

# Alkol Aşermesinin Nörobiyolojisi, Genetiği ve Tedavisi

Cem Şengül<sup>1</sup>, Nesrin Dilbaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi,  
Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli - Türkiye

<sup>2</sup>Prof. Dr., Üsküdar Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı,  
İstanbul - Türkiye

## ÖZET

Alkol aşermesinin nörobiyolojisi, genetiği ve tedavisi

Alkol aşermesi son 10 yılda, giderek artan bir şekilde, alkol kullanım bozukluklarında önemli bir sorun olarak kabul edilmektedir. Alkol aşermesi ile ilgili yapılan biyolojik çalışmalar, daha çok nörobiyoloji, genetik ve bu durumun farmakolojik tedavisi üzerine odaklanmaktadır. Biz bu yazımızda, reseptör sistemlerinden başlayarak, alkol aşermesinin genetiği ve epigenetiğini gözden geçirdik. Son olarak da, alkol aşermesinde kullanılan ana ilaçlardan başlayarak, alkol aşermesinde kullanılması muhtemel diğer ilaçları ve gelecekteki olası tedavi seçeneklerini açıklamaya çalıştık.

**Anahtar kelimeler:** Alkol aşermesi, genetik, nörobiyoloji, tedavi

## ABSTRACT

Neurobiology, genetics and treatment of alcohol craving

Alcohol craving has increasingly been considered an important issue in alcohol use disorders in the last decade. Biologic studies on alcohol craving were mainly focused on neurobiology, genetics and pharmacological treatment of this condition. In this report, we started from receptor systems, than we explained genetics and epigenetics of alcohol craving. At last, we described the main drugs currently used in the treatment of alcohol craving. Other potential drugs and future choices for treating alcohol craving were also described.

**Key words:** Alcohol craving, genetic, neurobiology, treatment



Yazışma adresi / Address reprint requests to:

Doç. Dr. Cem Şengül  
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri  
Anabilim Dalı, Denizli - Türkiye

Telefon / Phone: +90-258-444-0728/5019

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
acemsen@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
15 Ağustos 2012 / August 15, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
30 Ekim 2012 / October 30, 2012

## GİRİŞ

Alkol aşermesi (alcohol craving), alkol almaya karşı kontrol edilemeyen bir arzu ve bu arzunun tatmin edilememesi durumunda ortaya çıkan anksiyete, asteni, anoreksi, insomnia gibi belirtileri içermektedir (1). Oxford sözlüğünde, “a strong desire” (çok güçlü bir istek) olarak tanımlanan “craving” kavramı için Türkçede istek, arzu ve aşerme gibi karşılıklar kullanılmakta olup, biz, yazımızda daha uygun olduğunu düşündüğümüz “aşerme” karşılığını kullandık. Kişi alkol kullanmaya başlayınca, öncelikle alkol kullanmaya karşı çok güçlü bir istek gelişmekte ve bu istek uzun bir süre boyunca varlığını ve etkisini sürdürmektedir. Sonuçta, ciddi yan etkilerine ve önemli olumsuz sonuçlarına rağmen kişi alkolü kullanmaya devam etmektedir (1,2).

Beyin ödül sistemi, maddenin pekiştirici etkisi ve aşerme bağımlılık nörobiyolojisinin 3 temel saç ayağını oluşturmaktadır (3). Öncelikle, bir maddenin bağımlılık yapması için haz verici etkisinin olması zorunludur. Bu

sebeple, bağımlılık eşittir beyin ödül sistemi hipotezi ortaya atılmış ve bu görüşün ispatına çalışılmıştır. Yapılan araştırmalarda, gerçekten de nükleus akumbensin ve nörotransmitter olarak dopaminin bağımlılık gelişimindeki rolü gösterilmiş, ama bağımlılık ile ilgili tüm süreçleri açıklamada bu hipotez yetersiz kalmıştır (4). Sonrasında, bağımlılık gelişiminde tek nedenin ödüllendirme olamayacağı, zira bağımlı olmayan insanların da madde kullandıklarında bundan aynı derecede keyif aldıkları saptanmış ve bu bağlamda, bağımlılıkta ödüllendirme dışı süreçlerin üzerinde durulmasının gerekliliği hususunda giderek daha fazla vurgu yapılmaya başlanmıştır. Aşerme kavramı bu süreçte devreye girmiş ve öncelikle yoksunluğun bir belirtisi olarak ele alınmış, daha sonraki yıllarda ise uzun yıllardır madde kullanmayı bırakmış olan hastalarda da gözlemlendiği belirtilmiş ve ayrı bir fenomen olarak ele alınmaya başlanmıştır. Böylece 1990’lar ve 2000’li yıllarla birlikte aşerme üzerinde daha fazla durulmaya başlanmış ve aşerme farklı yönleriyle araştırmalara konu olmuştur.

