göre ilaç satış karının gerçeğe uygun olarak belirlenebilmesi için dönem sonunda (özellikle yıl sonunda) eczanede mevcut olan ilaç stoklarının maliyet bedeli ile tespit edilerek hesaplamaların bu stok tutarına göre yapılması gerekmektedir.

Kutu bazında ilaçların maliyet bedelinin muhasebede kayıtlı olmaması, ilgililerde bazı teknik bilgilerin eksikliği gibi nedenlerle bunu tespit etmekte sorunlar yaşanmaktadır.

Ortalama satış karlılığını esas alan perakende satış yöntemine veya depodan ya da kooperatiften gelen yıllık faaliyet raporunu esas alarak dönem karını gerçeğe yakın olarak belirlemek mümkünse de, bize göre, dönem karının bu şekilde belirlenmesine ilişkin ilerideki yazımızda ele alacağımız önemli sorunlar vardır.

Stokların takibinde AEY'in uygulanması ve performans denetiminin etkisi ile muhasebedeki kayıtlı stokların şişmesinden meydana gelen

stok noksanına ilişkin uygulama örneğimizdeki sonuçlar ve çözüm önerisi de aşağıda özetlenmiştir:

1) Eczane işletmelerinde söz konusu olan muhasebedeki stok fazlası, gerçek bir stok tutarını değil, performans denetiminden etkilenen eczanelerimizin satış karının fazla gösterilmesinden kaynaklanan hayali bir stok şişmesini ifade etmektedir. Böyle bir stok artışı olmadığı için satışı da söz konusu olamaz.

2) Eczanelerimizdeki fiili stok tutarına nazaran muhasebedeki stok tutarında karın fazla gösterilmesinden kaynaklanan bu hayali farkı, faturasız satış olarak kabul edip fark kadar satış geliri yazmak daha önceki yıllarda fazla gelir vergisi ödenmesine (örneğimizde 18.000 TL) rağmen mükerrer gelir vergisi (90.000 TL) ve KDV (24.000 TL) ödenmesi sonucunu doğuracaktır.

3) Bu hayali stok şişmesinin faturasız satış kabul edilip, mükerrer gelir vergisi ve KDV alınması eczanelerimizin çoğunun varlıklarını sürdürememesine ve Devletimizin gelecekte vergi kaybına neden olacak bir durum arz etmektedir.

4) Eczanelerimizin satışlarının tamamına yakın kısmının kurumlara yapıldığı ve fatura kesmeden kurumdan tahsilat yapılamayacağı nazara alındığında, fiili stok ile muhasebedeki kayıtlı stok arasında bu kadar büyük tutarda bir farkın cari uygulamaya göre mümkün olmayacağı da ortadadır.

5) Eczanelerimiz, genelde, ödenmesi gereken vergiyi fazlası ile ödeyen kuruluşlarımızdır.

Gerçek stok artışından değil, performans denetiminin etkisiyle gerçek durumdan fazla kar gösterme ve fazla vergi ödemediği kaynaklanan bu hayali stok şişmesi için bir stok affının getirilmesi eczanelerimizin varlığını sürdürebilmesi ve Maliye Bakanlığımızın gelecekteki vergi kaybının önlenmesi açısından hayati bir önem arz etmektedir.

Eczanelerimize makul bir ek vergi yükü de getirilerek, bir stok affının çıkarılması Maliye Bakanlığımızın cari gelirini arttıracığı gibi gelecekteki vergi kaybını da önleyecektir.



Dr. Adem Utku ÇAKIL (SMMM)¹

1971 yılında Malatya'da doğdu. Ekonomist ve Müşavir ağırlıklı bir aileden gelen ÇAKIL; ilk, orta ve lise öğrenimini babasının memuriyeti nedeniyle değişik illerde tamamladı. 1992-1996 yıllarında İnönü Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi İşletme Bölümünü bitirdi. 1997-1999 yıllarında İnönü Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı, Muhasebe Finansman Anabilim Dalı'nda "Finans ve Muhasebe" konusunda yüksek lisansını; 1999-2000 yıllarında Gazi Üniversitesi EU. INICEF. CEBES Program Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı, Muhasebe Finansman Anabilim Dalında doktorasını tamamladı. Halen özel şirketlerde Denetim Kurulu Üyeliği ve Finans Koordinatörlüğü yapan ÇAKIL, Mali Müşavir ünvanına sahiptir.

ECZANE İŞLETMELERİNDE MUHASEBE VE VERGİ UYGULAMALARI

I. Giriş

Xelime manası; ilaçların hazırlandığı veya hazır ilaçların satıldığı yer olan; Arapça ecza ve Farsça hane isimlerinin birleşmesinden doğmuş olan Eczahane köklü geçmiş² ile Türk Ticari hayatının uzun soluklu işletmelerindendir.³ "Eczahane" kelimesi yıllar içinde söylem şekli yazın diline yerleşerek "Eczane" olarak ifade edilmeye başlanmıştır. Bugün Türk Dil Kurumu'nun sözlük ve imla kılavuzunda da bu şekilde anılmaktadır.⁴

Sıhhiye ve Muaveneti İçtimaiye Vekâleti⁵'nin müsaadesi alınmak koşulu ile tıbbi eczalar ve kimyevi maddelerin toptan satışına mahsus ecza ticarethaneleri açılabilir.⁶ Yine Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun⁷a göre eczane açmak salâhiyetine haiz olan her eczacı ecza ticarethanesi açıp işletme hakkını kullanabilir.⁸ Bunun yanında Ecza ticarethanesi işlerinden mesul olacak diplomalı bir eczacıyı müdür göstermek şartıyla eczacı olmayan kimseler dahi ecza ticarethanesi açabilirler. Diplomalı eczacı olmak şartıyla, şeriklerden birinin ticarethane işlerinden mesul müdür gösterilmesi şartıyla şirketler tarafından dahi ecza ticarethanesi açılabilir.⁹

Uygulamada şahıs adına kurulan ecza ticarethaneleri; Türk Eczacıları Birliği'ne bağlı 51 bölge de konuşlanmış olan Eczacı Odalarından kendi bölgesine bakan odaya kayıt olmaları da gerekmektedir.

Eczaneler ticari işletme niteliğine haiz kurumlardır. Gelir Vergisi'ne tabi olan Eczaneler; Gelir Vergisi Kanunu'nun 2 inci maddesi kapsamında gelirlerini, 40 ıncı maddesi kapsamında da giderlerini düzenleyerek vergiye tabi kınırlar.¹⁰

Şirket statüsüne sahip olan eczane dağıtım ve ecza ürünleri imalatına ilişkin işletmeler ise Kurumlar Vergisi Kanunun 6 ıncı maddesi hükmünde belirlenen kar üzerinden vergilendirme yapılır.¹¹ En nihayetinde 6. madde de belirtilen kar belirleme şekli; Gelir Vergisi Kanunun Ticari Kazanç hakkındaki hükümleri uygulamaya gönderme yapmaktadır.

II. İşleyiş ve Tanımlar

Eczane ticarethaneleri; özel veya birlik depolarından tedariklenme sağlanarak; reçeteli veya reçetesiz (reçeteye tabi özel ilaçlar hariç) perakende ilaç ve kimyevi maddelerin satımını yapmaktadırlar. Bunun yanında laboratuvar şartlarına alet ve edevatlarına sahip olan eczaneler, özel imal edilen ilaç ve kimyevi maddeler üretiminde bulunup satımını yapabilir.¹²

Eczanelerle ecza depoları, ecza ticarethaneleri ve ecza imalathaneleri ve laboratuvarları Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının denetimi altında olup her zaman teftişe tabidirler. Yasal olarak yılda en az iki defa teftişi mecburi olduğu gibi lüzum görüldüğü takdirde her zaman teftiş edilebilirler.¹³

Türk Vergi Mevzuatına göre vergi matrahının tayini için eczane gelirden indirilebilecek eczane giderleri¹⁴ aşağıda sıralanmıştır. Borçlar ve Türk Ticaret Kanunu açısından gider olarak addedilmiş olan giderler kanuni defterlerde gelirden indirilmiş dahi olsa vergi kanunları açısından indirilebilecek giderler aşağıda belirtilmiş olan giderlerdir.

1. Ticari kazancın elde edilmesi ve idame ettirilmesi için yapılan genel giderler; Bunlar elektrik, su, haberleşme gibi giderleri ihtiva etmektedir.

2. Eczane hizmetli ve işçilerinin iş yerinde veya iş yerinin müştemilatında iâşe ve ibate giderleri, tedavi ve ilaç giderleri, sigorta primleri ve emekli aidat giderleri.

3. İşle ilgili olmak şartıyla, mukavelenameye veya ilama veya kanun emrine istinaden ödenen zarar; ziyan ve tazminatlar.

4. İşle ilgili ve yapılan işin ehemmiyeti ve genişliği ile mütenasip seyahat ve ikamet giderleri.

5. Kiralama yoluyla edinilen veya işletmeye dâhil olan ve işte kullanılan taşıtların giderleri.

6. İşletme ile ilgili olmak şartıyla; bina, arazi, gider, istihlak, damga, belediye vergileri, harçlar ve kaydiyeler gibi aynı vergi, resim ve harçlar.

7. Vergi Usul Kanunu hükümlerine göre ayrılan amortisman ve itfa payı giderleri.

8. İşverenler tarafından ücretliler adına bireysel emeklilik sistemine ödenen katkı payları.¹⁵

9. Fakirlere yardım amacıyla gıda bankacılığı faaliyetinde bulunan dernek ve vakıflara Maliye Bakanlığınca belirlenen usul ve esaslar çerçevesinde bağışlanan gıda, temizlik, giyecek ve yakacak maddelerinin maliyet bedeli.

Ticari işletmelerde esas uğraş alım satımdır. Basit anlamda bakıldığında da eczanelerinde emtia alım satımı yapan işletmelerdir. Buradaki emtianın ilaç, tıbbi ve kimyevi maddeler olduğu görülecektir. İlacın üretimini ve eczanede satımını yapan ecza işletmelerini

bir mamul üreten işletme olarak nitelemekte mümkündür.¹⁶ Hem vergi hem de muhasebe sistemi açısından emtia, stok ve envantere ilişkin maliyet ve değerlendirme yöntemleri incelendiğinde;

Gelir Vergisi Kanunu'nun 39 uncu maddesinde "Emtia alım ve satımı ile uğraşanlarda ticari kazancın bulunması için hesap dönemi sonundaki emtia mevcudunun değeri hâsılata, dönem başındaki emtia mevcudunun değeri ise giderlere ilave olunur." denilmektedir.¹⁷ Ticari kazancın bu suretle tespit edilmesi sırasında Vergi Usul Kanununun değerlemeye ait hükümleri ile Gelir Vergisi Kanunun ticari giderlerine ait hükümlerine uyulur.

Yukarıda da belirtildiği gibi stoklarda değerlendirme ticari kazancın tespitinde önemli bir unsurdur. Çünkü eczanelerde maliyeti belirleyen esas unsur emtia satış maliyetleri ile envanter maliyetleridir.

Vergi Mevzuatına göre; emtia, maliyet bedeliyle değerlendirilir. Emtianın maliyet bedeline nazaran değerlendirme günündeki satış bedelleri %10 ve daha fazla bir düşüklük gösterdiği hallerde mükellef, maliyet bedeli yerine emsal bedeli ölçüsünü tatbik edebilir. Bu hüküm imal edilen mamuller için de uygulanabilir.¹⁸ Emsal bedelinin mükellef tarafından bizzat hesaplandığı hallerde, bu hesaplara ait kayıt ve cetveller ispat edici kâğıtlar olarak muhafaza edilir.¹⁹

Eczane işletmelerine ticari anlamda bakıldığında, satışların maliyet tablosunu etkileyen unsurların olduğu görülecektir. Bu unsurların çoğu yasal düzenlemeyle belirlenmiştir. İşletme dışı nedenlere dayanan bu düzenlemeler iki başlık altında incelenebilir. Bunlardan ilki, Eczane işletmelerinin Tedarik ve Karlılığını etkileyen düzenlemelerdir. İkincisi ise Eczane İşletmelerinin Satış ve Karlılığını Etkileyen düzenlemelerdir.

III. Eczane İşletmelerinin Tedarik ve Karlılığını Etkileyen Düzenlemeler

a. Kamu Kurum İskontoları

İlaç imal sanayisi tarafından verilen ve depolarca da uygulanarak eczanelere yansıtan Kamu

Kurum İskontosu; orijinal ve jenerik ayrımı yapılmaksızın baz iskonto oranı²⁰ %11 (orijinal ilaçlar için referansa bağlı mahsuplaşmalar saklı kalmak şartıyla) olarak uygulanmaktadır. Ancak, KDV dâhil perakende satış fiyatı 3,56 TL ve daha az olan ilaçlar için perakende satış fiyatı (KDV dâhil) üzerinden %4 oranında indirim uygulanmakta, ayrıca indirimli bedel üzerinden eczacı indirimi yapılmaktadır.²¹

Kamu Kurum İskontoları sosyal güvenlik kurumlarına kesilen faturalarda da aynen yansıtılmaktadır. Kurum iskontoları depolar tarafından toplam satış fiyatından KDV ve eczacı kârı düşüldükten sonra hesaplanmaktadır. Sosyal güvenlik kurumlarına kesilen satış faturalarında ise toplam reçete bedeli üzerinden iskonto edilerek fatura düzenlenmektedir.

Önemli bir noktada Kamu Kurum İskontosu hesaplanmasının başta yapılması nedeni ile tüm fatura altı iskontolarının etkilenmesidir. Bu nedenle depolardan alınan “erken ödeme iskontosu” da olması gerekenden daha az hesaplanmaktadır.

Yukarıdaki açıklamaların eczane işletmesinin almış olduğu kurum iskontolarının tamamını sosyal güvenlik kurumlarına faturalama da geçerlidir. Diğer bir boyut eczane işletmesi hiçbir şekilde sosyal güvenlik kurumlarıyla anlaşması yoksa depolardan alınan kurum iskontoları direk olarak kâr olacaktır. Burada önemli olan alınan kurum iskontoları ile sosyal güvenlik kurumlarına kesilen faturalardaki kurum iskontoları mukayesesinin yapılması olacaktır. İskonto aleyhte çıkması gayri safi kâr, lehte çıkması bir zarar unsuru olacaktır.

Bu duruma örnek olarak; Yüksek meblağlı bir ilaç olan “Enbrel Flakon” adlı ilaç Ek-2/D listesinde ve SGK provizyon sisteminde %11 kamu kurum iskintolu olarak yer almasına rağmen eczanelere %5,30 oranında bir Kamu Kurum İskontosu ile fatura edilmekte olduğu tespit edilmiş olsun eczanenin dış iskonto oranları kapsamında zararı %5,70 olacaktır.²²

Diğer bir örnekte; ilaç firması “calcimaks-d3” isimli ilacın kamu kurum İskontosunu 4 Aralık 2009 tarihinden geçerli olmak üzere %11 den %24 çıkardığını varsayalım. %11 Kamu Ku-

rum İskontosu ile alınan ilaç; %24 Kamu Kurum İskontosu ile kuruma satış yapıldığı halde Eczacının dış iskonto oranları zararı %13 olacaktır.²³

b. Mal Fazlası (MF) ve Özel İskontolar

Ecza depoları tarafından eczanelerin çalışma koşullarına göre verilen iskontolar ile Ecza depoları tarafından kampanya veya başka şekillerde verilen bedelsiz mallar bu gruba girmektedir. Mal Fazlası (MF) statüsünde olan indirimler fatura üzerinde gelmekteyken, özel iskontolar ya alış faturası üzerinde belirtilmekte ya da eczaneler tarafından alış yapıldıktan belli süre sonra “hizmet faturası” düzenlenmek koşuluyla depolarca veya Ecza Kooperatifleri tarafından fatura edilerek edinilmektedir.

c. İlaç Fiyatlarının Düşmesi

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatlandırılmasına Dair Tebliğ²⁴’in 10’uncu maddesine istinaden Sağlık Bakanlığı koordinatörlüğünde kurulmuş olan Fiyat Değerlendirme Komisyonu tarafından ilaç fiyatları zaman zaman düşürülmekte ve eczane işletmelerinde mevcut stok ve kârlılıklarını etkilemektedir. Vergicilik açısından ilaç fiyatlarında yaşanan düşme nedeniyle yüksek bedelle alınmış olan ilaçlar üzerinden ödenen KDV (İndirilecek KDV) ile fiyat düşüşü nedeniyle düşük fiyatla satılan ilaçlar üzerinden alınan KDV (Hesaplanan KDV) arasında doğan fark nedeni ile eczane işletmelerinin devreden KDV leri veya KDV devirleri artmaktadır.

Geçmiş dönemlerde depolar veya imalatçı firmalar tarafından fiyat düşüşleri karşılanmış ve eczanelere düşen olumsuz etkileri bertaraf edilmiştir. Ancak son dönemlerde depoların veya imalatçı firmaların bu yönlü eğilimlerinin olmaması nedeniyle düşüş farkları karşılanmamaktadır. Bu durum eczane işletmelerinde mevcut olan stok maliyetlerini düşürmekte ve bu da kârlılığı etkilemektedir. Kârlılık hesaplanırken, ilaç fiyat düşüşlerine dikkat etmek ve mevcut olan stoklara ne kadar yansıdığını hesaplamak gerekmektedir.²⁵

İlaç Fiyat Kararnamelerinin veya Kararlarının bir diğer olumsuz yönü ise depolardan yüksek fiyatla edinilmiş olan bazı ilaçların Sosyal

Güvenlik Kurumlarına fatura edilirken düşük fiyatlarla fatura edilmesidir.

Örneğin;

8699673098043 Barkod Nolu “Zyprexa 10 mg 28 Tb” ilacın 02.04.2009 tarihinde PSF si 232,34 TL (KDV Dâhil), Depocu Net Satış Fiyatı 177,11 TL (KDV hariç), Sosyal Güvenlik Kurumu’na Satış Fiyatı 117,01 TL (KDV Dâhil)

8699516042257 Barkod Nolu “Panto 40 mg 28 Tb” ilacın 02.04.2009 tarihinde PSF si 51,99 TL (KDV Dâhil), Depocu Net Satış Fiyatı 38,51 TL (KDV hariç), Sosyal Güvenlik Kurumu na Satış Fiyatı 24,96 TL (KDV Dâhil)

8699569280408 Barkod Nolu “Ceftinex 125 mg/ 5 ml 100 ml Oral Süsp.” ilacın 02.04.2009 tarihinde PSF si 46,87 TL (KDV Dâhil), Depocu Net Satış Fiyatı 34,72 TL (KDV hariç), Sosyal Güvenlik Kurumu na Satış Fiyatı 28,12 TL (KDV Dâhil)

d. Fire

Son yıllarda gelişmekte olan tedavi usullerine paralel olarak ecza depoları ve eczanelerdeki antibiyotik ve miyatlı müstahzaratın satış fiyatları da ecza depolarında satılmakta olan diğer müstahzaratların fiyatlarından çok yüksektir. Üstelik bu grup miyatlı müstahzarlardan çoğunun fabrika imalatından itibaren kullanma süreleri bir yıl gibi çok kısa vadeli. Ecza depolarında ve eczanelerde bu grup ilaçların satışında da umumi satış yekünü içerisinde en büyük yeri işgal etmektedir.

Yukarıda gösterilen mucip sebeplerle beraber kırılma, bozulma, dökülme, uşma gibi diğer faktörlerde gözönünde tutularak ecza depolarında ve eczanelerde satılmakta olan tıbbi müstahzarata Ticaret ve Sanayi Odalarının yayımlanmış olduğu fire zayıt listesinde yıllık %5’e kadar fire ve zayıt oranı

verilmiştir.²⁶ İctihat ve temayülde eczanelerde uygulanan fire ve zayıt oranı %3 oranında uygulanmaktadır.²⁷

Uygulamaya ilişkin aşağıda örnek verilmiştir;

Dönem Başı Ticari Mal (emtia) Mevcudu	34,567.89
Dönem İçi Ticari Mal (emtia) Net Alımları	123,789.46
Satılabilir Ticari Mal (emtia) Toplamı	158,357.35
Fire Tutarı (%5)	7,917.87
Fireden Arındırılmış Satılabilir Ticari Mal (emtia) Tutarı	150,439.48
Satılan Ticari Mal (emtia) Maliyeti	126,650.36
Dönem Sonu Mal (emtia) Mevcudu	23,789.12

Fireye ayrılan veya Bozulan ecza malları karşılığında ayrılan fire tutarına ilişkin daha önce indirim konusu yapılmış olan İndirilecek KDV Tutarı Katma Değer Vergisi Kanunun 30. maddesinin C bendi gereğince ayrıca beyan edilerek nakden ödenir.²⁸ Örneğimizde stok emtianın %8 KDV ye tabi olduğu varsayıldığında indirim konusu yapılamayacak olan KDV tutarı = 7,917.87*% 8 = 633,43 TL dir.

e. Envanter Belirleme Çalışmaları

İşletme hesabı esasına göre defter tutan Ecza işletmeleri, emtia envanteri çıkarmaya mecburdurlar.

Emtiaya, satmak maksadıyla alınan veya imal edilen mallarla iptidai ve ham maddeler ve yardımcı malzeme dâhildir. Emtia envanteri, muamelelere ait kayıtlarla karıştırılmamak şartıyla yeniden işe başlama halinde işletme defterinin baş tarafına, müteakiben de her hesap dönemi kapandıktan sonra muamele kayıtlarını takip eden sayfalara yazılır. İsteyenler ayrı bir envanter defteri tutarak emtia envanterlerini bu deftere kaydedebilirler.²⁹

Vergi Usul Kanunu’na göre, büyük mağazalar ve eczaneler emtia mevcutlarının envanterlerini

Yapılan Fire hesabının yayınlanmış olan Fire ve Zayıt Oranları içinde olması halinde Muhasebe Kaydı;

659	Diğer Olağan Gider ve Zararlar Hesabı		7,917.87	
	659.50	Fire ve Zayıt Gider ve Zararları	7,917.87	
153	Ticari Mallar			7,917.87
	153.50	Fire ve Zayıt Giderleri	7,917.87	
(İlaç Fire ve Zayıt Giderlerine İlişkin Tutarların Kayıtlara Alınması)				

üç yılda bir çıkarabilirler. Bu takdirde envanter çıkarılmayan yıllarda hesaben mevcut iktisadi kıymetleri envanter defterlerine kaydederler.³⁰

Vergi Usûl Kanunu'nun 177 inci maddesi kapsamına giren ve bilanço esasına göre defter tutmak zorunda olan eczane işletmeleri için envanter çıkarmak, bilanço günündeki mevcutları, alacakları ve borçları saymak, ölçmek, tartmak ve değerlemek suretiyle kesin bir şekilde ve müfredatlı olarak tespit etmektir.³¹

Bu konuda akademik görüş değerlemenin maliyetin mi, yoksa piyasa değerinin mi esas alınacağına göre değişmektedir. Literatürde değerlendirme bu esaslara göre maliyet değeri ile piyasa değeri ile ve son olarak da maliyet veya piyasa değerinden düşük olanı ile değerlendirme olarak üç yöntem bulunmaktadır.³² VUK'na göre; ticari teamüle göre tartılması, sayılması ve ölçülmesi mutlak olmayan malların değerleri tahminen tespit olunabilir.³³

Eczane işletmeleri için stok değerlendirme ve karlılık belirleme üzerine yapılan çalışmalarda Aralıklı Envanter Metodunun özel bir uygulama biçimi olan "Satış Üzerinden Ortalama Karlılık Oranı ile Aralıklı Envanter Uygulaması Metodu" benimsenmiştir.

Uygulanan bu yöntemle eczane işletmeleri stokların envanterinde fiili sayım yapılmadan satış tutarı üzerinden ortalama kar oranına göre satış karı, satışların maliyeti ve dönem sonu stok mevcudu hesapladıklarından; dönem sonu stok değerinin ve satış karının olması gerekenden daha fazla, satışların maliyetinin ise daha az hesaplanmasına sebep olmaktadır. Buna sebep – sonuç ilişkisi üzerinden bakıldığında karlılık yüksek olmaktadır.

Eczane işletmelerinin stok hareketlerini izlemede kullandıkları yöntemler incelendiğinde; Sürekli Envanter Metodunu kullanan işletmelerin %2, Aralıklı Envanter Metodunu uygulayan işletmelerin ise %98 olduğu görülmüştür.³⁴

Bu hususta geçerli olması gereken yöntem, fiili sayıma dayalı ve kutu ilaç maliyet izleme yöntemi olarak ifade edebileceğimiz, bilişim teknolojisine dayalı miktar ve fiyat izleme yeteneğine sahip, "Sürekli Envanter Yöntemi" dir.

f. Karlılık Analizi

Son beş yıl içinde yaşanan gelişmeler ve yasal düzenlemeler neticesinde; Eczane işletmelerinin, geçmiş yıllara kıyasla karlılık oranları düşmüştür. Bunun başlıca nedeni ilaç fiyatları için yeni kriterler belirlenmiş olmasıdır. Bu kriter ilaç fiyatları için bundan böyle AB ülkeleri arasında en düşük fiyatların esas alınmasını getirmektedir.³⁵ Bunun yanında karlılık düşüşünü sağlayan diğer nedenler aşağıdaki şekilde ifade edilebilir;

a. İlaç alış fiyatlarına, ithal ve yerli ilaç alış koşullarına göre karlılık oranları da değişikliğe uğramıştır.

b. Eczane işletmelerinin kâr oranlarının belirlenmesi için hangi ilaçtan ne kadar alınmış, ne kadar satılmış, ne kadar elde stok kalmış gibi verilerin sağlıklı bir şekilde muhasebeye aktarılamaması veya belgelenememesi de eczane işletmelerinin karlılıklarının tam anlamıyla belirlenememesini gündeme getirmiştir. Ancak bu hususta en önemli neden Eczane İşletmesi temeline dayalı bir bilgisayar yazılım programının olmayışıdır. Klasik ürün takip modülüne dayalı olan bilgisayar yazılımları daha çok özellik arz eden ecza stoklarına ilişkin verilerin aktarılması temeline cevap verememektedir.

c. Karlılığı direkt etkileyen diğer bir unsur ise tahsilatla ilgilidir. Daha çok kamuya satış yapan eczane işletmeleri; tahsilatta yaşanan sıkıntılar nedeniyle elde edilen gelirden tahsil edilemeyen senetsiz alacakları için reeskont hesaplayamamakta ve maliyetlerini hesaplarına yansıtamamaktadırlar. Bu ise karlılıkta önemli kayıplara neden olmaktadır.

d. Son olarak Vergi Denetim Elemanları, Mali Müşavirler ve Eczacılar için karlılık hesaplamaları bir birinden bağımsız birçok unsuru bilmeyi gerektirdiğinden net karlılığa ulaşmada yaşanan hesaplama farklılıkları veya yöntemleri işletme karlılığını değişikliğe uğratmaktadır. Maliye Bakanlığı denetim elemanları incelemede karmaşık olan karlılık oranlarında sağlıklı bir tespit yapamamaktadır. Mali Müşavirler ise bazı değer ve iskontoları kanuni defterlerine aktaramamaktadır. Eczacılar da ticari açıdan ürün izlemesi ve bire bir ürün karlılığını yapsalar da toplu olarak karlılığı belirleyememektedirler.

24 Ocak 2009 Tarih ve 27120 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Beşeri İlaçların Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ” ile; 22.09.2007 tarihli ve 26651 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Beşeri İlaçların Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğ”in “Kademeli Fiyatlandırma” başlıklı 12. maddesinde yer alan kademeli kâr oranlarını gösteren tabloda kâr oranları aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir:

Depocuya satış fiyatının;	Depocu kârı (%)	Eczacı kârı (%)
10 TL’ye kadar olan kısmı için (10 TL dâhil)	9	25
10- 50 TL arasında kalan kısmı için (50 TL dâhil)	8	25
50-100 TL arasında kalan kısmı için (100 TL dâhil)	7	25
100-200 TL arasında kalan kısmı için (200 TL dâhil)	4	16
200 TL üstünde kalan kısmı için	2	12

IV. Eczane İşletmelerinin Satış ve Karlılığını Etkileyen Düzenlemeler

Eczane işletmeleri genel bir ifade ile belli kurum ve kuruluşlara fatura düzenlemektedirler. Bu kurum ve kuruluşlar şu şekilde sıralanabilir;

- T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Başkanlığı Genel Sağlık Sigortası (GSS) Genel Müdürlüğü
- İl Sağlık Müdürlüğü (Yeşil Kart)
- İl Saymanlığından tahsile tabi ilde bulunan kamu kurum ve kuruluşlarının çalışanlarına ve
- Nihai kişi ve kuruluşlara
- Yurtdışında yerleşik kişi veya kuruluşlar

Bu kurumlara kesilen faturalarda aşağıdaki İskontolar bulunmaktadır;

- Kamu Kurum İskontosu
- Eczacı İskontosu
- Hasta Katılım Payı

a. Satış Faturalarında Gösterilen Kamu Kurum İskontosu

Daha önceki bölümde “Kamu Kurum İskontosu” izah edilmiştir. Kısaca ifade etmek gerekirse ilaç sanayi tarafından verilen ve depolar aracılığı ile de eczacılara yansıtılan Kamu

Kurum İskontosu, eczacılar tarafından Sosyal Güvenlik Kurumuna düzenlenen faturalarda da aynen yansıtılmaktadır.

Bilindiği üzere kamu kurum ıskontoları orijinal ve jenerik ayrımı yapılmaksızın baz ıskonto oranına tabi olup oran %11 dir. Ancak, KDV dâhil perakende satış fiyatı 3,56 TL ve daha az olan ilaçlar için perakende satış fiyatı (KDV dâhil) üzerinden %4 oranında indirim uygulanmaktadır.

Örneğin³⁶

	Tutar	Oran
Eczane İşletmesi Satış Faturası		
2008 Temmuz Ayı Reçeteleri PSF ³⁷ Toplamı	15,689.97	
Kamu Kurum İskontosu	1,986.46	12.6607%
Eczane İşletmesi Alış Faturaları		
2008 Mayıs Ayı İlaç Alımları PSF Toplamı	71,629.14	
Kamu Kurum İskontosu	4,972.16	6.9415%
2008 Haziran Ayı İlaç Alımları PSF Toplamı	52,769.91	
Kamu Kurum İskontosu	3,455.86	6.5489%

Alınan ve verilen Kamu Kurum İskontoları arasındaki farkın sebepleri incelendiğinde;

1. Eczanelerin Sosyal Güvenlik Kuruluşlarına düzenlemiş oldukları faturalar SGK Provizyon Sistemi üzerinden düzenlenmektedir. Sistemin çalışma disiplini, hesaplama yolu ve şekli hakkında bilgi sahibi olunamamaktadır.

2. Kamu Kurum ıskontoları depolar tarafından toplam satış fiyatından KDV ve eczacı kârı düşüldükten sonra hesaplanmaktadır. SGK ya kesilen faturalarda ise 2008 Yılı Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği’nin “14.1 Uygulanacak indirim oranları” başlıklı kısmında ise; Kamu Kurum İskontosu sonrasında indi-

rimli bedel üzerinden eczacı indirimi yapılacağı hükmolunmuştur.

3. Yine depolardan alınan erken ödeme ıskontosu da bu hesaplama üzerinden incelendiğinde daha az alınmasına neden olmaktadır. Daha açık bir ifade ile Kurum ıskontosu hesaplanmasından dolayı tüm fatura altı ıskontolar etkilenmektedir.

a. Satış Faturalarında Gösterilen Eczacı (İndirimi) İskontosu

31.01.2009 tarihinde Maliye Bakanlığı ile TEB arasında yapılan protokolde³⁸ 31/01/2009 tarihinden itibaren uygulanacak yeni sözleşmeli eczane ıskontolarına ilişkin olarak; Maliye Bakanlığı ile Türk Eczacıları Birliği arasında imzalanan 2009 Yılına ait Eczanelerden İlaç Teminine İlişkin Protokol ün 3.4 üncü maddesinde eczacı tarafından aşağıda belirtilen indirim oranları belirlenmiştir;

2008 yılı satış hâsılatı (KDV hariç) (31 Ocak – 31 Aralık 2009 Tarihleri Arasında) ³⁹		
350.000 TL'ye	kadar olan eczaneler tarafından	% 0;
350.001-600.000 TL	arasında olan eczaneler tarafından	% 1;
600.001-900.000 TL	arasında olan eczaneler tarafından	% 1,5;
900.000 TL	üzerinde olan eczaneler tarafından	% 2,5;

2008 yılı satış hâsılatı olmayan yeni açılan eczaneler için en düşük indirim oranı uygulanacağı beyan edilmiştir.

2008 Yılı Satış Hâsılatlarının SGK'na yanlış beyanı durumunda⁴⁰; Hasılat teyit işlemleri neticesinde ıskonto oranını hatalı belirleyecek şekilde yanlış beyanda bulunan eczanelerin ve fatura bilgilerinin, Kurum taşra teşkilatınca tespit edilerek başkanlıklarına bildirilmesini müteakiben, yalnızca bu eczanelere ait iade edilen fatura muhteviyatı reçetelerin Provizyon Sisteminden silinerek yeniden kaydedilmesi yoluna gidilmeksizin düzeltilmesine izin verileceği bildirilmiştir.

b. Satış Faturalarında Gösterilen Hasta Katılım Payı İskontosu

29 Eylül 2008 Tarih ve 27012 (1. Mükerrer) Sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmış olan "2008 Yılı Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama

Tebliğ'i"nin "6.2. Ayakta tedavide sağlanan ilaçlar için katılım payı" başlığı altında "Kurumdan gelir ve aylık alanlar için %10, diğer kişiler için %20 oranında katılım payı alınır." denilmektedir. Bu madde hükmüne dayanarak Katılım payı tahsili aynı tebliğin "6.6.2. Ayakta tedavide sağlanan ilaçlar için katılım payı tahsili" nin Kurumdan gelir ve aylık alanlar ile bakmakla yükümlü olduğu kişiler dışında kalanlar içinse Kurumla sözleşmeli eczaneler aracılığıyla tahsil edileceğini hükme bağlamıştır.

Bu tutar eczaneler tarafından SGK ya kesilen faturalarda indirim konusu yapılmaktadır.

V. Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatifleri ve Risturn Gelirleri

Eczacılar; Bölgelerinde Kurulu bulunan veya kuracakları "Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatif" lerine ortak olabilirler.

Genel bir ifade ile;

"ilaç, ilaç hammaddeleri, drog kimyasal madde, sağlık ve eczane gereçleri, tüketim ve ambalaj malzemeleri veteriner ve zirai ilaç insektisin, rodentisin, itriyat ve kozmetik mamulleri ile yasalarla eczanelerde satışı yapılabilen her türlü emtia ihtiyaçlarını karşılamak bunların temin, dağıtım ve gerektiğinde üretim çalışmalarını düzenlemek için çeşitli girişimlerde bulunmak, eczane ile ilaç sektörünü sağlıklı oluşumuna katkıda bulunmak ile ortaklarının hak ve çıkarlarını korumak" amacıyla kurulan, Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatiflerine ortaklık⁴¹ eczane işletmesinin iştirak payı ile olur.

Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatifleri her yıl sonunda gelir ve gider sonucunun müspet olması halinde belli bir payını Risturn (Temettü) olarak ortaklarına dağıtmaktadırlar.⁴²

Sonucun zarar olması halinde ise kooperatif tüm kaynaklarını tüketmesi halinde ek ödeme ve sermaye artırımı talep edebilir. Risturn dağıtımı ortağın dönem içindeki alışveriş oranlarına göre yapılır. Ek ödeme veya sermaye artırımı ise iştirak payına göre olur.

Örneğin;

Şifa Eczanesi, “S.S. EDAN Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatifine” 2.450 Pay karşılığı 2.450,00 TL karşılığında iştirak etmiştir. İştirak taahhüdü nakit olarak ödenmiştir.

Hesap Kodu	Hesap Adı	Borç	Alacak
242	İştirakler	2,450.00	
242.01	S.S. EDAN Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatifi	2,450.00	
243	İştiraklere Sermaye Taahhütleri (-)		2,450.00
243.01	S.S. EDAN Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatifi		2,450.00
243	İştiraklere Sermaye Taahhütleri (-)	2,450.00	
243.01	S.S. EDAN Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatifi	2,450.00	
100	Kasa		2,450.00
100.01	Merkez Kasa		2,450.00

İşletme hesabına göre defter tutan Eczane İşletmeleri, almış oldukları risturn bedellerini Gelir Vergisi Beyannamesinde Risturn Geliri olarak beyan ederler.

Bilanço usulüne göre defter tutan Eczane İşletmeleri ise Tek Düzen Hesap Planının (TDHP) 64 – Diğer Faliyetlerden Olağan Gelir ve Karlar grubu altındaki 640 – İştiraklerden Temettü Gelirleri hesabında beyan ederler.

Örneğin;

Şifa Eczanesinin “S.S. EDAN Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatifi” n den 2008 Yılı Risturn Geliri 2.083,50 TL olarak tahakkuk etmiştir. Tahakkuk eden bedelin; 1.080,00 TL si ilaç karşılığı, geriye kalan 1.003,50 TL si ise Şifa Eczanesinin T.C. Ziraat Bankası Hesabına havale ettirilerek tahsil edilmiştir.