Son yıllarda, teknolojinin daha da ilerlemesi sayesinde, aşermeyi ortaya çıkaran değişiklikler hücre çekirdeğinde ve DNA seviyesinde farklı tekniklerle incelenebilmektedir (5,6).

Tüm dünyadaki gelişmelere paralel olarak, 2000'li yıllarla beraber ülkemizde de aşermeyi farklı yönleri ile ele alan makaleler yayınlanmaya başlanmıştır. Bu makalelerde, aşermeyi anlatan farklı modeller açıklanmış ve bunların tedaviye yansımaları incelenmiş (1,7,8), obsesif kompulsif içme isteği, Penn alkol aşerme ölçeği gibi tüm dünyada kullanılan ölçeklerin geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılmış ve aşermenin çeşitli boyutları araştırılmıştır (9-11).

Biz bu derlemede, Pubmed veri tabanını kullanarak alkol aşermesi için nörobiyoloji, genetik, epigenetik ve farklı ilaç adlarını anahtar kelimeler olarak kullanarak tam metin olarak elde ettiğimiz makaleler, ayrıca Türk Psikiyatri Dizinini kullanarak saptadığımız tam metin makalelerden, bu alanda ortaya çıkan yeni gelişmeleri gözden geçirmeyi amaçladık.

### Alkol Aşermesinin Nörobiyolojisi

Beyin ödül sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynayan dopamin, aynı zamanda aşerme ile de yakında ilişkilidir. Dopaminerjik sistem ile aşermenin ilişkisi, ilk olarak hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bunlardan yola çıkılarak yapılan beyin görüntüleme ve ilaç araştırmaları ile insanlarda aşermede dopaminerjik sistemin rolü olduğu bildirilmiştir. Beyin görüntüleme çalışmalarında, nikotinden kokaine birçok farklı maddenin kronik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan mezolimbik dopaminerjik sistemdeki değişikliklerin aşerme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine dopaminerjik sistem üzerinden etki eden antidopaminerjik ilaçların aşermeyi azalttığına, buna karşın dopaminerjik ajanların aşermeyi artırdığına dair çok sayıda araştırma ve olgu serileri bulunmaktadır (12,13).

Beyinde tüm nörotransmitter sistemler birbiri ile ilişkili olduğundan, serotonerjik, GABAerjik, glutamaterjik, noradrenerjik ve endojen opiyat sistemlerin de aşerme ile ilişkisi bulunmaktadır. Anton, aşermeyi üçe ayırmıştır. Abstinans ile ilişkili aşermede GABAerjik ve glutamaterjik, alkolün ödüllendirici etkisine yönelik anılar ile

ilgili aşermede dopaminerjik, glutamaterjik ve endojen opiyat sisteminin, stresle ilişkisi olan aşermede ise serotonerjik sistemin sorumlu olduğunu öne sürmüştür (14).