92

Hesap Kodu	Hesap Adı	Borç	Alacak
153	Ticari Mallar	1,000.00	
153.01	% 8 İlaç Alımları	1,000.00	
191	İndirilecek KDV	80.00	2,450.00
191.08	% 8 lik Mal ve Hizmet Alımlarına İlişkin KDV	80.00	2,450.00
102	Bankalar	1,003.50	
102.01	T.C. Ziraat Bankası	1,003.50	
640	İştiraklerden Temettü Gelirleri		2,083.50
640.01	S.S. EDAN Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatifi		2,083.50

VI. Muayene Ücreti

1 Ekim 2008 'de yürürlüğe giren 5510 Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu ile düzenlenmiş; 2008 Sağlık Uygulama Tebliği'nin 6. Katılım Payı başlıklı maddesinde yapılan düzenleme ile sigortalı ve hak sahipleri tarafından ödenmesi gereken muayene katılım payının eczanelerden tahsili üzerinde yasal düzenleme yapılmıştır.

2008 yılı Sağlık Uygulama Tebliği ile birlikte eczanelerde ilaç parası dışında daha önce 2 TL olarak alınan muayene ücretleri anılan tebliğ'e göre yeniden düzenlenerek;

Kapsama dâhil kişilerin sağlık kurum ve kuruluşlarındaki ayakta tedavilerine ilişkin hekim ve diş hekimi muayenelerinden;

a. Birinci basamak sağlık kuruluşları ve aile hekimliği muayenelerinde 2 TL,

b. İkinci ve üçüncü basamak resmi sağlık kurumlarında 8 TL,

c. Özel sağlık kurumlarında 15 TL, tutarında katılım payı alınır.

Kapsama dâhil kişilerin ayakta tedavilerinde hekim ve diş hekimi muayeneleri sonucunda reçete düzenlenmemesi veya reçete edilen ilaçların temini amacıyla eczanelere müracaat edilmemesi durumunda; birinci basamak sağlık kuruluşları ile aile hekimliği muayenelerinde katılım payı alınmaz, ikinci ve üçüncü basamak resmi sağlık kurumları ile özel sağlık kurumlarındaki muayenelerde yukarıdaki tutarlardan 3 TL indirim yapılır.⁴³ hükmü bulunmaktadır.

Muayene Ücretlerinin tahsili ise;

a. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında muayene katılım payının tahsili

Birinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılan muayenelerden alınacak 2 TL tutarındaki katılım payı; muayeneye bağlı olarak anlaşmalı eczane tarafından hak sahibine verilen ilaçlar için düzenlenen fatura ve/veya fatura eki listelerde yer alan reçeteler esas alınarak, hak sahibinin kurumu tarafından memurun aylığından kesinti yapılmak suretiyle tahsil edilecektir.⁴⁴ Memurun kendisi ve bakmakla yükümlü bulunduğu aile fertleri adına düzenlenmiş olan her bir reçete için ayrı ayrı muayene katılım payı hesaplanacaktır.⁴⁵

b. Resmi sağlık kurumlarında muayene katılım payının tahsili

İkinci ve üçüncü basamak resmi sağlık kurumlarında yapılan muayeneler için 8 TL tutarında muayene katılım payı alınacaktır.

Muayene katılım payının 5 TL tutarındaki kısmı, sağlık kurumları tarafından düzenlenen tedavi faturaları esas alınarak tahsil edilecektir. Muayene katılım payının 3 TL tutarındaki kısmı ise, muayeneye bağlı olarak anlaşmalı eczane tarafından hak sahibine verilen ilaçlar için düzenlenen fatura ve/veya fatura eki listelerde yer alan reçeteler esas alınarak, hak sahibinin kurumu tarafından memurun aylığından kesinti yapılmak suretiyle tahsil edilecektir.⁴⁶

c. Özel sağlık kurumlarında muayene katılım payının tahsili

Özel sağlık kurumlarında yapılan muayeneler için 15 TL tutarında muayene katılım payı alınacaktır. Muayene katılım payının 12 TL tutarındaki kısmı, özel sağlık kurumları tarafından düzenlenen tedavi faturaları esas alınarak tahsil edilecektir. Muayene katılım payının 3 TL tutarındaki kısmı ise, muayeneye bağlı olarak anlaşmalı eczane tarafından hak sahibine verilen ilaçlar için düzenlenen fatura ve/veya fatura eki listelerde yer alan reçeteler esas alınarak, hak sahibinin kurumu tarafından memurun aylığından kesinti yapılmak suretiyle tahsil edilecektir.⁴⁷

d. Yeşil kart verilenlerin muayene katılım payının tahsili

Yeşil kart verilerek tedavileri sağlanan kişilerin, birinci basamak resmi sağlık kuruluşlarında gördükleri tedavileri nedeniyle düzenlenen reçete muhteviyatı ilaçlarını almak üzere eczanelere başvurmaları halinde 2 TL tutarında, ikinci ve üçüncü basamak resmi sağlık kurumlarındaki tedavileri nedeniyle eczaneye başvurmaları halinde 8 TL tutarında kendilerinden muayene katılım payı alınacaktır. Yeşil kart verilerek tedavisi sağlanan kişilere sağlık kurum ve kuruluşları tarafından reçete düzenlenmemesi veya bu kişilerce eczaneye müracaat edilmemesi halinde muayene katılım payı alınmayacağı belirtilmiştir.⁴⁸

Özel sağlık kurum ve kuruluşlarında muayene olan hastalar içinse ilaç parasının yanında alınan 10,00 TL muayene ücreti uygulamasına 01.02.2009 tarihinde son verilmiştir.⁴⁹ Tüm Eczacı İşverenler Sendikası (TEİS), Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ve Türk Eczacıları

Birliği arasında imzalanan “2009 İlaç Alım Protokolü”nün, bazı maddelerinin yürütmesinin durdurulması ve iptali istemiyle Danıştay’da dava açılmıştır.⁵⁰

01.10.2008 tarihinden itibaren geçerli olan düzenleme öncelikle İşçi ve işveren uygulanmaktayken Sosyal Güvenlik Kurumu’nun yaptığı düzenleme ile hastaneye giden memurlar da 01.01.2009 tarihinden itibaren aynı şekilde muayene katılım parası ödeyeceklerdir.

Sigortalı, Memur ve hak sahipleri tarafından ödenmesi gereken muayene katılım payının eczanelerden tahsilinde sigortalı, memur ve hak sahipleri tarafından kredi kartı ile ödeme yapılmak istenmesi ve ödeme karşılığında fiş/fatura talep edilmesinin büyük bir sorun yarattığı görülmüştür. Bu durumlarda fiş/fatura kesilmesinin eczane işletmelerine büyük bir mali külfet getirileceğinin öngörülmesi ile TEB tarafından Maliye Bakanlığı’ndan açıklama istenmiştir.⁵¹ Maliye Bakanlığı tarafından yapılan açıklamada Sosyal Güvenlik Kurumu adına yapılan muayene ücreti tahsilâtlarına ilişkin tutar için eczaneler tarafından herhangi bir belge düzenlenmesine gerek bulunmadığı bildirilmiştir.

Bu halde;

1. Muayene ücreti bir yasa tarafından hükümlenmiş ve çeşitli kurumların (Üniversite ve devlet hastaneleri gibi) alacağıdır.

2. Hak sahipleri muayene ücreti olarak eczaneye ödedikleri tutar karşılığında, eczaneden fiş veya fatura talep etmeyeceklerdir.

3. Eczane işletmesi muayene ücretini toplamak ve kurumlar adına SGK ya teslim etmek üzere görevlendirilmiş tahsilât noktalarıdır.

4. Muayene ücreti eczane işletmesi için bir ticari gelir veya alacak veya borç değildir.

5. Muayene ücreti eczane işletmesi tarafından tahsil edilmesi yasal zorunluluk olan bir yükümlülüktür.

Bu nedenle muayene ücretlerinin “369 – Ödenecek Diğer Yükümlülükler Hesabı”nda izlenmesi önerilmektedir.

Örneğin;

Şifa Eczanesi 30.11.2008 tarihinde SGK Başkanlığı GSS Genel Müdürlüğü’ne düzenlenmiş olduğu fatura üzerinde 973,10 TL Muayene Ücreti tahsilâtı yaptığını beyan etmiştir. Buna göre muhasebe kaydı;

1. Endirekt yönteme göre (TDHP na göre uygun olan) muhasebe kaydı.

Muayene ücretinin hastalardan tahsil edilmesi halinde;

Hesap Kodu	Hesap Adı	Borç	Alacak
100	Kasa	973.10	
	100.01 Merkez Kasa TL.	973.10	
369	Ödenecek Diğer Yükümlülükler		973.10
	369.50 Muayene Ücreti	973.10	

Eczaneler tarafından hastalardan tahsil edilmiş olan muayene ücretinin, kurum tarafından eczane alacağına mahsup edildiğinin bildirilmesi halinde;

Hesap Kodu	Hesap Adı	Borç	Alacak
369	Ödenecek Diğer Yükümlülükler		973.10
	369.50 Muayene Ücreti	973.10	
120	Alıcılar		973.10
	120.01 T.C.SGK Başkanlığı GSS Genel Müdürlüğü	973.10	

Kayıt yapılacaktır. Endirekt Yönteme Göre diğer bir diğer uygulama da “369 - Ödenecek Diğer Yükümlülükler Hesabı” yerine alınan muayene ücretinin ticari bir niteliği olmaması nedeni ile “336 - Diğer Çeşitli Borçlar Hesabı”nda izlenmesi önerisidir. Anılan tutarın kamu adına yapılması nedeni ile bu öneriye katılmıyoruz.

2. Direkt yöntemle göre ise muhasebe kaydı

Hesap Kodu	Hesap Adı	Borç	Alacak
100	Kasa		973.10
	100.01 Merkez Kasa TL	973.10	
120	Alıcılar		973.10
	120.01 T.C. SGK Bşk. GSS Genel Müdürlüğü	973.10	

Direkt Yöntemle göre muhasebe kaydı yukarıdaki şekilde olacaktır. Ancak direkt yöntemde fatura tutarına ilişkin SGK ödemesi yapılacağından ve SGK fatura tahsilâtına ilişkin hataların olması halinde alacak üzerinden kesinti yapacağından; önceden alınmış ve fatura tutarından mahsup edilmiş olan muayene ücreti toplamının kasadan alınarak borçlanılması veya kamuya nakit olarak yatırılması gereken yükümlülük haline gelebilir. Bu nedenle direkt yöntem yerine endirekt yöntem uygulanması doğru olacaktır.

Eczane İşletmelerinin Giderleri

Türk Vergi Mevzuatı açısından Ticari Kazançtan indirilecek giderlere ilişkin açıklama 193 Sayılı Gelir Vergisi Kanunu⁵²nün 40 ıncı maddesinde hükmolunmuştur. Anılan madde çerçevesinde Eczane İşletmeleri safi kazancın tespit edilmesi için, aşağıdaki giderleri Gayri-safi kazançlarından indirebilirler:

1. Ticari kazancın elde edilmesi ve idame ettirilmesi için yapılan genel giderler;
2. Hizmetli ve işçilerin iş yerinde veya iş yerinin müstemilatında iâşe ve ibate giderleri, tedavi ve ilaç giderleri, sigorta primleri ve emeklilik aidatı, belirlenmiş şekli ile giyim giderleri;
3. İşle ilgili olmak şartıyla, mukavelenameye veya ilama veya kanun emrine istinaden ödenen zarar, ziyan ve tazminatlar;
4. İşle ilgili ve yapılan işin ehemmiyeti ve genişliği ile mütenasip seyahat ve ikamet giderleri;
5. Kiralama yoluyla edinilen veya işletmeye dahil olan ve işte kullanılan taşıtların giderleri;
6. İşletme ile ilgili olmak şartıyla; bina, arazi, gider, istihlak, damga, belediye vergileri, harçlar ve kaydiyeler gibi aynı vergi, resim ve harçlar;

7. Vergi Usul Kanunu hükümlerine göre ayrılan amortismanlar;

8. İşverenler tarafından ücretliler adına bireysel emeklilik sistemine ödenen katkı payları (Gerek işverenler gerekse ücretliler tarafından bireysel emeklilik sistemine ödenen ve vergi matrahının tespitinde dikkate alınan katkı paylarının toplamı⁵³);

9. Fakirlere yardım amacıyla gıda bankacılığı faaliyetinde bulunan dernek ve vakıflara Maliye Bakanlığınca belirlenen usul ve esaslar çerçevesinde bağışlanan gıda, temizlik, giyecek ve yakacak maddelerinin maliyet bedeli;

Her halükarda ticari olarak tüm gider ve zararlar indirim konusu yapılabilir ancak yukarıda sıralanan giderler verginin tespiti açısından indirilebilir gider olarak hükmolunmuştur. Bunların dışındaki gider ve zararlar vergi mevzuatı açısından Kanunen Kabul edilmeyen gider niteliğinde olup; matraha ilave edilecektir.

Türk Eczacılar Birliği nin “İlaçta Durum” başlıklı yazı dizisinden “İlaçta Durum – 4” de⁵⁴ Aylık 50.000 TL ciroya (yıllık 600.000 TL) sahip bir serbest eczanenin sahip olduğu genel koşullar düşünülerek ortalama gider hesabı yapıldığında ortaya çıkan durum tarafımızca revize edilerek aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

	Gider	Ortalama Giderler (TL)
1	Kira	3.500,00
2	Elektrik	175,00
3	Su	25,00
4	İletişim Bedeli (ADSL Bağlantısı, 2 Adet Telefon)	250,00
5	Mali Müşavir	500,00
6	Kırtasiye /Temizlik Maddesi	250,00
7	Personel Yemek - Çay Vs.	520,00
8	Personel Ücretleri (2 Personel için)	1.100,00
9	SGK (2 Personel için)	400,00
10	SGK İşveren (Bağkur)	350,00
11	Vergiler	
	Kira Stopajı	700,00
	İşçi Stopajı	200,00
	SM Stopajı	100,00
	Toplam	8.070,00

Görüleceği üzere, aylık cirosu 50.000 TL olan bir serbest eczanenin ortalama işletme gideri asgari 8.070,00 TL civarındadır. Bu tutara stopaj dışındaki diğer vergilerin aylık kısıt tutarlarından düşen payla, amortisman ve her eczanede muhtemel olan demirbaş alımları ve bakımı (bilgisayar, jeneratör) ile diğer ekstra ödemeler dahil edilmemiştir.⁵⁵

Yine Büyük şehirlerde kira masrafının küçük şehirlere oranla daha yüksek olması ve eczanede istihdam edilen personel sayısının Tablo'da sunulan ortalamadan daha fazla olması gibi nedenlerle daha fazla gidere sahip olunacağı düşünülürse, büyük şehirlerdeki gider miktarı bu rakamdan daha fazla olacaktır. Bu giderlere ek olarak perakende satış fiyatı üzerinden hesaplanan toplam cirodan; iskonto ve KDV tutarlarının düşülmesi ile oluşan karlılık durumu ise aşağıdaki Tablo'da sunulmuştur.⁵⁶

Eczane Karlılık Tablosu		
(70 Gün Vadeli Çalışan Eczane Üzerinden Hesaplama)		
İlgili Döneme Ait Kalemler	Aylık	%
PSF Üzerinden Alım Tutarı	50.000,00	
Alım KDV si	3.703,70	8
Iskonto Öncesi Alım Tutarı	46.296,30	
Eczane Iskontosu	8.564,81	18,5
Mal Fazlası Iskontosu	4.150,46	11
Ara Toplam	33.581,02	
Kamu Kurum İskonto	3.693,91	11
Ara Toplam	29.887,11	
Ödeme Iskontosu	821,90	2,75
Mal Alış Maliyeti	29.065,21	
PSF Üzerinden Satış Tutarı	50.000,00	
Kamu Kurum Iskontosu (Kuruma Satışta)	5.500,00	11
Kurum Iskontosu Düşülmüş Satış Tutarı	44.500,00	
Eczane Kurum Iskontosu	667,50	1,5
Eczane Iskontosu Düşülmüş Satış Tutarı	43.832,50	
Satış KDV si	3.246,85	8
Satışlar	40.585,65	
Fire	608,78	1,5
Satılan Mal Maliyeti	29.065,21	
Brüt Satış Karı veya Zararı	10.911,65	
Faaliyet Giderleri (Asgari Tutar)	8.070,00	
Faaliyet Kar veya Zararı	2.841,65	
Vergi (Gelir Vergisi 1. Sıra Vergi Oranı)	426,25	15
Net Kar Tutarı	2.415,40	

VII. Sonuç ve Düzenleme İstekleri

1. Eczane işletmelerinin resmi kurumlara kesmiş olduğu faturalar vergi usul kanunu hükümlerine aykırı olup bu konuda eczacı odaları ve birliğe görev düşmektedir.

Maliye Bakanlığı ile görüşülerek resmi kurumlara kesilen faturalarda “vergi usul kanunu hükümlerine tabii değildir” ibaresi inceleme elemanı karşısında uyumsuzlukları önlenecek aynı zamanda eczacının karşısında bir tehdit unsuru olan her fatura için usulsüzlük cezasını ortadan kaldıracaktır.

2. Eczane işletmelerinin almış olduğu Kamu kurum iskontolarının tamamını sosyal güvenlik kurumlarına faturalama da geçerlidir. Diğer bir ifade ile eczane işletmesi hiçbir şekilde sosyal güvenlik kurumlarıyla anlaşması yoksa veya faturalamayı SGK ya yapmamışsa; depolardan alınan kamu kurum iskontoları kâr sayılacaktır. Burada önemli olan alınan kurum iskontoları ile sosyal güvenlik kurumlarına kesilen faturalardaki kurum iskontolarının mukayesesinin yapılması olacaktır. Iskonto aleyhte çıkması gayri safi kâr, lehte çıkması bir zarar unsurudur.

3. Maliye Bakanlığı tarafından fatura üzerinde gözükmeyen iskontolar kabul edilmemektedir. Bu da uyumsuzluklara neden olmaktadır ve ispat yükümlülüğü de eczacı işletmelerine düşmektedir. Iskontoların 3 aylık geçici vergi dönemlerinde alınan iskontolardan düşülmesi ve kârlılıkların buna göre hesaplanması gerekmektedir.

4. Eczane işletmelerinin satışlarının yoğunlukla Kamu Kurumlarına yapılması nedeni ile elde bulunan fazla kaydı stok tutarlarının özellikle “kare barkod” uygulamasına geçilmeden evvel makul bir vergi yükü ile fiili stok tutarına indirgenmesinin sağlanması, gelecekte eczane işletmelerinin daha doğru ve reel vergilendirilmesini sağlayacaktır.

5. “Eczane İşletmesi” mantığına dayalı bir bilgisayar yazılım programı oluşturulmalıdır. Bu program hem eczane işletmelerinin karışık maliyet ve muhasebe sisteminin izahı için hem de eczane işletmelerinin ticari öngörülerini yapmaları için faydalı olacaktır.

6. Ulusal bazda entegre olmuş bir program ile sıkça değişen talimat ve yönetmelikler eczacılar tarafından izlenebilmesi sağlanmalı ve en önemlisi eczacılar üzerindeki kırtasiye yükü azaltılmalıdır.

7. Eczanelerin ekonomik kayıplarını karşılayacak önlemler alınması amacıyla; İlaç Fiyatlarının belirlenmesinde “eczacılarda” sisteme dâhil edilmelidir.

8. Net alım ve satım fiyatlarında uygulamaya dönük çalışmalar yapılmalıdır. İskontolar ve farklı fiyat eşikleri uygulanarak eczanelerin ticari yapılarıyla oynanmamalıdır. Bu kapsamda uygulanmakta olan tüm iskонтoların toplam yükünün ya makul düzeye çekilmesi sağlanmalı ya da tamamen kaldırılarak net alım ve satım tutarları üzerinden işlem yapılması sağlanmalıdır.

9. Ülkemizde çok sıkça uygulanan “ölümü gösterip sıtmaya razı etmek” politikasından

vazgeçilmelidir. Sağlık ve tedavi alanında hasta ile sağlık sektörünün nihai halkası olan eczanelerin hasta edilmesi nihayetinde başka bir öneri getirmiyorsanız hem tehlikeli hem de faydasızdır. Yine eczane işletmeleri tarafından fatura üreten sistem Sosyal Güvenlik Sistemi'dir. Bu sistem tüm halkın ortak sistemidir. Velhasıl tüm sistemin yüksek ve gereksiz maliyetlere sürüklenmesi toplumsal olarak sosyal güvenlik kurumunu da yıpratmaktadır.

10. Eczane işletmelerinin yasal olarak tahsil etmek durumunda oldukları alacaklarını SGK da 75 gün de Yeşil Kartlı reçetelerde 4 ila 6 ay arasında, konsolide bütçeye ait kurumlarda ise 6 ay ile 1 yıl arasında tahsil edebilmektedirler. Bu tahsilâtın gecikmiş olması karlılığı direkt etkilediği gibi para maliyeti açısından da eczane işletmesini zarara sokmaktadır. En nihayetinde paranın zaman değerinden kaynaklanan zarar olduğu gibi yeniden piyasaya aktarılmasından kaynaklanan gecikme maliyeti de söz konusu olmaktadır.



Şifa Eczanesinin 2008 Yılı dönem başı verilerine göre Dönem Başı İlaç Stoğu Tutarı 82.876,73 TL; Dönem Başı İrtiyat Stoğu ise 10.453,20 TL dir.

Satışların Maliyeti Hesaplandığında;

1	Beyan Edilen Satışların Maliyeti	494.776,57
1.a	Satılan İlaç Maliyeti	445.489,82
1.b	Satılan İrtiyat Maliyeti	49.286,74
2	Fire Tutarı ((DB İM + D İ İ A) * 0,03)	26.777,31
3	Hesaplamaya Esas Satışların Maliyeti	521.553,87
4	Beyan Edilen Yurt İçi Satışlar	530.153,77
5	Firelere ilişkin Ödenecek KDV Tutarı (2* 0,08)	2.142,18

Eczanenin Tahsilât Reeskontunun hesaplanması için fatura âdeti ve fatura kesim zamanları bilinmediği için Stok Devir Hızı hesaplanarak tahsilât süresi belirlenebilir örneğimizde stoklar 5.39 defa dönmüştür. Bu ise ortalama 60 günde tahsilâta geldiği anlamındadır. Zaten soruda da ortalama tahsilât süreleri verilmiştir tir. Genel anlamda 60 gün kabul edildiğinde

$$\text{Stok Devir Hızı} = \frac{\text{Satışların Maliyeti}}{(\text{Dönem Başı Stok} + \text{Dönem Sonu Stok})} = \text{Stok Devir Hızı}$$

$$= \frac{445.489,82}{(10.453,20 + 72.265,74)} = 5,39$$

Tahsilât Reeskont Tutarı

$$\text{Reeskont Tutarı} = \frac{\text{Nominal Değer} * \text{faiz Oranı} * \text{Gün Sayısı}}{36.000 + (\text{Faiz Oranı} * \text{Gün Sayısı})} = \frac{452.006,11 * \%27 * 60}{36.000 + (\%27 * 60)} = 20.291,24 \text{ TL}$$

Şifa Eczanesinin 2008 Yılı Mali Dönemi için Hazırlanan Mali Beyanında Ticari Mal Maliyeti 412.481,48 TL olarak Beyan edilmiş ve 3.800,17 TL de vergi hesap edilmiştir tir. Örneğimizdeki veriler ışığında Sonuç işlemi olarak vergiye esas gelir hesabının incelemesinde tarafımızca yapılan hesap ile Şifa Eczanesi tarafından beyan edilen gelir ve ödenecek vergi açısından karşılaştırmalı bir gelir tablosu düzenlense idi sonuç aşağıdaki gibi olacaktı.

Şifa Eczanesi
31.12.2008 TARİHLİ AYRINTILI GELİR TABLOSU

	Tarafımızca Hesaplanan	Eczane Tarafından Beyan Edilen
A. BRÜT SATIŞLAR	687.762,15	687.762,15
YURTIÇİ SATIŞLAR	687.762,15	687.762,15
T.C. SGK Başkanlığı GSS Genel Müdürlüğü	609.139,50	609.139,50
Kamu Kurumu Haricinde Yapılan Satışlar	18.514,57	18.514,57
Dönem İçi İhtiyat Satışları	60.108,09	60.108,09
YURTDIŞI SATIŞLAR	0,00	0,00
DİĞER GELİRLER	0,00	0,00
B. SATIŞ İNDİRLİMLERİ (-)	157.608,38	157.608,38
SATIŞTAN İADELER (-)	0,00	0,00
SATIŞ İSKONTOLARI (-)	157.608,38	157.608,38
Kamu Kurum İskontosu (KK İ)	72.518,18	72.518,18
Eczane İskontosu (%2,38)	14.107,20	14.107,20
%10 - 20 Katılım Payları Toplamı	70.983,00	70.983,00
DİĞER İNDİRLİMLER (-)	0,00	0,00
C. NET SATIŞLAR	530.153,77	530.153,77
D. SATIŞLARIN MALİYETİ (-)	494.776,57	412.418,48
SATILAN MAMÜLLER MALİYETİ (-)	0,00	0,00
SATILAN TİCARİ MALLAR MALİYETİ (-)	494.776,57	412.418,48
Satılan İlaç Maliyeti	445.489,82	
Satılan İhtiyat Maliyeti	49.286,74	
SATILAN HİZMET MALİYETİ (-)	0,00	0,00
DİĞER SATIŞLARIN MALİYETİ (-)	0,00	0,00
BRÜT SATIŞ KARI VEYA ZARARI	35.377,20	117.735,29
E. FAALİYET GİDERLERİ (-)	73.317,99	73.317,99
ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME GİDERLERİ (-)	0,00	0,00
PAZARLAMA, SATIŞ VE DAĞITIM GİDERLERİ (-)	0,00	0,00
GENEL YÖNETİM GİDERLERİ (-)	73.317,99	73.317,99
FAALİYET KAR VEYA ZARARI	-37.940,79	44.417,30
F. DİĞER FAALİYETLERDEN OLAĞAN GELİR VE KAR	3.012,50	3.012,50
İŞTİRAKLERDEN TEMETTÜ GELİRLERİ	3.012,50	3.012,50
G. DİĞER FAALİYETLERDEN OLAĞAN GİDER VE ZARARLAR (-)	47.068,54	47.068,54
REESKONT FAİZ GİDERLERİ (-)	20.291,24	20.291,24
DİĞER OLAĞAN GİDER VE ZARARLAR (-)	26.777,31	26.777,31
H. FİNANSMAN GİDERLERİ (-)	0,00	0,00
OLAĞAN KAR VEYA ZARAR	-81.996,83	361,25
I. OLAĞANDIŞI GELİR VE KARLAR	0,00	0,00
J. OLAĞANDIŞI GİDER VE ZARARLAR (-)	0,00	0,00
DÖNEM KARI VEYA ZARARI	-81.996,83	361,25
K. ÖDENECEK VERGİ VE DİĞER YASAL YÜKÜMLÜLÜKLER KARŞILIĞI (-)	0,00	3.800,17
DÖNEM NET KARI VEYA ZARARI	-81.996,83	-3.438,92

Uygulama Örneği



Şifa Eczanesinin 2008 Yılı dönem içi mal alımlarına ilişkin verileri aşağıdaki gibidir; (TL)

Dönem İçi İlaç Alımları	A	B	C=A-B		Kurum İskontosu	Özel İskonto	Peşin İskonto	Uygulanan İskonto ve İndirimler Toplamı	D	E=C-D	F=E*%8	Toplam D.İç İlişkiler Oranı
	Eczane Perakende Satış Tutarı (KDV Hariç)	Eczane Kârı	Alış Faturasında Eczane Karı Oranı	Mal Bedeli	Mal Fazlası (MF)				Eczane Alış Maliyeti (KDV Matrahı)	KDV		
Bahar Eczacı Deposu Ticaret A.Ş.	327.578,10	60.373,79	18,43%	267.204,31	15.431,66	32.807,29	6.896,70	7.654,09	204.414,57	16.353,17	37,60%	36,49%
EDAK Eczacı Kooperatifi	482.122,02	90.690,99	18,81%	391.431,03	24.521,51	41.014,47	8.975,90	14.031,36	302.887,79	24.231,02	37,18%	54,07%
ilaç alımları Toplamı	809.700,12	151.064,78	18,66%	658.635,34	39.953,17	73.821,76	15.872,60	21.685,45	507.302,36	40.584,19	37,35%	90,57%
Dönem İçi İhtiyat Alımları	63.654,99	0,00		63.654,99				10.821,35	52.833,64	6.868,37 ⁵⁸	17,00%	9,43%
Toplam	873.355,11	151.064,78	18,66%	722.290,33	39.953,17	73.821,76	15.872,60	21.685,45	560.136,00	47.452,56	35,86%	100,00%

Şifa Eczanesinin

Dönem içinde PSF Üzerinden Gerçekleşen İlaç Fiyatları Düşüşü Tutarı	121.455,02	TL
İFİ Düzeltmesi Sonucu Oluşan PSF	688.245,10	TL
2008 Yılı Dönem Sonu İlaç Tutarı (Son İFİ Üzerinden)	72.265,74	TL
Şifa Eczanesi Satışlarının %97'sini Kamu Kurumuna Yapmaktadır.	597.499,99	TL
Kamu Kurumu Haricinde Yapılan Satışlar	18.479,38	TL
2008 Yılı Dönem Sonu İhtiyat Stoku	3.546,90	TL

Şifa Eczanesinin; Eczacı indirimini 2007 yılı satış hasılatı (KDV hariç) 550.000,00 TL olduğu için; 2008 yılı içinde 1 Ocak – 30 Haziran tarihleri arasında %3,5; 1 Temmuz – 31 Ağustos tarihleri arasında ise %2; 1 Eylül – 31 Aralık arasında %1 oranında uygulanmış'tır. Örneğimizde oran %2,38 uygulanmıştır.

⁵⁸ Farklı KDV Oranı karışılığı hesaplanmış tutardan oluşmaktadır.

Şifa Eczanesinin 2008 Yılı dönem içi satışlarına ilişkin veriler aşağıdaki gibidir: (TL)

Dönem İçi İlaç Satışları	Eczane Perakende Satış Tutarı (KDV Dahil)	Kamu Kurum İskontosu (Kkİ)	Kamu Fiyat Toplamı	Eczane İskontosu (%2,38)	%10 - 20 Kattım Payları Toplamı	Kamu Kurumuna KDV Dahil Fiyat Toplamı	Kamu Kurumuna KDV Hariç Fiyat Toplamı	KDV	Muayene Ücreti Toplamı	Karlılık Oranı	Toplam D.İç Satışlara Oranı
T.C. SGK Başkanlığı GSS Genel Müdürüğü	645.299,98	72.518,18	572.781,80	13.632,21	70.983,00	488.166,59	452.006,11	36.160,49	13.078,76	24,35%	85,26%
Kamu Kurumu Haricinde Yapılan Satışlar	19.957,73	0,00	0,00	474,99	0,00	19.482,74	18.039,57	1.443,17	0,00	2,38%	3,40%
Dönem İçi İhtiyat Satışları	67.922,14	0,00	0,00	0,00	0,00	67.922,14	60.108,09	7.814,05	0,00	18,00%	11,34%
Toplam	733.179,86	72.518,18	572.781,80	14.107,20	70.983,00	575.571,47	530.153,77	45.417,71	13.078,76		100,00%

2008 Yılı dönem içi Kamu Kurum ve Kuruluşlarına yapılan satış tutarları ve tahsilât vadeleri şu şekildedir:

	Tutar	Tahsilât Vadesi
T.C. SGK Başkanlığı GSS Genel Müdürlüğüne Yapılan Satışlar	292.899,96	60 Gün
Yeşil Kartlılara Yapılan Satışlar	146.449,98	60 Gün
İl Saymanlıkları	48.816,66	150 Gün
Toplam	488.166,59	

Şifa Eczanesinin EDAN Eczacı Kooperatifi Yılsonu Risturn Geliri **3.012,50 TL** tahsil etmiştir.

Şifa Eczanesinin 2008 Yılı Faaliyet Giderleri Toplamı **73.317,99 TL** dir.⁵⁹

⁵⁹ Örnekleme olarak çalışmada yürüttüğümüz Eczane işletmelerinde Faaliyet Giderleri; Satışların yaklaşık olarak %10 ile %12 arasında olduğunu tespit ettik. Örneğimizde de bu oran kullanılmıştır.

Kaynaklar

1-Adem Utku ÇAKIL – SMMM Web Side : www.autkucakil.com e-mail : aucakil@turmobil.org.tr

2-Baytop, Turan, “Eczahane’den Eczane’ye – Türkiye’de Eczaneler ve Eczacılar (1800-1923)”, İstanbul, Bayer Yayınevi, 1995.

3-Eczacılığın geçmişi için İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınlarından derlenmiş olan http://www.eczanemonline.com.tr/eczaneler/pages/ecz_hakkinda.asp?id=12 linki ziyaret edilebilir.

4-<http://tdk.org.tr/TR/SozBul.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF05A79F75456518CA>

5-Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı. (T.C. Sağlık Bakanlığı)

6-12.3.1927 Tarihinde Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 984 Sayılı “Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun” nun 1. Maddesi.

7-24.12.1953 Tarih, 8591 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 6197 Sayılı “Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun” nun 2.3.4. ve 5. Maddeleri

8-12.3.1927 Tarihinde Resmi Gazete de yayımlanan 984 Sayılı “Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun” nun 2. Maddesi.

9-12.3.1927 Tarihinde Resmi Gazete de yayımlanan 984 Sayılı “Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun” nun 3. Maddesi.

10-06.01.1961 Tarih, 10700 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 193 Sayılı Gelir Vergisi Kanunu.

11-21.06.2006 Tarih, 26205 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 5520 sayılı Kurumlar Vergisi Kanunu.

12-26.05.1928 Tarih, 898 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 1262 Sayılı “İşpençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu”

13-24.12.1953 Tarih, 8591 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 6197 Sayılı “Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun” nun 30. maddesi

14-06.01.1961 Tarih, 10700 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 193 Sayılı Gelir Vergisi Kanunu 40.md.

15-Gerek işverenler gerekse ücretliler tarafından bireysel emeklilik sistemine ödenen ve vergi matrahının tespitinde dikkate alınan katkı paylarının toplamı Gelir Vergisi Kanunun 63 üncü maddesinin birinci fıkrasının (3) numaralı bendinde belirlenen oran ve haddi aşamaz.

16-Örten. Remzi, “Temel Muhasebe Eğitimi Seminer Notları”, Türk Eczacıları Birliği, Mayıs, 2005, Elazığ, Sayfa 1.

17-06.01.1961 Tarih, 10700 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 193 Sayılı Gelir Vergisi Kanunu 39 uncu madde

18-10.01.1961 Tarih, 10703 - 10705 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 213 Sayılı “Vergi Usul Kanun” un 274 üncü maddesinin 1.bendi

19-10.01.1961 Tarih, 10703 - 10705 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 213 Sayılı “Vergi Usul Kanun” un 267 inci maddesinin 3.Bendi

20-5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunun 72. maddesi gereği oluşturulan Sağlık Hizmetleri Fiyatlandırma Komisyonunca alınan karar. <http://www.erbakis.com/index.php/2008/09/05/kamu-kurum-iskon-tosu-uygulamasi-hakkinda-sgk-duyurusu/>

21-29 Eylül 2008 Tarih ve 27012 Sayılı (1. Mükerrer) Resmi Gazete’de yayımlanmış olan “2008 Yılı Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği” nin “14.1. Uygulanacak indirim oranları” isimli bendi

22-<http://www.teis.org.tr/news/120/ARTICLE/1904/2009-04-22.html>

23-<http://www.eczacininsesi.com/index.php?yon=haber&id=2252>

24-03 Mart 2004 Tarih ve 25391 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatları Hakkında Tebliğ”

25-Çetin. Bülent, “Eczanelerde Vergi ve Muhasebe Uygulamaları” Eğitim Semineri Notları, Bursa, Kasım 2006.

26- www.burdurtso.com/dosya/firevezaiaoranlari.doc (Eczane Müstahzarları (22.02.1994/30))

27-Danıştay 3. Daire 12.11.1986 Tarihli, 1986/866 Sayılı Esas, 1986/2208 Sayılı Karar “İlaçların Kırılma, Dökülme, Bayatlama, Akma ve Buharlaşıma Sebebiyle Vereceği % 3 Firenin Satılan Emtianın Maliyet Bedeline Uygulanması Gerekliği Hakkında.”

28-2.11.1984 Tarih ve 18563 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 3065 Sayılı Katma Değer Vergisi Kanunun 30 uncu maddesi

29-10.01.1961 Tarih, 10703 - 10705 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 213 Sayılı “Vergi Usul Kanun” nun 195. maddesi

30-10.01.1961 Tarih, 10703 - 10705 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 213 Sayılı “Vergi Usul Kanun” nun 190. maddesinin 1. bendi

31-10.01.1961 Tarih, 10703 - 10705 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmış olan 213 Sayılı “Vergi Usul Kanun” nun 186. maddesi

32-Örten Remzi, Özdemir Fevzi Serkan, “Eczane İşletmelerinde Stokların Değerlemesi ve Dönem Karının Belirlenmesi”

33-10.01.1961 Tarih, 10703 - 10705 Sayılı Resmi Gazete’de

yayımlanmış olan 213 Sayılı “Vergi Usul Kanun” nun 186. maddesi

34-Örten Remzi, Özdemir Fevzi Serkan, a.g.m. s.5

35-Avrupa Birliği (AB) üyeleri arasından her yıl en az 5, en fazla 10 ülke “referans ülke” olarak Sağlık Bakanlığınca belirlenir ve bir tebliğe duyurulur.