Nörotransmitterler dışında leptin, grelin, adiponektin ve BDNF (brain derived neurotrophic factor) gibi moleküllerin de aşerme ile ilişkisi araştırılmıştır. Özellikle leptin ve grelin gibi iştah üzerine etkisi olan peptitlerin aşerme ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (15). Hillemacher ve arkadaşları (16), hem kadın hem de erkek alkol bağımlısı hastalarda leptin seviyesi ile aşerme arasında ilişki olduğunu bildirmişler; Addolorato ve arkadaşları (17) ise grelin seviyesi ile obsesif kompulsif içme ölçeği skorlarını karşılaştırmışlar ve yüksek grelin seviyesi olanlarda aşermenin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan, Hilburn ve arkadaşları (18) serum BDNF ile alkol, kokain ve metamfetamin aşermesi arasında ilişki saptamışlardır. Hillemacher ve arkadaşları (19), adiponektin ve resistin ile aşerme arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, aşerme döneminde adiponektin seviyesinin azaldığını ve serum adiponektin seviyesinin aşerme ile ilişkili, resistin ile ise ilişkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu bulgular, nöroendokrinolojik mekanizmaların aşermede büyük oranda etkili olduğunu ve daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

### Alkol Aşermesinin Genetiği

Son yıllarda aşerme üzerine yapılan çalışmaların önemli bir kısmını da genetik araştırmalar oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda aşermenin nörobiyolojisinden elde edilen veriler kullanılmakta, bireyler arasında gözlenen genetik farklılıkların aşermeyi nasıl etkileyeceği incelenmektedir. Özellikle dopaminerjik, serotonerjik ve opiyat sistemle ilgili genlerde gözlenen genetik farklılıkların aşermeyi nasıl etkilediği araştırılmış, bunun yanı sıra, aşermeyle ilgili olabileceği düşünülen diğer genlerde gözlenen genetik farklılıklar da incelenmiştir (5,20).

Dopaminerjik sistemde, dopamini sentezleyen ve yıkan enzimlerde ve dopamin reseptörlerinde gözlenen genetik polimorfizmlerin alkol bağımlılığı ile ilişkisi gösterilmiştir (20). Araştırmacılar ayrıca alkol

bağımlılığının önemli bir boyutu olan aşermenin de dopaminerjik sistemde gözlenen genetik polimorfizmler ile ilişkisini araştırmışlardır. Agrawal ve arkadaşları (5), DRD1, DRD2, DRD3 ve DRD4 dopamin reseptör genlerinde gözlenen polimorfizmler ve dopamin taşıyıcı geninde (DAT) gözlenen SLC6A3 polimorfizmi ile aşerme arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve DRD3 geninde gözlenen bazı polimorfizmlerin aşerme ile ilişki olduğunu saptamışlardır. Aşerme ile ilişkisi üzerinde durulan sistemlerden birisi de serotonerjik sistemdir. Serotonerjik sistemde, özellikle serotonin taşıyıcısında (5HTT) gözlenen genetik polimorfizmler üzerinde durulmuştur. 5HTT geninde gözlenen uzun-kısa (l/s) polimorfizmi ile aşerme arasındaki ilişki araştırılmış ve l alelini taşıyanların daha fazla aşerme gösterdikleri saptanmıştır (21). Yine aynı gen üzerinde bulunan rs1042173 polimorfizminde, TT genotipine sahip bireylerin daha yüksek aşerme gösterdiği tespit edilmiştir (22). Thompson ve arkadaşları (23) ise 5HTT gen polimorfizmleri ile aşerme arasında bir ilişki bulunmamıştır. Opiyat 1 reseptöründe (OPRM) gözlenen Asn40Asp polimorfizmi ile aşerme arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir araştırmada, Asp40 aleli taşıyan bireylerin daha fazla aşerme gösterdiği bildirilmiştir (24). Bunlar dışında, seks steroidleri, alfa sinüklein, kanna binoid reseptörleri ve GABAerjik sistemle ilgili genlerde gözlenen genetik polimorfizmler ile aşerme arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (25-27).

Tek nokta polimorfizmlerinin incelendiği tüm bu çalışmalarda, genel olarak aşermenin genetik faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir. Ancak tek nokta polimorfizminde saptanan bir ilişkinin tüm aşerme patofizyolojisini açıklaması beklenmemektedir. Zira hem çalışma sonuçları çelişkilidir hem de aşerme tek bir nörotransmitter ya da reseptör gen polimorfizmi ile açıklanamayacak kadar karmaşık bir süreçtir. Bu sebeple, artık tüm genomun aynı anda incelendiği araştırmalar ön plana çıkmaya başlamıştır. Agrawal ve arkadaşları (5) tüm genomu inceledikleri araştırmalarında, kromozom 7'de bulunan Integrin alfa D (ITGAD) geninin aşerme ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu genetik araştırma tekniği yenidir ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Epigenetik Araştırmalar