36-TEB 22. Bölge Malatya Eczacı Odası’nın 15.08.2008 tarih ve 022.44.T.067.2008 Sayılı TEB Merkez heyeti Başkanlığına göndermiş olduğu yazıdan alınmıştır. http://www.eczanedeyiz.com/index.php?ind=news&op=news_show_single&ide=473

37-PSF = Perakende Satış Fiyatı

38-<http://www.teb.org.tr/?modul=haberdetay&id=1175300>

39-Bu oranlar takip eden yılın mart ayına kadar yani eczacıların yeni ciro bildirimine kadar sarkmaktadır. Bu açıdan düşünüldüğünde bu oranları eczacılar takip eden yılın mart ayına kadar kullanılmaktadırlar.

40-T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı GSS Genel Müdürlüğü İlaç ve Tıbbi Malzeme Sözleşme ve Ödemeleri Daire Başkanlığı tarafından Birliğimize gönderilen 08.04.2009 tarih ve 4820728 sayılı yazı ile, Birliğimize gönderilen 02.02.2009 tarih ve 348 sayılı yazılarına atıfta bulunularak kooperatifin ortak sayısı sınırsızdır. Ancak kuruluştaki en az yedi kişinin bir araya gelmesiyle kurulur.

41-• Medeni hakları kullanma yeteneğine sahip olmak, Eczacı Odası’na kayıtlı eczacı olmak.

• 6197 sayılı kanun ve deontoloji kurallarına aykırı bir davranışı bulunmamak şartları aranır.

• Ayrıca 1163 sayılı kooperatifler kanununun 9. maddesindeki hükümlere uygun tüzel kişilerde ortak olabilir.

42-Eczacılar Üretim Temin Dağıtım Kooperatifleri Genel Kurulu yıllık bilanço ve gelir-gider hesabını onayladıktan sonra gelir-gider farkı üzerine karar verir. Müspet gelir-gider farkının; %10’u olağan yedek akçeye, %1’i Sanayi ve Ticaret Bakanlığı emrindeki, Tanıtma ve Eğitim Fonuna %10’u Sosyal Yardım Fonuna, %25’i Yatırım ve geliştirme özel fonuna, ayrımı yapıldıktan sonra %54 ’ü ortaklara kooperatifle yapmış oldukları işlemler oranında RİSTURN olarak dağıtılır. Risturnların dağıtım şekli ve zamanları genel kurulca tespit edilir. Gelir-gider farkı olumsuz olduğu taktirde, ortaya çıkan açık yedek akçelerden, bunlarında yetmemesi halinde oluşturulan özel fondan ve ek ödemeler ile ortak sermaye paylarından karşılanır. Olumsuz sonuçlar ortadan kaldırılmadıkça gelir-gider farkı dağıtımı yapılmaz. Yedek akçeler ortaklara dağıtılamaz. Ortaklara sermaye üzerinden kazanç dağıtılamaz, faiz verilemez. Yönetim kurulu başkan ve üyelerine ve denetçilere kazanç üzerinden pay verilemez.

43-“Tedavi Katılım Payının Uygulanması

Hakkında Tebliğ” <http://rega.basbakanlik.gov.tr/main.aspx?home=http://rega.basbakanlik.gov.tr/eskiler/2009/09/20090918.htm&main=http://rega.basbakanlik.gov.tr/eskiler/2009/09/20090918.htm>

44-“Tedavi Katılım Payının Uygulanması

Hakkında Tebliğ 7.1” <http://rega.basbakanlik.gov.tr/main.aspx?home=http://rega.basbakanlik.gov.tr/eskiler/2009/09/20090918.htm&main=http://rega.basbakanlik.gov.tr/eskiler/2009/09/20090918.htm>

45-“Tedavi Katılım Payının Uygulanması

Hakkında Tebliğ 7.2” <http://rega.basbakanlik.gov.tr/main.aspx?home=http://rega.basbakanlik.gov.tr/eskiler/2009/09/20090918.htm&main=http://rega.basbakanlik.gov.tr/eskiler/2009/09/20090918.htm>

46-“Tedavi Katılım Payının Uygulanması Hakkında

Tebliğ 7.2” http://www.alomaliye.com/2009/tedavi_katilim_12.htm

47-“Tedavi Katılım Payının Uygulanması Hakkında

Tebliğ 7.3” http://www.alomaliye.com/2009/tedavi_katilim_12.htm

48-“Tedavi Katılım Payının Uygulanması Hakkında

Tebliğ 8” http://www.alomaliye.com/2009/tedavi_katilim_12.htm

49-“2008 Yılı Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ” <http://www.teb.org.tr/?modul=haberdetay&id=1175262>

50- <http://www.tusider.org/?mod=duyuru-detay&id=297>

51-T.C.Maliye Bakanlığı Gelir İdaresi Başkanlığı’nın Türk Eczacılar Birliği’ne göndermiş olduğu 19.11.2008 tarih 111512 sayılı yazı.

52-193 Sayılı Gelir Vergisi Kanunu, 31.12.1960 Tarihinde kabul edilmiş olup, 06.01.1961 Tarih ve 10700 Sayılı Resmi Gazete de yayımlanmıştır.

53-İndirim konusu yapılacak prim, aidat ve katkıların toplamı, ödendiği ayda elde edilen ücretin % 10’unu (bi-reysel emeklilik sistemi dışındaki şahıs sigorta poliçeleri için ödenen primlerde, ödendiği ayda elde edilen ücretin % 5’ini) ve yıllık olarak asgari ücretin yıllık tutarını aşamaz.

54-<http://www.teb.org.tr/?modul=haberdetay&id=1175381>



Uzm.Ecz.Öğrt.Grv. Nazlı ŞENCAN

1968 yılında doğdu. Orta ve lise eğitimini TED Ankara Koleji'nde tamamladı. 1991 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni bitirdi. Yüksek Lisansını 1994 yılında, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı'nda tamamladı. 1998 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı, Eczacılık İşletmeciliği; 2007 yılında Yeditepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Antropoloji programlarında yeterliliklerini aldığı doktora çalışmalarını tamamlamak üzeredir. 2004 yılında yarı zamanlı olarak başladığı Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ndeki öğretmenlik görevini 2005 yılından bugüne kadar tam zamanlı öğretim görevlisi olarak sürdürmektedir. Evli ve bir çocuk sahibidir. nazlisencan@yeditepe.edu.tr

SOSYAL ECZACILIK

*M*ezun olan bir eczacılık fakültesi öğrencisi, mesleğini her ne alanda olsun uygulamaya başladığında keşkeler söylemeye başlar. Birçoğumuz şu sızlanmaları yapmışızdır:

- Farmakoloji dersine daha çok çalışsaydım,
- Mevzuatı daha dikkatli dinleseydim,
- Stajlarımı daha programlı yapabilseydim,
- İşletme ve finans konusunda daha çok bilgilenseydim.

Bunlar ve benzeri serzenişlerin mutlaka geçerlilik payı vardır. Ünlü eğitimimiz ne kadar uluslararası standartlarda olursa olsun, eğitimdeki amaç gerçek yaşama entegre olabilen bilgiler ile meslektaşları geleceğe hazırlıklı kılmaktır.

Eczacılık fakültelerinde alınan farmasötik kimya, teknoloji, botanik ve farmakoloji konularını kapsayan dersler olmazsa olmaz mesleğimizin belkemiği bilgileridir. Ancak bu bilgilerin mesleki yaşamda ne şekilde kullanılması gerektiğinin örneklerini veren dersler de tüm dünyada müfredata yoğun bir biçimde girmişlerdir. Klinik eczacılık ve işletmeciliği son otuz yıldır oturtulmaya çalışılan hizmet ve eğitim konularıdır. Ancak sosyal eczacılık olarak özetleyebileceğimiz kavram daha birçok konu başlığı ve uygulamaları da kapsamaktadır. Farklı

ülkelerde üniversal çatı altında sosyal eczacılık yapılanmaları farklılık göstermektedir. Türkiye için önerdiğimiz sosyal eczacılık bölümü şu konuları kapsamaktadır:

- Eczacılık tarihi,
- Deontoloji ve biyoetik,
- Eczacılık yönetimi-işletmeciliği,
- Eczacılık yönetmelikleri ve mevzuat,
- İlaç ve eczacılık hukuku,
- İlaç ve eczacılık politikaları,
- Eczacılık eğitimi,
- Farmakoekonomi,
- Farmakovijilans,
- Farmakoantropoloji,
- Uygulamalı eczacılık (stajlar dahil olmak üzere),
- Halk sağlığı,
- İlaç bilgi hizmetleri,
- Klinik eczacılık.

Yönetim, organizasyon, iletişim, muhasebe ve finans vb konulara değinerek meslektaşlarımızın sosyal eczacılık konularında donanımlandığını iddia edemeyiz. Birbiri ile iç içe olan ama tek tek üzerinde durulması gereken ve konuları sürekli genişleyen sosyal eczacılık, bakış açısı hasta odaklı eğitim için olmaz ise olmazdır. Bireysel tedavinin öneminin aşikar olduğu, ilaç danışmanlığının ana hizmet konusu olduğu günümüzde danışmanlık kalitesi, teknik bilgi kadar bu bilginin nasıl kullanılacağı ve aktarılacağına bağlıdır.

Mevlana'nın belirttiği gibi; "ne kadar bilirsek bilelim, söylediklerimiz karşımızdakinin anladığı kadardır." Kişiselleştirilmiş bilgi, hastaya aktarılırken empati kurabilme, kültürel farklılıkları benzerlikleri sezinleyebilmek, sistematik olarak hastayı takip edebilmek için eczacının sosyal bilimler bilgileri ile zenginleşmesi gereklidir.

Sosyal eczacılık konusu sadece ders konusu değildir. Gerçek ve güncel mesleki uygulamada alanlarında neredeyse sınırsız konularda araştırma yapmak, hizmet ve eğitim kalitesine katkıda bulunmak misyonları arasındadır. Etkin hizmet veren motive ve yaratıcı eczacılar ile beraber araştırma yapmak mesleğin performansını artıracaktır.

Günümüzde eczacılık hizmet odaklı çalışmaları içermektedir. Hizmet sunumu için ise holistik yani BÜTÜNCÜL bir yaklaşımla bilgi aktarımı yapılması gerekmektedir. Kısacası sosyal konuları, dersleri ve araştırmaları içermeyen eczacılık eğitimi ve uygulamaları eksik kalmakta ve bütünselliğini yitirebilmektedir.

Sosyal eczacılık konularının eğitmenleri, sahada çalışan konunun gerçek uygulayıcılarıdır.

Örneğin bizzat klinik eczacı olarak çalışan bir hastane eczacısının deneyimlerini yine hastane ortamında öğrenciler ile paylaşması veya tecrübeli bir serbest eczacının hasta ile iletişim konusunda bizzat yaşadığı örnek olaylar ile canlandırma yaparak ve aktif katılımı sağlayarak gerçekleştirdiği eğitimler uygulayıcıların eğitmen olarak katkılarının alınması gelecek nesillerin yetişmesi açısından yaşamsal önemlidir. Bu aşamada uygulayıcıların katkı sağlamayı istemeleri ve akademi ile işbirliği içinde olmaları ön şarttır. Fakültemizde yaptığımız benzer uygulamalarda bu konuda hiçbir sıkıntı çekilmemiş ve hem meslektaşlarımızın hem de öğrencilerimizin kazandığı gözlemlenmiştir.

Sosyal eczacılık konularının ortak noktalarından biri de, amacın bireyselleştirilmiş hizmet kadar halk sağlığı hizmetlerinin sağlanmasına destek olmaktır. Tedavi kadar koruyucu ilaç bilgilendirmelerinin paylaşılması, akılcı ilaç kullanımının teşviki, tedavi protokolüne uyumun sağlanması, kronik hastaların hastalık ve ilaç kullanımlarının takibinin yapılması toplumsal sağlığın gelişmesinde önemli parametrelerdir.

Türkiye'de, akademik olarak bakıldığında sosyal eczacılık konusunda çok zayıfmış gibi görünebiliriz. Ama meslektaşların sahip olduğu tecrübe (know-how) uygun bir yönlendirme ile inanılmaz sinerjizmalar yaratabilecektir. Anadolu insanının kültürel özellikleri sosyal eczacılık konularında hızla gelişmemiz için inanılmaz olanaklar sunmaktadır. Uluslararası arenada sunulan çalışmalarda, ülkemiz eczanelerinde doğal olarak verilen hizmetlerin hasta sağlığına sağlanan olumlu katkıları ölçümlenmekte ve kat edilen yol gösterilmektedir. Bilim sistematik olarak veri toplamayı gerektirir. Halihazırda verilen veya motivasyon ile çok kısa sürede verilmeye başlayacak olan uygulamalar ile hem hizmet kalitesi artırılabilir hem de bilim dünyası ile bu gelişmeler paylaşılabilecektir.

Bu aşamada diğer günlük rutin ve yapıları gereken işler yanında eczacılarımıza düşen sosyal sorumluluklar neler olabilir:



- Staj yaptırmaya açık olmak (kendi eczanesinde veya fakültelerde),
- Hastalara verilen bilgi ve hizmetin verilerin kaydını sistematik bir biçimde tutmak,
- Mutlaka bir eczane bilgisayar programı kullanmak,
- MİSEP lere düzenli ve sürekli katılmak,
- Meslektaşlar ve akademi ile ortak projeler ile hizmet ve mesleki itibar kalitesini arttıracak çalışmalar içinde yer almak,
- Mesleki bilimsel ve sosyal organizasyonların içerisinde olmak,
- Eğitimci eczacı olmaya gönüllü olmak.

Mesleki varlığımız ve kalitemizi ortaya koyabilmemizde önemli sosyal bilinçlenmenin sağlanmasında akademisyenlere de önemli görevler düşmektedir:

- Kendi kabuğundan biraz sıyrılıp gerçek hayat için neler yapabileceğini düşünmeli,
- Uygulama alanlarında sık sık stajlar yapmalı,
- Araştırma konularını kısa-orta ve uzun vadede mesleğin gereklilikleri konusunda sürdürmeye öncelik vermeli,
- Tüm uygulayıcılar ile etkin bir etkileşim ve iletişim halinde olmalı.

Sosyal eczacılık uygulamalarının yaygınlaşabilmesi için elini taşın altına koyması gereken önemli diğer bir grup da meslek örgütleridir.

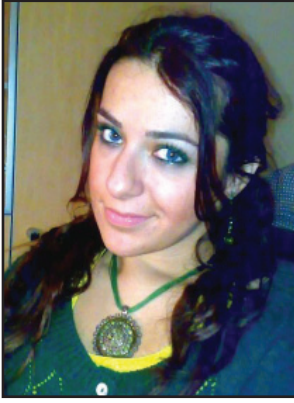
Meslek örgütlerine düşen sorumlulukların başında birleştirici olarak tüm üyelerin motivasyonunu sağlamaktır. Bununla beraber şu sorumlulukları taşımak durumundadır:

- MİSEP programları içine satış, müşteri ilişkileri kadar sosyal konulara da ağırlık vermeli,
- Bilimsel ortak araştırmalar yapılması konusunda öncü olmalı.

Meslek örgütlerimizden aldığımız bilgiye göre MİSEP programlarına yılda 2000-3000 kişinin katıldığı bildirilmektedir. Kişi bazında bakıldığında ise aynı 700-800 kişinin düzenli gelişme ve değişimleri izlediği söylenmektedir. Geriye kalan 23000 eczacımızın yaşam boyu öğrenme felsefesi ile tanışmasını ve sürekli eğitim programlarına katılımlarını sağlamak da bir sosyal eczacılık sorunsalıdır.

Bir fikir tartışılırken ve sorumluluk paylaşımı yapılırken genellikle yasal altyapı ilk düzeltilmesi gereken nokta olarak bildirilir. Ancak mesleğimizin inanılmaz değişimler geçirdiği bu yıllarda, öncelik olarak yasal çerçevenin oluşmasını bekleyecek lüksümüz yoktur. Dayanağımız oluşana kadar hiç vakit kaybetmeden mesleğimizin devamlılığı ve gelecek nesillere ulaşabilmesi için eczacılık ile ilgili öncelikli sosyal konuları belirlememiz ve çözüm yollarını denememiz gereklidir.





Ecz. Esra ÇELİK

2008 yılında Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun olmuş ve İlaç Bilgi Merkezinin (YİZDA)* kurulum çalışmalarına koordinatör olarak destek vermektedir. Aynı fakültede Klinik Eczacılık Yüksek Lisans programına devam etmektedir.

* **YİZDA**= Yeditepe Üniversitesi İlaç ve Zehir Bilgi Danışma Birimi Bu birim Farmakoekonomi ve Farmakoepidemioloji Araştırma Merkezine bağlıdır.

Çeviri: Jack M. Rosenberg, Tina Koumis, Joseph P. Nathan, Lorrain A. Cicero, Howard McGuire, Current status of pharmacist-operated drug information centers in the united states, AJHP, Vol 61, Oct 1, 2023-2033, 2004.

Yeditepe Üniversitesi İlaç ve Zehir Bilgi-Danışma Birimi, YİZDA Koordinatörü

BİRLEŞİK DEVLETLERDEKİ ECZACILARIN HİZMET VERDİĞİ İLAÇ BİLGİ MERKEZLERİ'NİN GÜNCEL DURUMU

1962 yılında Kentucky Üniversitesi'nde ilk resmi İlaç Bilgi Merkezi'nin (İBM) kuruluşundan beri, eczacı çalıştıran İBM'lerinin çeşitli yanlarını konu alan araştırmalar yapılmış ve de basılmıştır. Arnold&Marie Schwartz, Eczacılık Fakültesi Uluslararası İlaç Bilgi Merkezi ve Sağlık Bilimleri 1974'den bugüne 7 adet ulusal İBM konulu araştırma yapmıştır. Bu araştırmalar İBM'lerin personel, hizmet ve maddi kaynaklarıyla ilgili önceki bilgileri güncelleme ve eczacılık uygulamalarının bu alanında yenilikleri ve yeniliklerin çeşitli yanlarını ortaya koymak amaçlı dizayn edilmiştir. Son yapılan kapsamlı araştırma 10 yıldan daha uzun bir süre önce yürütülmüştür. Bu araştırmanın amacı, Amerika ve Porto Riko'daki İBM'ler hakkındaki bilgileri güncellemek, bu araştırmadan elde edilen bilgileri 30 yıl içerisinde yapılan araştırma bilgileriyle karşılaştırmak ve İBM'lerin yeniliklerini, gelişme ve büyümesini gözlemlemektir.

Kısa Özet

Amaç: Eczacı çalıştıran Amerika ve Porto Riko'daki ilaç bilgi merkezleri (İBM) araştırıldı ve sonuçlar, geçen 30 yıl içerisinde hazırlanan benzer araştırmalarınkiyle karşılaştırıldı.

Metod: Ocak 2003'de, anket organize İBM (düzenli olarak sağlık personelinin gelen geniş

kapsamlı talepleri personelin yerleşimi, üyelik durumuna bakılmaksızın kabul eden bir merkez) olduğu düşünülen 151 kuruma gönderildi. Anket; üyelik, personel, hizmetler, kaynaklar, kalite güvencesi, eğitime katılım ve maddi kaynaklar gibi ana başlıkları içermektedir.

Bulgular: Kriterleri karşılayan 119 İBM'in (%79) 81'i anketi cevaplamıştır. Hastane ve medikal merkezler, eczacılık okul ve üniversiteleri en fazla katılım sağlayan kurumlar oldular. Son on yıl içerisinde kapanan İBM'lerin sayısı azalmıştır ve İBM eczacısı ve diğer personelin sayısı son 30 yılın en azı olarak bildirilmiştir. İlaç bilgilendirme eczacılarının geçmişe göre daha iyi eğitildiği görülmektedir ve daha yüksek bir yüzdede ileri düzey eğitim almışlardır. İBM'ler tarafından verilen hizmetler daha önceki bulgularla aynı kalmıştır sadece artık eczacılık öğrencileri ve eczacılık alanında yapılan kurs ve eğitim faaliyetlerine daha fazla katkıda bulunmaya başlamışlardır. Yararlı olduğu en çok belirtilen kaynak Micromedex Sağlık Serileri, bunu takip eden MEDLINE ve AHES İlaç Bilgisi olmuştur. Resmi kalite güvence programı olan İBM'lerin yüzdesinde önceki 10 yıla göre önemli bir değişiklik olmamıştır. Maddi kaynaklar ile ücretli hizmetleri aynı kalmıştır.

Sonuç: 1986'dan beri İBM'lerin sayısı sürekli olarak azalmıştır ve ilaç bilgilendirme eczacılarının sayısı 30 yılın en az düzeydedir. İBM servisleri kapsamlı olmaya devam etmiştir. Araştırılan İBM'lerin yalnızca yarısının kalite güvence programı bulunmaktadır.

Çalışma Metodu

Ocak 2003'de hazırlanan anket, düzenli bir ilaç Bilgi Merkezi=İBM (düzenli olarak sağlık personelinin gelen geniş kapsamlı talepleri; personelin yerleşimi, üyelik durumuna bakılmaksızın kabul eden bir merkez) olduğu düşünülen 151 kuruma gönderildi. Bu tanımlama önceki tüm araştırmamızda bir katılım kriteri olmuştur ve bundan dolayı verileri karşılaştırılması ve yeniliklerin farkedilmesini sağlamıştır. Adres listesi daha önceden basılmış olan rehberimizden derlenmiştir, 2002 Drug Topics Red Book İBM'ler listesi, ve son rehberimizin basımından sonra bizi açılışlarıyla ilgili olarak bilgilendiren İBM'lerin listesi. Buna ek olarak, araştırma terimlerinin "ilaç bilgi merkezi," "eczacılık," ve "eczacı" çeşitli kombinasyonları kullanılarak daha önce olmayan İBM'leri bulmak için bir internet araştırması yapılmıştır. Son olarak, ilaç Mevzuatı ve ASHP Haber Bağlantısı'nda veritabanımızı güncellememiz için eczacıları İBM'leri ile ilgili demografik bilgi vermek konusunda motive eden uyarılar basıldı. 2003 Martı ortasında başlangıçtaki postalara cevap vermeyen İBM'lere bir takip mektubu ve araştırmanın bir kopyası gönderildi. İkinci postayı da cevaplamayan İBM'lere yaklaşık 3 kez telefon edildi. Veri toplama Temmuz 2003'de bitirildi. Çalışma Long Island Üniversitesi tarafından kurumsal gözden geçirme olarak onaylandı.

Anket soruları 44 çoktan seçmeli ve boşluk doldurma sorusundan oluşuyordu ve 1992'de kullanılan araçlardan sonra şekillendirildi. Sorular İBM'lerin genel özellikleri ve İBM'lerin çalışanları, ilaç bilgilendirme taleplerinde cevaplamak için kullanılan kaynakları, sağlanan ilaç bilgi servislerinin kapsamı, İBM müşteri profili,

doktorların reçete uygulamalarında İBM'lerin etkisi, kalite güvence ölçütleri, eczacılık deneyimsel eğitimi ve alanına katılım programları, maddi kaynaklar ve sağlanan hizmetlerin maliyet etkinliği profilinin belgelenmesi hakkında bilgi almak amacıyla düzenlenmiştir. İlaç bilgilendirme alanında dışardan bir uzmanda araştırmayı teftiş etmiştir.

Belirlenen istatistikler Microsoft Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA) ile derlenmiş ve verilerin çoğunun analizinde özellikle önceki araştırmalarda yayınlanan veriler eksik olduğunda kullanılmıştır. Tablo bilgileri, üzerinde istatistik testler yapabilmek amacıyla yüzdelik şekilde sunulmuştur, yüzdeler ilişkili toplam n bilindiğinde frekanslara çevrilmiştir. Bu frekanslar sonrasında test etmek için analiz edilebilir ya da oranlara dönüştürülebilirdi. Kullanım veya ifadenin düşünülen zaman içinde değişmesi dolayısıyla bir grubun şüpheli olması durumlarında, bu grubun kayıtları sonraki analizden çıkartıldı. Buna ek olarak, gözlenen değişimlere yapılan bir kısım testlerin oran ya da frekansları tabolanmış verilerin m oranıyla karşılaştırılarak araştırma yapılan yıla göre oranlanmasına çevrilmiştir. Sonuçlar kare olarak raporlanmıştır.

İBM'lerde alınan aylık soru sayısı, hizmetler ve kalite güvencesiyle ilgili olarak değerlendirilen öğelere Kruskal-Wallis testi ve Jonckheere-Terpstra testine StatXact analitik programı kullanılarak uygulanmıştır.

Sonuçlar

Anket gönderilen 151 merkezden 119'u yanıtlamıştır ve toplam yanıt oranı %79 olarak bulunmuştur. Cevaplayan 119 kurumdan 16'sı (%13) bize İBM'lerinin olmadığını, 2'si (%2) sadece zehir kontrol merkezi olduğunu, ve 1'i (<%1) ilaç ve zehir danışma servisleri bir arada olduğu için ilaç bilgi hizmetlerinin özel soruları yanıtlamayacağını bildirdi. Kalan 100 İBM'den 81'i (%68) katılım kriterlerimizi karşılamaktaydı. Bu İBM'lerin bilgileri toplandı ve herhangi bir eğilimin fark edilebilmesi

için önceki araştırmalarımızla karşılaştırıldı. Katılım kriterlerini karşılamayan 11 İBM'in bilgi kaynakları konusundaki verileri, önceki araştırmalarla bu bilgilerin karşılaştırılmaması nedeniyle sadece bilgi kaynakları analizinde kullanılmıştır.

Hizmetlerin kullanılabilirliği: Kriterlerimizi karşılayan 81 İBM'in yerleşimi Kolombiya ve Porto Riko Bölgesi'nde 33 eyalete dağılmış bulunmaktadır. Yanıtlayanların 4'ü (%5) 24 saat hizmet verdiklerini belirtmişlerdir. 24 saat hizmet vermeyen 77 İBM'den otuz dokuz (%51)'u mesai saatleri dışında da hizmet sağladıklarını; Bunların 28'i (%72) bu olayın kurumdaki eczacılık departmanının personeli tarafından yapıldığını bildirmiştir.

İBM'in amacı: İBM'lerin birincil hedefini adlandırmak amacıyla sorulduğunda; katılımcı 80 kurumun 64'ü (%80) bunun bir hizmet vermek olduğunu belirtirken 33'ü (%41) eğitim ve 62'si (%8) araştırma cevabını vermiştir (katılımcıların birkaçı birden fazla birincil hedefleri olduğunu belirtmiştir.)

Bağlı olunan kurum: Bağlı olunan kurumlar Tablo 1'de listelenmiştir. Hastaneler, medikal merkezler, eczacılık okul ve üniversiteleri İBM'ler tarafından en çok bağlı olunduğu belirtilen kurumlar olarak gösterilmiştir. İBM'lerin %51'i

sadece tek kuruma bağlı olduğunu bildirmelerine rağmen, bir merkezin bağlı olduğu kurum ortalama $\pm S.S$ sayısı 2.1 ± 1.6 olarak bulunmuştur. Hastaneye bağlı 58 İBM'den elli ikisi (%90) 300 veya daha fazla yataklı olan kurumlar içerisinde bulunmaktadır.

Personel: Tablo 2'de gösterildiği gibi, 2003'de İBM'lerde 203'ü eczacı (tam zamanlı [>35 saat haftada] ve yarı zamanlı [<35 saat haftada] ikisi birlikte) olan toplam 312 kadrolu üye çalışmıştır. Ortalama olarak her merkezde 2.5 eczacı bulunmaktadır. Tam zamanlı eczacıların yarı zamanlı eczacılara oranı 1.7'ye 1'dir. On adet İBM (%12) tam zamanlı eczacısı bulunmadığını bildirmiştir. Yüz kırk dört ilaç bilgilendirme eczacısı (%71) bir doktor eczacı lisans derecesine sahip iken, 49'u (%24) en fazla lisans derecesine sahiptir. On sekiz eczacı (%9) yüksek lisans, işletme yüksek lisansı ve felsefe yüksek lisansı ve bunların kombinasyonları gibi lisans üstü derecelere sahiptir.

Yanıtlayan 80 kurumun yetmiş beşi (%94) en az 1 doktor eczacılarının kadrolu olarak var olduğunu bildirmişlerdir. 192 stajla ilgili kullanılabilir bilgiler veren eczacının, yüz otuz (%68) doktor eczacı lisans veya eczacılık

Tablo 1: İlaç Bilgi Merkezlerinin (İBM) Bağlı Olduğu Kurumlar
İBM'lerin sayısı (%)

Birleşmeler ^b	1974 (n = 61) ⁵	1976 (n = 74) ⁷	1980 (n = 96) ⁸	1986 (n = 127) ⁹	1992 (n = 117) ¹⁰	2003 (n = 79)
Hastane veya medikal merkezler	52 (85)	65 (88)	78 (81)	120 (94)	82 (70)	57 (72)
Eczacılık Fakülteleri	32 (52)	44 (59)	60 (63)	74 (58)	84 (72)	48 (61)
Tıp fakülteleri	17 (28)	18 (24)	20 (21)	46 (36)	47 (40)	17 (22) ^c
Sağlık sistemine bağlı fakülteler	...	...	...	19 (15)	20 (17)	15 (19)
Kütüphane	...	...	...	33 (26)	30 (26)	13 (16)
Hemşirelik okulları	16 (26)	11 (15)	13 (14)	30 (24)	29 (25)	11 (14)
Zehir Kontrol Merkezi	...	23 (31)	36 (38)	24 (19)	15 (13)	7 (9)
Dış hekimliği fakültesi	7 (11)	10 (14)	5 (5)	1 (<1)	1 (<1)	...
Diğer ^e	...	...	...	...	...	1 (1) ^e

a: En yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

b: Birden fazla kuruma bağlı olabilecek merkezler

c: 1992 değerinden önemli derecede farklı bir değer ($X^2 [1] = 8.01, p < 0.05$).

d: Bilgi toplanmadı

e: Sağlık eğitim merkezi çevreleri

Tablo 2: İlaç Bilgi Merkezlerinde Görev Alan Personel Kategorileri

Personel Kategorisi	Çalışan sayısı				
	1976 (n = 71) ⁷	1980 (n = 91) ⁸	1986 (n = 120) ⁹	1992 (n = 118) ¹⁰	2003 (n = 80)
Tam zamanlı eczacı	92	132	239	235	129
Yarı zamanlı eczacı	148	124	93	160	74
İntörn veya öğrenci	103	108	78	98	20 ^b
İhtisas dönemi	93	67	52	59 ^c	41 ^d
Sekreterlik ve yönetim kadrosu	81	66	60	78	44
Diğer ^e	... ^f	29	11	30	4

a :

Tam zamanlı ya da yarı zamanlı

b: Yazıcı öğrenciler dışında

c: 29 ilaç bilgisi ihtisas dönemi ve eşliğini kapsar

d: 36 ilaç bilgisi ihtisas dönemi ve eşliğini kapsar

e: Örneğin, hemşire, doktor, klinik koordinatör, klinik şef, ilaç bilgilendirme koordinatörü, kütüphane görevlisi ve tıp öğrencisi

f: Bilgi toplanmadı

lisans programı stajının bir parçası olarak ilaç bilgilendirme stajı yapmıştır. 60 eczacı (%31) eczacılık uygulama ihtisas dönemi içerisinde böyle bir eğitim almıştır. Buna ek olarak eczacıların 49'u (%26) bir ilaç bilgilendirme ihtisas dönemini, 4'ü (%2) ilaç bilgilendirme bir yüksek lisans derecesini ve 3'ü (%2) bir ilaç bilgilendirme bursunu tamamlamışlardır.

Hizmetler: Katılımcıların 71'i İBM personeli tarafından yapılan çeşitli hizmetler hakkında bilgi verdiler. İlaç bilgilendirme taleplerine ek olarak, en çok bildirilen hizmetler belirli aralıklarla yayın hazırlamak (%80), eczacılık ve tedavi bilimi komitesi aktivitelerine katılmak (%79), eğitim ve staj sağlamak (%79), İBM'le doğrudan bağlantılı olmayan yönetsel işleri yerine getirmek (%66), rutin sorgulamalar dışında literatür araştırması yapmak (%65), istenmeyen ilaç etkilerini raporlamak (%65), ilaç kullanımıyla ilgili araştırmaları yeniden gözden geçirmektir. Katılımcıların bu gibi çeşitli aktiviteler için harcadığı zamanın ortalama yüzdesi Tablo 3'de listelenmiştir.

On beş İBM özel sektöre özel ilaç bilgi hizmeti sağlamaktadır. Avukatlık büroları (%47) ve ilaç firmaları (%20) bu servislerin en büyük paydaşlarıdır. Diğer hizmetlerden bitkisel bilgi yardım hattı ve büyük bir süpermarket eczane

için bir online “eczacınıza sorunuz” hizmeti not edilmiştir.

Ortalama aylık soru sayısı ve soru tipleri Tablo 4 ve 5'de listelenmiştir. Cevaplayan 78 İBM'den yirmi ikisi (%28) soru sayısının geçen yıllara kıyasla arttığını, 36'sı (%46) aynı kaldığını ve 20'si (%26) azaldığını bildirmiştir. Ortalama olarak, ilaç bilgi taleplerinin %82'si telefon aracılığıyla alınmakta ve soruların %59'unu cevaplamak 30 dakika ya da daha kısa sürmektedir. İlaç bilgisi cevaplarının yüzde yemişi sadece sözlü olarak, %20'si sözlü olarak ve yazılı bir kontrol ile birlikte ve %10'u sadece yazılı olarak sağlanmaktadır. Mantıklı cevaplama(bilgi ve deneyimden kazanılan bilginin entegrasyonu ile sentezlenen cevaplar olarak tanımlanmış) gerektiren soruların ortalama $\pm$ S.S yüzdesi 44 ± 23 'tür. En sık ilaç bilgisi talep eden kişiler eczacılar, doktorlar ve hemşirelerdir.

Yetmiş yedi İBM veri girişi için kullanılan sistemler, bunların saklanması ve yeniden düzenlenmesiyle ilgili soruları yanıtlamıştır. Bunlardan, 29'u (%38) yalnızca bilgisayara dayalı veritabanı, 25'i (%32) sadece kağıda dayalı sistem ve 23'ü (%30) her ikisini birden kullanmaktadır. Bilgisayara dayalı veritabanı

Tablo 3: İlaç Bilgi Merkezi (İBM) Aktivitelerinde Harcanan Zaman Yüzdesi

Aktivite	Ortalama zaman (%)			
	1980 (n = 78) ⁸	1986 (n = 121) ⁹	1992 (n = 115) ¹⁰	2003 (n = 68)
İlaç bilgisi talebi cevaplama	57.0	37.2	30.2	34.7
Eczacılık ve tedavi bilimi	...	12.9	11.2	13.8
komitelerinde yer alma	...	7.6	9.2	13.4
Eğitim yapma, staj sağlama	11.0	7.5	5.3	5.7
Yayın oluşturma	...	1.8	6.0	5.5
Beklenmeyen ilaç etkisi raporlama	...	6.3	5.7	4.9
Yönetimsel görevler (İBM'le ilgili olmayan)	...	4.7	5.8	4.4
İlaç kullanımı yazılarını yönlendirmek	12.0	6.7	4.8	4.4
Literatür araştırmalarını yönetmek	9.0	5.7	3.6	3.6
Seminerler vermek ve sunumlar hazırlamak	...	...	2.0	1.9
Servis içi eğitimi yönetmek	...	1.8	2.0	1.2
Hastanın tedavisini gözden geçirmek	...	...	0.6	1.1
Bültenler için makale gözden geçirmek	...	0.7	1.0	1.0
Hasta danışmanlığı yapmak	4.0	2.0	0.6	0.9
Derleme makale hazırlamak	3.0	0.7	1.0	0.8
Dergiler için köşe yazısı hazırlamak	2.0	0.7	4.5	0.6
Özetleme hizmeti sağlama	...	0.3	0.2	0.2
Giriş veya çıkış görüşmelerini yönetmek	2.0	3.1	2.0	2.5
Diğer ^c				

a: Yuvarlamadan dolayı yüzdelerin toplamı 100 çıkmayabilir.

b: Bilgi toplanmadı

c: Örneğin, ilaç eksikliği giderilmesi için planlama, kurumsal denetleme kuruluna katılım, veritabanı yönetimi, tedavi yanlışlıkları bildirimi, inceleyerek ilaç hazırlama, kadro geliştirme ve şubeye ait kalite güvencesi.

110

kullanan 52 İBM'in, 37'si (%71) firma içinde kendi sistemlerini geliştirirken, 15'i (%29) ticari olarak piyasada bulunan ve satılan ürünleri kullanmaktadır.

77 katılımcıdan elli ikisi (%68), ilaç tedavisiyle ilgili İBM'den sağlanan bilgilerin sonucunda, doktorların hastanın tedavisinde değişiklikler yapması düşüncesi üzerine etkisi hakkındaki soruları cevaplamıştır. Bunların 18'i (%23) objektif olarak bu etkiyi öncelikle talep eden kişiyi takibe alarak ölçmüştür.