Gelişen teknoloji ile birlikte hücre çekirdeğinde ortaya çıkan değişiklikleri gözlemleyebilmek mümkün olabilmektedir. İşte hücre çekirdeğinde bulunan DNA kodunda herhangi bir değişiklik olmaksızın metilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon gibi düzeneklerle genin aktivitesinin değişmesini inceleyen bilime epigenetik denilmektedir (28). Epigenetiği anlamada en iyi örnek, genetik yapının aynı olmasına karşın, vücudun farklı yerlerinde bulunan hücrelerin gösterdiği işlev farklılıklardır (27). Tüm psikiyatride yapılan epigenetik araştırmaların önemli bir kısmını bağımlılık alanında yapılan araştırmalar oluşturmaktadır. Histon asetilenmesi, demetilasyon gibi epigenetik değişikliklerin hem maddenin akut etkisi sırasında hem de yoksunluk dönemlerinde olduğu saptanmıştır (29). Özellikle Eric Nestler ve ekibinin hücre çekirdeğinde DNA'dan RNA sentezine etki eden transkripsiyon faktörlerinin madde kullanımı karşısındaki değişimlerini inceledikleri çalışmalar oldukça ilgi çekicidir. Çalışmalarında farelere kokain vermişler ve kokainin hücre çekirdeğinde bulunan transkripsiyon faktörlerine olan etkisini incelemişlerdir. Hayvanlara kokain verildiğinde CREB (cAMP response element binding protein) ve  $\Delta$ fosB gibi transkripsiyon faktörlerinde değişiklikler olduğu saptanmıştır. Fare kokaine maruz kaldığında, ilk günlerde CREB aktivitesinde aşırı bir artış olmakta ve kısa bir süre sonra normale yakın bir düzeye dönmektedir. Oysa  $\Delta$ fosB aktivitesindeki artış, kokaine maruz kalmanın üzerinden uzun süre geçmesine rağmen, halen devam etmektedir.  $\Delta$ fosB'nin kronik olarak maddeye maruz kaldıktan sonra, madde kesilse bile yüksek düzeyde kalması, uzun süre maddeye bağlı gen ekspresyonundaki değişikliği göstermesi açısından önemlidir. Yine bu durumun aşermeyi de açıklamada yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Zira bazı maddelerde kişi, maddeyi kullanıp bırakmasının üzerinden uzun yıllar geçmesine rağmen, aşerme belirtileri gösterebilmektedir (30,31). Tüm bu araştırmalar, madde kullanıma bağlı olarak ortaya çıkan yoksunluk, entoksikasyon ve aşerme gibi durumlarda epigenetik mekanizmaların önemini vurgulamaktadır. Dolayısıyla, bağımlılıkta bozulan epigenetik mekanizmaları düzeltmeyi hedefleyen çalışmalar şimdiden araştırmacıların ilgi alanlarına girmiştir ve aşermenin gelecekteki tedavisinde umut vaat etmektedir.

## Alkol Aşermesinin Tedavisi

Nörobiyoloji ve genetik ile birlikte aşerme ile ilgili araştırmaların önemli bir kısmını da ilaç araştırmaları oluşturmaktadır. Hem mevcut farmakolojik ajanların aşerme üzerine etkileri ölçülmekte hem de nörobiyoloji ve genetik alanından gelen bilgilerle geliştirilen yeni ajanların etkisi incelenmektedir (32).

Alkol yoksunluk dönemi tedavisi (arındırma) tüm dünyada sıvı, vitamin desteği ve benzodiazepinler ile başarılı bir şekilde yapılmaktadır. Ancak, arındırma tedavisi asla tek başına yeterli değildir ve nüksetmeyi önlemek için arındırma tedavisinin sonlanması ile birlikte bu alanda etkili ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Aşerme de önemli bir nüksetme faktörü olduğundan, sürdürüm tedavisinde kullanılacak ilaçların aşermeyi azaltması nüksetmeyi önlemede önemli bir katkı sağlayacaktır (33).