Tablo 4: İlaç Bilgi Merkezleri (İBM) Tarafından Alınan Ortalama Aylık Sayısı

Soru sayısı	İBM'lerin sayısı (%) ^a						
	1973 (n = 51) ⁴	1974 (n = 56) ⁵	1976 (n = 68) ⁷	1980 (n = 83) ⁸	1986 (n = 112) ⁹	1992 (n = 108) ¹⁰	2003 (n = 78)
≤50	13 (25)	12 (21)	9 (13)	20 (24)	21 (19)	17 (16)	11 (14)
51-100	20 (39)	19 (34)	18 (26)	10 (12)	24 (21)	25 (23)	17 (22)
101-150	5 (10)	7 (13)	13 (19)	14 (17)	20 (18)	16 (15)	16 (21)
151-200	2 (4)	5 (9)	7 (10)	13 (16)	13 (12)	12 (11)	12 (15)
>200	11 (22)	13 (23)	21 (31)	26 (31)	34 (30)	38 (35)	22 (28)

a : En yakın tam sayı değerine yuvarlanmıştır.

meslek içi sürekli eğitim dergisi

Tablo 5: İlaç Bilgi Merkezleri (İBM) Tarafından Alınan İlaç Bilgisi Taleplerinin Çeşitleri

Bilgi Talebi Kategorisi	Tüm Taleplerin Ortalaması (%) ^a				
	1976 (n = 55) ⁷	1980 (n = 75) ⁸	1986 (n = 115) ⁹	1992 (n = 105) ¹⁰	2003 (n = 60)
Tedavi bilgisi ^b	16.3	18.0	16.1	18.3	17.0
Beklenmeyen ilaç etkisi ve yan etkiler	16.0	16.3	16.6	16.7	16.2
Yabancı ürün veya ABD ürünlerinin tanımlanması	14.0	16.3	15.2	15.6	14.3
Dozaj	15.8	10.6	10.8	11.5	10.1
Etkileşim	4.0	5.5	7.4	6.0	9.1
Uygunluk	7.6	8.3	7.6	7.8	6.1
Tamamlayıcı ve alternatif tedavi	...	...	...	...	5.3
Farmasötik geçimlilik	6.0	6.0	...	5.4	4.2
Farmakokinetik ^d	2.2	3.4	8.7	5.3	4.0
Toksosite	8.0	5.6	4.6	2.7	1.9
Kontrendikasyon	2.4	3.1	1.7	1.4	1.8
Diğer ^e	7.8	6.9	10.1	10.1	9.4

a: Yuvarlamadan dolayı yüzdelerin toplamı 100 çıkmayabilir.

b: Terapötik kullanım ve geçimlilik bilgileri, terapötik geçimlilik bilgilerinin toplanmadığı 1986 yılı haricinde her yılı kapsamaktadır.

c: Bilgi toplanmadı.

d: Metabolizma, terapötik ilaç seviyesi denetimi ve hesaplamaları kapsar.

e: Örneğin, ilaç kullanımıyla ilgili derlemeler veya ilaç kullanımı değerlendirmesi, farmakoekonomi, hukuk, genel ürün bilgisi, madde bağımlılığı, bileşim, gebelik ve emzirme, belge düzenlenmesi ve farmakoloji.

Bilgi kaynakları: Katılımcılara ilaç bilgisi cevaplarırken kullanılan en yararlı 5 kaynağın listesi soruldu. Talepler, American Society of Health-System Pharmacists'in (ASHP) çıkardığı hasta-ya özel ilaç bilgisi notlarında gösterilen gruplama sisteminden sonra dizayn edilmiş 15 gruba ayrılmıştır. Her grupta en çok kullanıldığı bildirilen 5 kaynak Tablo 7'de özetlenmiştir. Micro-medex Sağlık Serisi 15 kategorinin 14'ünde (%93) diğer tüm kaynaklardan fazla olarak, soru cevaplama yararlı bir kaynak olduğu belirtilmiştir. Diğer sık bildirilen kaynakların içinde ise MEDLINE ve AHFS İlaç Bilgi Sistemi yer almaktadır.

Eğitim: Yetmiş altı katılımcı staja katılıyor olduklarını belirtmiştir. Yetmiş iki (%95) İBM doktora programı için yazmanlık yapmış ve 2'si (%3) ayrıca lisans stajında yer almıştır. Staj yeri olarak hizmet veren merkezler için verilen herhangi bir zamandaki öğrenci sayısı ortalama $\pm$ S.S. değeri 2.2 ± 1.7 'dir. Genel olarak öğrencilerin İBM'deki çalışmalara yardımı;

cevaplayanların 32'si (%44) tarafından orta dereceli, 29'u tarafından (%40) önemli ve 11'i (%15) tarafından az olarak bildirilmiştir (yüzdeler yuvarlamadan dolayı toplam 100 etmemektedir). Dört (%5) İBM ilaç bilgisi birliği yapmıştır.

Genel olarak, 63 (%83) İBM ihtisas dönemi programının bazı modellerini eğitim alanında kullanmıştır. Bunların; 50'si (%79) ASHP tarafından akredite edilen ihtisas dönemi programlarını, 6'sı (%10) ASHP tarafından akredite edilmeyen ihtisas dönemi programlarını ve 7'si (%11) ASHP tarafından akredite edilen ve ASHP tarafından akredite edilmeyen ihtisas dönemi programlarını birlikte kullandıklarını belirtmiştir. Spesifik olarak, 54 (%86) İBM ASHP tarafından akredite edilen eczacılık pratiği ihtisas dönemi için, 2 (%3) İBM ASHP tarafından akredite edilmeyen eczacılık pratiği ihtisas dönemi için, 19 (%30) İBM ASHP tarafından akredite edilen ilaç bilgilendirme ihtisas dönemi için ve 11 (%17)

İBM ASHP tarafından akredite edilmeyen ilaç bilgilendirme ihtisas dönemi için eğitim yeri olarak kullanılmıştır. Stajda yer almaya ek olarak, 77 cevaplayanın 49'u (%64) öğretici ilaç bilgilendirme eğitiminde de yer aldıklarını belirtmiştir.

Kalite güvence: Cevaplayan 78 İBM'in 40'ı (%51) resmi bir kalite güvence programına sahip olduğunu ve 14'ü (%18) halen oluşturulmakta olduğunu bildirmişlerdir. Kalite güvence programıyla değerlendirilen özel hizmetler ve notlar Tablo 8'de listelenmiştir. İlaç bilgisi danışmanlığı kalite güvence açısından bildirilmiş en sık değerlendirilen hizmettir. Bu danışmanlıklarda kaliteyi belirleyen kriterler; doğruluk (%100), bütünlük (%98), kullanılan referansların belgelenmesi (%90), zamanlama (%81), açıklık (%76), objektiflik (%38), hasta bakımındaki etkisi (%19)'dir. Bir kişi tarafından yönetilen kendi dahil olduğu bir gözden geçirme yapılması ilaç bilgisi danışmanlığını yargılamak için en sık kullanılan metoddur (%70), bunu izleyen metod talep yapan kişiden ger bildirim alma (%36) ve komite tarafından yapılan bir iç göz geçirme yönetimi (%21)'dir. Bazı İBM'ler birden çok kalite güvence programı kullanmaktadır.

Finansman: Cevaplayanların yetmiş üçü servislerinin finansmanı hakkında bilgi verdi. Hastaneler ile medikal merkezler (%73) ve

yüksekokullar ile üniversiteler (%37) en fazla finansman kaynağı olarak belirtilen kurumlardır. Diğerleri ise; paralı servis aktiviteleri (%19), federal ve devlet yardımı (%5), ilaç şirketleri (%4), kuruluşlardan ve devletten bağımsız yapılan bağışlardan (%1). Hepsinin içinde 22(%30) İBM birden çok kaynakla finanse edilmektedir.

Paralı hizmetlerden kazanılan yıllık bütçenin belli bir yüzdesinden kazandığını belirten 14 İBM'in, 7'si (%50) bu yüzdenin %1-20 arasında, 3'ü (%21) %21-40 arasında, 1'i (%7) %41-60 arasında ve 1'i (%7) %100 olması gerektiğini belirtmiştir. Cevaplayanların ikisi (%14) belli bir yüzde vermemişlerdir. Paralı hizmet gelirlerinin 12 cevaplayan tarafından belirtilen en genel kaynakları; hastane eczacıları (%67), literatür araştırma (%58), mümessillik ve uzman şahitliği (%42), ilaç şirketleri (%42), eczacılık hakları yönetimi şirketleridir.

78 İBM'in dokuzu (%12) sağladıkları hizmetlerin ücrete göre etkinliklerini raporlamışlardır. Ücrete göre etkinlik; formülün gözden geçirilmesi (%78), doktor reçetesine olan etki (%78), reçetelemede olabilecek sorunları önleme (%67), potansiyel yan etkilere erken müdahale (%44), diğer sağlık çalışanlarına zaman kazandırma (%44), hasta bakımındaki gelişmeler (%22) ve hasta uyuncunu arttırmaya (%11) dayanmaktadır.

Tablo 6: İlaç Bilgi Merkezlerinden Bilgi İsteyen Kişilerin Kategorileri

Danışanların Kategorisi	Tüm Danışmanlığın Ortalaması (%)			
	1980 (n = 85) ⁸	1986 (n = 120) ⁹	1992 (n = 112) ¹⁰	2003 (n = 77)
Eczacı ^a	43.1	34.0	38.8	40.6
Doktor	27.9	34.3	30.0	24.4
Hemşire	15.2	15.7	10.6	15.0
Halk ve tüketici	... ^b	8.3	10.4	12.9
Diğer sağlık personeli	3.9	5.3	5.6	5.2
Öğrenci	2.4	...	...	...
Doktor asistanı	0.6	...	...	...
Diğer	6.9	1.6	2.1	1.9

a: Hastane eczacısı veya serbest eczacı

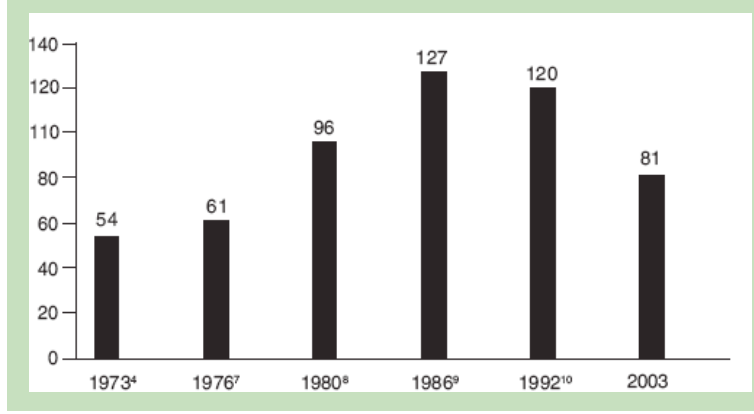
b: Bilgi toplanmadı.

c: Örneğin, belirtilmemiş sağlık personeli, mümessiller, depolar, emniyet güçleri, eczacılık öğrencileri, teknisyenler, farmasötik endüstrisi çalışanları, kütüphane çalışanları, ve eczacılık dışındaki fakülteler

Tartışma

İBM'lerin sayısı son 30 yıl içerisinde dalgalanmaktadır (Şekil 1). 1986'da en üst noktaya ulaştıktan sonra, kriterlerimizi karşılayan İBM'lerin sayısı durmaksızın azalmıştır. 30 yıldan geriye doğru baktığımızda, 54 İBM'in sadece 21'i ilk araştırmadan 2003'e varlığını sürdürmektedir. Ancak, İBM'lerin isimlerini ya da adreslerini değiştirmeleri veya birleşme yapmış olmaları nedeniyle, hala varlığını sürdüren İBM'lerin sayısı gösterilenden fazla olabilir.

Şekil 1: Belirli kriterlerimizi karşılayan anketle belirlenen ilaç bilgi merkezlerinin (İBM) sayısı, 1973-2003 İBM Sayısı



Anketin Yapıldığı Yıl

İBM'ler tarafından raporlanmış en sık görülen birleşmeler hastaneler ve medikal merkezlerle olmaya devam etti. Eczacılık okulları da en sık görülen ikinci birleşme kurumu olarak kalmıştır (Tablo 1). Araştırmalar 1980'den sonra zehir kontrol merkezleriyle yapılan İBM birleşmelerinin sayısında sürekli bir düşüş gözlenmiştir. 1992'den beri, hemşirelik okullarıyla ve kütüphanelerle yapılan birleşmeler daha az sayıda olmuştur ve tıp fakülteleriyle yapılan birleşmelerde önemli bir düşüş gözlenmiştir ($\chi^2 [1] = 8.01, p < 0.05$). Dahası, her İBM'in yaptığı birleşme sayılarının ortalamasında da bir düşüş görülmektedir (2003'te 2.1'e karşılık 1992'de 2.6). Önceki raporlarla bağlantılı olarak, çoğu hastane içerisinde olan İBM'ler 300 veya daha fazla yatak kapasitesine sahip

kurumların içerisinde yer almaktadır. 24 saat hizmet sunan İBM'lerin yüzdesi 1992'de %10 iken 2003 yılında %5'e inmiştir.

İBM'de çalışan personel (eczacı ve destekleyici personel) sayısı 2003'te bugüne kadar yapılan tüm araştırmalardan daha azdır (Tablo 2). Bu İBM'lerin sayısındaki azalmanın etkisi olarak düşünülebilir. Ortalama olarak bir İBM'e düşen personel sayısı en düşük değerindedir. Benzer bir şekilde, tam zamanlı ve yarı zamanlı çalışan ilaç bilgilendirme eczacıları sayısı (203)

ve İBM başına düşen ortalama eczacı sayısının (2003 yılında 3.3 iken 2003'te 2.5) daha önceki araştırmalara göre azaldığı bildirilmiştir. 1986'dan beri, kadrosunda tam zamanlı eczacısı olmayan İBM'lerin yüzdesinde 3 kat artış olmuştur (1986'da %4 iken, 1992'de %8 ve 2003'te %12).

Kriterlerimizi karşılayan İBM'lerin ve bu merkezlerde çalışan eczacıların sayısındaki sayısındaki genel azalış, ASHP'nin 2001'de yayınladığı ulusal hastane düzenlemelerinde eczacılık uygulamalarında (ayrıca İBM'lerdeki ve ilaç bilgilendirme taleplerine hizmet eden kadro pozisyonlarında da azalma olduğu bildirilmiştir.) da belirtilen bulgularla uyumludur. Bu raporla önerildiği gibi, eczacıların

Tablo 7: İlaç Bilgi Merkezleri (İBM) Tarafından Yararlı Olduğu Düşünülen Kaynakların En Sık Bildirilen Beş Adedi

İlaç Bilgisi Talebi ve Kaynakları Sınıflandırması	No. (%) İBM ^a
İlaç Yan Etkileri (n = 75)	
Micromedex Healthcare Series	68 (91)
AHFS Drug Information ^b	43 (57)
Product package insert	36 (48)
Meyler's Side Effects of Drugs	35 (47)
MEDLINE	35 (47)
Geçirilebilirlik ve stabilite (n = 78)	
Handbook on Injectable Drugs ^b	77 (99)
King Guide to Parenteral Admixtures ^b	54 (69)
Micromedex Healthcare Series	40 (51)
AHFS Drug Information	15 (19)
International Pharmaceutical Abstracts	15 (19)
Bütünüleyici ve alternatif tedavi (n = 77)	
Natural Medicines Comprehensive Database ^b	64 (83)
The Review of Natural Products ^b	50 (65)
The Complete German Commission E Monographs	25 (32)
Micromedex Healthcare Series	22 (29)
PDR for Herbal Medicines	22 (29)
Internet sites ^c	22 (29)
Bileşim ve formülasyon (n = 73)	
Micromedex Healthcare Series	30 (41)
Trissel's Stability of Compounded Formulations	24 (33)
Remington: The Science and Practice of Pharmacy	21 (29)
MEDLINE	19 (26)
International Pharmaceutical Abstracts	18 (25)
Dosage and administration (n = 78)	
Micromedex Healthcare Series	68 (87)
AHFS Drug Information ^b	58 (74)
Drug Facts and Comparisons ^b	56 (72)
Product package insert	33 (42)
Lexi-Comp's Drug Information Handbook ^b	22 (28)
İlaç etkileşimleri (n = 78)	
Micromedex Healthcare Series	63 (81)
Hansten & Horn's Drug Interactions Analysis and Management	57 (73)
Drug Interaction Facts ^b	52 (67)
Evaluations of Drug Interactions	20 (26)
Drug Facts and Comparisons	16 (21)
Araştırma ve geliştirmedeki ilaçlar (n = 68)	
MEDLINE	28 (41)
Food and Drug Administration Web site (www.fda.gov)	19 (28)
Micromedex Healthcare Series	16 (24)
Unspecified Web sites	16 (24)
FDC Reports ("The Pink Sheet") ^b	14 (21)
Yabancı madde tanımlama ve ABD eşdeğeri (n = 76)	
Martindale: The Complete Drug Reference ^d	73 (96)
Index Nominum: International Drug Directory	36 (47)
Micromedex Healthcare Series	35 (46)
Unspecified Web sites	24 (32)
European Drug Index	17 (22)

İlaç Bilgisi Talebi ve Kaynakları Sınıflandırması	No. (%) IBM a
Ürünün tanımlanması (baskı,vb.) (n = 78)	
Micromedex Healthcare Series	78 (100)
Ident-a-Drug ^b	35 (45)
Drug Facts and Comparisons ^b	17 (22)
Physicians' Desk Reference	16 (21)
Lexi-DrugID	14 (18)
İlacın araştırılan kullanımları (n = 67)	
Micromedex Healthcare Series	41 (61)
MEDLINE	40 (60)
AHFS Drug Information	18 (27)
Food and Drug Administration Web site (www.fda.gov)	7 (10)
Centerwatch: Clinical Trials Listing Service (www.centerwatch.com)	6 (9)
Drug Facts and Comparisons	6 (9)
USP DI Volume 1: Drug Information for the Healthcare Professional	6 (9)
Belirtilmemiş Web Adresleri	6 (9)
Farmakoekonomi (n = 45)	
MEDLINE	24 (53)
Drug Topics Red Book	9 (20)
International Pharmaceutical Abstracts	8 (18)
Pharmacoeconomics	6 (13)
Iowa Drug Information Service	5 (11)
Farmakokinetik (n = 72)	
Micromedex Healthcare Series	41 (57)
Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring	39 (54)
Basic Clinical Pharmacokinetics	29 (40)
AHFS Drug Information	23 (32)
Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications	11 (15)
Product package insert	11 (15)
Gebelik ve emzirme (n = 77)	
Drugs in Pregnancy and Lactation	75 (97)
Micromedex Healthcare Series	41 (53)
Medications and Mother's Milk: A Manual of Lactational Pharmacology	20 (26)
Product package insert	17 (22)
MFDI INF	15 (19)
Tedavi Bilirni (n = 77)	
Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach	71 (92)
Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs	58 (75)
Harrison's Principles of Internal Medicine ^b	31 (40)
MEDLINE	21 (27)
Micromedex Healthcare Series	20 (26)
Toksikoloji (n = 66)	
Micromedex Healthcare Series	53 (80)
Goldfrank's Toxicologic Emergencies	18 (27)
Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning	14 (21)
Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons	12 (18)
Lexi-Comp's Poisoning and Toxicology Handbook ^b	11 (17)

a: Kriterlerimizi karşılamayan 11 IBM' de kapsar.

b: Yazılı hali belirtilmiş ama elektronik hali de mevcut.

c: Örneğin, www.gnc.com, www.consumerlab.com, www.herbs.org, www.nccam.nih.gov, www.supplementwatch.com ve belirtilmemiş web adresleri

Not: Kaynak isimleri bulunabilirliğin sağlanması amacıyla çevrilmemiştir.



iş sorumluluğundaki daha büyük entegrasyonlar olması bu düşüşü neden olarak gösterilebilir. Eczacıların daha iyi eğitilmesinden kaynaklanan özgüvenin artması da sebeplerden biri olabilir. Kapsamlı ilaç bilgilendirme veri tabanları, kitaplar ve internet kullanımının artması sağlık çalışanları ve halk için, İBM'le bağlantı kurmadan ilaç bilgisine ulaşmayı daha kolay, daha çabuk ve daha rahat bir şekilde elde edilebilir hale getirmiştir. Üyelik sistemiyle ulaşılabilir hale gelmiş formüller monogaflarının hazırlanması bu işlevin yerine getirilmesinde İBM'lere olan güveni azaltmış olabilir. Yükümlülük ve fiyat-içerik konularından dolayı İBM modeli değişiyor olabilir. Kuruluşlar kurum içi arama servislerini kısıtlamaya ve dahası kriterlerimizi karşılayan İBM sayısını azaltmayı göz önünde tutmaya karar vermişlerdir.