Alkol sürdürüm tedavisi için endikasyonu olan mevcut ilaçlar disülfiram, naltrekson ve akamprosattır. Ayrıca bazı ülkelerde naltreksonun uzun etkili enjeksiyon formu da bulunmaktadır. Çok sayıda ilacın Faz 2 ve 3 araştırmaları devam etmekte olup, FDA (Federal İlaç Dairesi) tarafından onay aşamasına sadece bir antiepileptik olan topiramet gelmiştir (34). Mevcut ilaçlardan disülfiram alkolden sakındırma amacıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda, disülfiramın dopamin beta hidroksilazı inhibe ederek kokain aşermesini azalttığına dair bulgular elde edilmekle birlikte, alkol aşermesi üzerine etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (35). Naltrekson ise bir opiyat antagonistidir; endorfin reseptörlerini bloke ederek alkolün yarattığı hoşnutluğu, pozitif pekiştirici etkiyi ve aşermeyi azalttığı saptanmıştır. Naltrekson kullanan hastaların plasebo kullananlara göre daha uzun süre alkolsüz kalması, naltrekson kullanan kişilerde ani alkol alma dürtüsünün daha az olması ve naltrekson alan kişilerin arada kaçamak alkol kullandıklarında daha az keyif aldıklarını belirtmeleri, naltreksonun aşermeyi azalttığını gösteren deliller olarak öne sürülmüştür. Araştırmalar ayrıca, naltreksona yapıcı benzer olan opiyat antagonisti nalmeafenin de aşermeyi azaltma da etkili olduğunu göstermektedir (36).

Kalsiyum asetilhomotaurinat yapısında, MSS'de inhibitör etkiye sahip taurin nörotransmitterinin yapısal

bir analogu olan akamprosata bir NMDA reseptör modülatörüdür. Etkisini glutamat ile GABA arasında bozulan dengeyi düzenleyerek göstermektedir (37). Yapılan deneysel çalışmalarda, hayvanlarda aşermenin glutamaterjik sistem hiperaktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve akamprosata'nın bu hiperaktiviteyi azalttığı saptanmıştır. Akamprosata'nın deneysel modellerde aşerme üzerine kuvvetli etkisinin gösterilmesinden sonra yapılan klinik araştırmalarla da ilacın etkinliğini kanıtlanmıştır (38). Alkol bağımlılığında nüksetmeyi önlemede kullanılan ilaçların aşermeyi önlemeye yönelik etkileri ile hipotalamik hipofizer adrenal eksen ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada, erken yoksunluk döneminde naltrekson ve akamprosata alan gruba kıyasla plasebo grubunda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol düzeyleri azalmış bulunmuştur. Kiefer ve arkadaşları (39) naltrekson ve akamprosata'nın, ACTH ve kortizol seviyesindeki düşüşü engelleyerek aşermeyi azalttığını öne sürmüşlerdir. Han ve arkadaşları (40) ise inhibitör ve eksitator nörotransmisyon arasındaki dengenin alkol ve yiyecek aşermesi ile ilişkili olduğunu, akamprosata'nın aşermeyi engelleyici etkisini, GABA ve glutamat arasındaki dengeyi düzenleyerek gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Mann ve arkadaşları (41) akamprosata ile yapılmış 17 çalışmayı bir metaanalizde incelemişler ve akamprosata'nın, arındırma tedavisi yeni tamamlanan hastalarda alkolsüz geçen süreyi uzattığını ve aşermeyi azalttığını bildirmişlerdir. Yeni yayınlanan bir başka meta analizde akamprosata'nın farklı cinsiyetler üzerine etkisini incelenmiş ve hem erkeklerde hem de kadınlarda akamprosata'nın ağır içiciliği engellediği ve akamprosata tedavisi uyumunun yüksek olduğu belirtilmiştir (42).