Önceki yıllardaki gibi, 2003 yılında da yüksek okullar ve üniversiteler (2003'te %37, 1992'de %35 ve 1986'da %32) en geniş ikinci finansman grubu olarak sabit kalırken hastaneler ve medikal merkezler (2003'te %73, 1992'de %82 ve 1986'da %88) İBM'lerin en genel finansman kaynağı olmaya devam etmiştir. Ancak yüksekokullar ve üniversitelerden alınan para yüzdelerinin aksine, hastaneler ve medikal merkezlerden sağlanan finansman yüzdesi

1986'dan bu yana önemli derecede azalmıştır ($X^2 [2] = 6.87, p < 0.05$). Düşüncemize göre, bu bulgular sağlık bakım sisteminin yüzleştiği ekonomik baskılarla ilişkilidir. Bütçeyle ilgili kesintiler bu nedenle İBM'lerin ve onları yöneten ilaç bilgilendirme eczacılarının sayısındaki azalmanın diğer bir sebebi olarak gösterilebilir.

Paralı hizmet faaliyetlerinin 1992'de olduğu gibi artacağı beklenebilirdi ama, bütçesinin bir yüzdesini Paralı hizmet faaliyetlerinden sağlayan katılımcıların sayısı aslında azalmıştır (1992'de %26 iken 2003'te %19). Bulgularımız 1999'da yapılan İBM'lerin %22'sinin Paralı hizmet faaliyetlerini sürdürdüğü bulan bir araştırmayla da uyumludur. Paralı hizmet faaliyetlerinin azalmasına ek olarak, katılımcılar herhangi gelir sağlamaya yönelik aktiviteler için yapılan takip ve planların sayısının da az olduğunu işaret etmişlerdir. Bu da gelir getiren danışmanlık hizmetlerini talep etmek için gerekli olan pahalı kaynakların, iş gücü sınırlamaları ve bütçe kısıtlamaları ile önlenmesine dayandırılabilir.

Hizmetlerinin hastanın ilaç tedavisinde sıklıkla değişiklikler yaptırdığına inanan katılımcıların sayısında önemli bir fark olmamasına rağmen (1986'da %65, 1992'de %76 ve 2003'te %68) ($X^2 [2] = 3.40, p < 0.05$), bunu doğrulamak için objektif değerler kullanana İBM'lerin yüzdesinde kayda değer bir düşüş vardır (1986'da %31, 1992'de %35 ve 2003'te %23). Dahası, sadece dokuz İBM servislerinin maliyet etkinliğini belgelemiştir. Sağlanan hizmetlerin savunmayı vurgulayan bir sağlık bakım sistemi çağında, bu yüzdelerin önceki yıllara göre artmadığını görmek bizi şaşırtmıştır. Hizmetlerin ücretlerini haklı çıkarma eksikliği İBM'lerin sayısındaki azalmaya yardım etmiş olabilir. Fakat İBM'lerin değerini kanıtlayan başka yollar da olabilir ve belki de ilaç bilgilendirme eczacılarının yaptığı maliyet etkinliği göstermesi zor olan klinik ve eğitim faaliyetlerine bağlanmaktadır.

İBM'lerde çalışan eczacı sayısında azalma görülürken, eczacıların eğitim seviyelerinde

yükselme görülmektedir. Doktor derecesine sahip ilaç bilgilendirme eczacılarının yüzdesi oldukça artmıştır (1986'da ve 1992'de %42 iken 2003'te %71). Bu sonuçlar, tüm eczacılık okullarında doktor eczacılık programının girişi seviyesinin artırılmasıyla da bağdaşmaktadır. Bundan başka, 2003 yılında büyük bir yüzde doktor eczacılık veya eczacılık lisans programının bir parçası olarak özel ilaç bilgilendirme stajı yaptıklarını bildirmişlerdir (1992'de %54 iken 2003'te %68). İlaç bilgilendirme ihtisas dönemi programını, bursunu ya da master programını tamamlayanların sayısı ayrıca yükselmiştir (1992'de %11 iken 2003'te %29). Aslında değişim daha fazla olabilirdi çünkü 1992'deki araştırmanın tersine ilaç bilgilendirme yerlerini ve ortaklarını verilerden çıkardık. Bu şekilde iyileştirilen eğitim daha verimli ilaç bilgisi vermeye ve geniş kadroya olan ihtiyacı azaltan birkaç faktörden biri olabilir.

İBM kadrosunun görünen şekilde küçültülmesine rağmen, İBM personelinin ilaç bilgilendirme dışında çeşitli farmasötik hizmetlere katkıda bulunması 1992'deki bulgularla uyumlu olmaya devam etmiştir. 1992'de en yüksek seviyesine ulaşmış ve daha sonra azalan özetleme hizmetinde harcanan zaman ve eğitim ve stajda harcanan gözle görülür bir şekilde artan zamanın dışında bu aktivitelerde harcanan zaman yüzdesi sabit kalmıştır (Tablo 3). Bununla beraber, özetleme hizmeti sağlayan İBM'lerin yüzdesi değişmeden kalmıştır (1992'de ve 2003'de %8). Hukuk firmaları ve farmasötik üreticiler gibi özel şirketlere sağlanan özellikli hizmetlerin sayısında önemli bir azalma olmuştur (1992'de %32 iken 2003'de %19) ($X^2 [1] = 6.04, p < 0.05$). Bu servislerin tedarikindeki azalma, internetten ve diğer elektronik ilaç bilgi kaynaklarından bu müşterilerin ilaç bilgisine ulaşabilmelerinin artması ile ilişkilidir.

Geçen 30 yıl içerisinde, İBM'ler tarafından alınan soru sayısında önemli bir artma olmuştur (Jonckheere-Terpstra istatistiği $[556] = 2.483, p=0.01$) (Tablo 4). Toksisite ile ilgili soruların

1976'dan sonar giderek azalmasına rağmen, İBM'ler tarafından alınan soru tipleri genelde aynı kalmıştır. Bu zehir kontrol merkeziyle birleşen İBM'lerin yüzdesindeki azalmayla, dava açılma kaygısı ve sağlık personeliyle halkın İBM ve zehir kontrol merkezlerinin ayrı işlevleri olması bilincinin artmasıyla bağdaştırılabilir. İlaç bilgisi isteyen kişilerin çeşitlerinde belli bir değişiklik olmamıştır (Tablo 6); büyük bir çoğunluğu eczacı, doktor, ve hemşireler olan sağlık personeli olmaya devam etmektedir. Ankete yanıt verenlere göre ayırt edici cevap gerektiren ilaç bilgilendirme sorularının ortalama yüzdesi (%44) geçmiş yıllardaki yüzdelere benzerdir (1976'da %38, 1986'da %46 ve 1992'de %52).

Son on yıl içerisinde, İBM'ler tarafından sağlanan ilaç bilgisi danışmanlığı kalitesini değerlendiren çalışmalarda cevapların doğruluğunda tutarsızlık bulunmuştur. Kalite güvence programlarına göre bir aramanın değerlendirilmesine rağmen, resmi bir kalite güvence programı olduğunu bildiren İBM'lerin yüzdesinde (1992'de %60 iken 2003'te %51) ($X^2 [1] = 1.75, p < 0.05$) son on yıl içerisinde 1986'dan 1992'ye (%44) kadar olan zamanda olduğu gibi önemli bir değişiklik olmamıştır. Belki de bunun yerine İBM'ler kaliteyi artırma çalışmaları yönünde harekete geçmişlerdir (sorgulama yapmadığımız konu). Resmi bir kalite güvence programı olan İBM'ler için, 1986'dan beri genel olarak hizmetlerin ve kalite güvence maddelerinde anlamlı değişiklikler vardır





($\chi^2 [2] = 12.62$, $p = 0.0018$) (Tablo 8). 1992'den beri, personel nitelikleri ve servis saatleri uygunluğu üzerinde değerlendirme yapan İBM'lerin sayısında belirgin bir düşüş gözlenmiştir.

1976, 1980, 1986 ve 1992'de yaptığımız araştırmalar herhangi bir ihtisas dönemi programına katılan İBM'lerin yüzdesinin nispeten sabit olduğunu göstermiştir (%54 ile %66 arası değişmekte). Ancak, 2003'te herhangi bir çeşit ihtisas dönemi programına katılan İBM'lerin yüzdesinde önemli bir yükselme olmuştur (%83) ($\chi^2 [1] = 33.64$, $p < 0.05$ önceki yılların toplanmış analizleri ile 2003'ün karşılaştırılması). Bu ASHP'nin kabul ettiği ihtisas dönemi programlarının sayılarının son 10 yıl içerisindeki artışından dolayı olabilir. İBM'lere artan katılım, 1996'da ASHP tarafından kurulan İhtisas Dönemi Eğitim Sistemi modelinin bir sonucu olabilir. Bu eğitim sistemi modeli eczacılık stajı ihtisas dönemi yeterliliği için gerekli olan dört ana konudan biri olarak, ilaç bilgisi ve ilaçla ilgili devlet politikası gelişimini içermektedir. Doktora programının (1992'de %59 iken 2003'te %95) ve eczacılık lisans programının bir parçası olarak (1992'de %73 iken 2003'te %3) staj için kullanılan İBM'lerin sayısının artması, eczacılık okulları tarafından doktora programına giriş seviyesine çevrilmesi nedeniyle beklenmekteydi. Bu yüzden eğitime ve staja harcanan zamandaki artışın gittikçe artması (Tablo 3) ve ilk amacı eğitim olan İBM'lerin %41'lik yüzde de olması şaşırtıcı değildi.

Önceki tüm araştırmalarımızda olduğu gibi, yeri ve bağlantısına bakmaksızın tüm sağlık personelinin çeşitli sorular alan tüm organize merkezleri araştırmaya dahil ettik. Böyle yaparak, hizmetlerini yeni mezun olmuş eczacılarla sınırlayan bağlantılı bir kurumun içinde yer alan İBM'leri araştırmanın dışında tuttuk. Bu seçim kriterleri önceki araştırmalarla karşılaştırma yapılabilmesi için gerekliydi. Son araştırmamızda farkedilen İBM'lerin sayılarındaki azalmanın, daha önceden kriterlerimizi karşılayan ama hizmetlerinin faaliyet

Tablo 8: Resmi Bir Programa Sahip İlaç Bilgi Merkezleri (İBM) Tarafından Kalite Güvence Değerlendirmesinde Kullanılan Hizmet ve Maddeler

Değerlendirilen hizmet ya da maddeler	İBM'lerin sayısı (%)		
	1986 (n = 57) ⁹	1992 (n = 71) ¹⁰	2003 (n = 40)
İlaç bilgisi danışmanlığı	49 (86)	65 (92)	34 (85)
Beklenmeyen ilaç etkisi bildirimi	20 (35)	42 (59)	20 (50)
Bülten çıkarma	29 (51)	27 (38)	16 (40)
İlaç kullanımı derlemeleri	23 (40)	27 (38)	16 (40)
Formül kontrolü	20 (35)	21 (30)	16 (40)
İlaç değerlendirme	26 (46)	26 (37)	15 (38)
Kaynaklar	16 (28)	12 (17)	7 (18)
Personel özellikleri	25 (44)	12 (17)	2 (5) ^b
Servisin kullanılabilirliği	17 (30)	24 (34)	2 (5) ^c
Hizmetler	12 (21)	6 (8)	1 (3)
Diğer ^d	... ^e	3 (4)	2 (5)

a: En yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

b: 1992 değerinden önemli derecede farklı bir değer ($X^2 [1] = 4.03, p < 0.05$).

c: 1992 değerinden önemli derecede farklı bir değer ($X^2 [1] = 14.75, p < 0.05$).

d: Örneğin, araştırma, genel tüketici tatmini, ilaç toplama ve telefonla verilen servisler

e: Bilgi toplanmadı.

alanlarını yeniden tanımlayan İBM'lerin araştırma dışında bırakılmasından kaynaklanabilir. Fark edilen herhangi bir yenilik ve bu sonuçlardan çıkan kararlar kriterlerimizi karşılayan İBM'ler ile sınırlandırılmıştır. Amaçlardan biri önceki verilerle karşılaştırma yapmak olduğu için, daha önceki araştırmalarda ki tanım tarzlarıyla uyumlu ifadeler kullanılması için her türlü çaba gösterilmiştir. Bu kısmi bir sınırlamadır, çünkü sorularda yapılan bazı değişimler daha yararlı olabilmekte ama karşılaştırma yapmayı olanaklı kılmamamaktadır. Son olarak, bilgilerin doğruluğundan emin değiliz. Çünkü bu, araştırmayı kimin tamamladığına ve hatırlama ya da gerçek İBM istatistiklerini getirip soruları cevaplamada kullanılmasına bağlıdır. Katılımcıların birkaçı, bazı soruların kesin olarak bilinmesi yerine tahmini cevaplar verildiğini açıklamıştır. Ancak, bu tüm geçmiş araştırmalarımız için de geçerlidir.

Sonuç

İBM'lerin sayısı 1986'dan beri sürekli azalmaktadır ve ilaç bilgilendirme eczacılarının sayısı son 30 yılın en düşük değerindedir. İBM hizmetleri kapsamlı olmaya devam etmektedir. İBM'lerin sadece yarısı resmi bir kalite güvence programı olması açısından araştırılmıştır.

Kaynaklar

1. Dombrowki SR, Visconti JA. National audit of drug information centers. *Am J Hosp Pharm.* 1985; 42:819-26.
2. Beaird SL, Coley RM, Crea KA. Current status of drug information centers. *Am J Hosp Pharm.* 1992; 49:103-6.
3. Shannon ME, Malecha SE, Cha AJ et al. Evaluation and critical appraisal of a random sample of drug information practice in United States academic and industry medical information centers. *Drug Inf J.* 2000; 34:1133-8.
4. Rosenberg JM, Guzzetti PJ, Zupko AG. Pharmacist-manned drug information centers are increasing. *Pharm Times.* 1974; 40(Jun):43-53.
5. Rosenberg JM, Kirschenbaum H. How pharmacy's drug information centers are enhancing safe and efficacious therapy. *Pharm Times.* 1976; 42(Jan): 66-72.
6. Rosenberg JM, Kirschenbaum H. The current status of pharmacist-manned DICs in the United States. *Drug Inf J.* 1976; 10:138-51.
7. Rosenberg JM, Raina MK, Kirschenbaum HL. Pharmacist-manned drug information centers in the United States. *Am J Hosp Pharm.* 1977; 34:1201-7.
8. Rosenberg JM, Kirschenbaum HL, Labella NA Jr. Update on drug information centers in the United States. *Am J Hosp Pharm.* 1981; 38:1522-4.
9. Rosenberg JM, Martino FP, Kirschenbaum HL et al. Pharmacist-operated drug information centers in the United States—1986. *Am J Hosp Pharm.* 1987; 44:337-44.
10. Rosenberg JM, Fuentes RJ, Starr CH et al. Pharmacist-operated drug information centers in the United States. *Am J Health-Syst Pharm.* 1995; 52:991-6.
11. Rosenberg JM, Nathan JP, Cicero LA. Pharmacist-operated drug information centers in the United States: a directory of centers that meet listed criteria—1999. *Hosp Pharm.* 1999; 34:797-810.
12. Cohen HE, ed. 2002 Drug topics red book. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2002:16-20.
13. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: Wiley; 1981:138-43.
14. Agresti A. Categorical data analysis. Mississauga, Ontario: Wiley; 1990.
15. Agresti A, Mehta CR, Patel NR. Exact inference for contingency tables with ordered categories. *J Am Stat Assoc.* 1990; 85:453-8.
16. Hollander MR, Wolfe DA. Nonparametric statistical methods. New York: Wiley; 1973.
17. Grace M, Wertheimer AI. Judgmental questions processed by a drug information center. *Am J Hosp Pharm.* 1975; 32: 903-4.
18. Galt AK, Calis KA, Turcasso NM. Clinical skills program: drug information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 1995.
19. Pedersen CA, Schneider PJ, Santell JP. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing—2001. *Am J Health-Syst Pharm.* 2001; 58:2251-66.
20. Nathan JP, Rosenberg JM. A survey of fee-for-service activities of drug information centers. *Hosp Pharm.* 2000; 35:837-40.
21. Starr CH. A survey of pharmacistmanned drug information centers in the United States. Brooklyn, NY: Long Island University; 1994. Thesis.
22. Calis KA, Anderson DW, Auth DA et al. Quality of pharmacotherapy consultations provided by drug information centers in the United States. *Pharmacotherapy.* 2000; 20:830-6.
23. Beaird SL, Coley RM, Blunt JR. Assessing the accuracy of drug information responses from drug information centers. *Ann Pharmacother.* 1994; 28:707-11.
24. Seaboldt JA, Kuiper R. Comparison of information obtained from a Usenet newsgroup and from drug information centers. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997; 54:1732-5.
25. Ansani NT, Schober CE, Fedutes BA et al. Meeting the modified drug information requirements of ASHP-accredited pharmacy practice residency programs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003; 60:2329-32.