Alkol bağımlılığın sürdürüm tedavisinde endikasyonu olan ilaçlar dışında çok sayıda ilacın da aşerme üzerine etkileri araştırılmıştır. Başta antidepresanlar, antipsikotikler ve antiepileptikler olmak üzere incelenen ajanların bir kısmı aşerme tedavisinde umut vaat etmektedir (36). İlk olarak antidepresanları ele alacak olursak; antidepresanların aşerme üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yapılan hayvan çalışmalarında aşermeyi azaltmada çok etkili bulunmuşlar, ancak bu etkililik insanlarla yapılan klinik araştırmalarda gösterilememiştir. Yine de, ek olarak depresyonun olduğu durumlarda ve obsesif tarzda aşerme gösteren alkol

bağımlılarında etkili olabilecekleri belirtilmiştir (36,43).

Tipik ve atipik antipsikotiklerin de aşerme üzerine etkileri araştırılmıştır. Tipik bir antipsikotik olan flupentiksölün 1990'lı yıllarda yapılan bazı çalışmalarda alkol ve kokain aşermesi üzerine etkili olduğu belirtilmiş, ancak bu sonuçlar tekrar çalışmalarında gösterilememiştir (44). Atipik antipsikotiklerden ise ketiapin ve aripiprazol ile yapılan çalışmalar daha umut verici gibi durmaktadır. Ray ve arkadaşları (45), alkol bağımlılarında 4 hafta süreyle 400 mg ketiapini plasebo ile karşılaştırmışlar ve ketiapinin aşermeyi azaltmada plasebodan üstün olduğunu saptamışlardır. Martinotti ve arkadaşları (46) ise yaptıkları çalışmada, bir parsiyel dopamin agonisti olan aripiprazolü naltreksonla karşılaştırmışlar ve aşermeyi azaltmada naltrekson kadar etkili olduğu belirtmişlerdir. Özellikle ketiapin ve aripiprazol ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçların, aşermeyi azaltmada etkili oldukları bildirilmişse de, bu alanda endikasyon almalarına yetecek düzeyde çalışma bulunmamaktadır ve sonuçların geniş çaplı ve çok sayıda denekle yapılacak araştırmalarla tekrar edilmesi gerekmektedir.

Antiepileptik ilaçlar alkol bağımlılığında, sıklıkla arındırma döneminde yoksunluk belirtilerini azaltmak ve epileptik nöbetleri düzeltmek için kullanılmaktadır. Aşermeyi azaltmak için karbamazepin, okskarbazepin, valproat, topiramamat ve lamotrijinin olası etkileri araştırılmış ve en umut verici olanın topiramamat olduğu öne sürülmüştür. Topiramamat, GABA'ya bağlı klor kanallarını açarak bir taraftan GABA aktivasyonunu artıran, bir taraftan ise AMPA ve kainat reseptörlerini inhibe ederek glutamatın etkilerini antagonize eden bir ajandır. Yapılan çalışmalarda topiramamatın alkol yoksunluğu belirtilerini, alınan alkol miktarını ve aşermeyi azalttığı gösterilmiştir. Yapılan tekrar çalışmalarında da olumlu sonuçlar elde edilmesi ile birlikte ilacın sürdürüm tedavisinde FDA onay süreci devam etmektedir (33,47).

Aşermeyi azalttığı öne sürülen diğer ilaçların başlıcaları ise baklofen, gamahidroksi butirik asit (GHB) ve serotonin reseptörleri üzerine etki eden bazı ilaçlardır (41). Bir GABA B reseptör agonisti olan baklofen, hem açık hem de çift kör plasebo kontrollü araştırmalarda

alınan alkol miktarını azaltmada, alkolsüz geçen süreyi uzatmada ve nüksetmeyi önlemede etkili bulunmuştur (48). Serotonin reseptörlerine etki eden ritanserin, buspiron ve ondansetronun aşerme üzerine etkileri araştırılmış, 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti olan ondansetronun erken başlangıçlı alkol bağımlılarında aşermeyi azaltmada, plasebodan daha üstün olduğu tespit edilmiştir. 5HT<sub>1A</sub> parsiyel agonisti olan buspiron ve 5HT<sub>2</sub> reseptör antagonisti ritanserinin ise plasebodan farksız olduğu bildirilmiştir (33,43,49). Bir endojen nöro düzenleyici olan GHB'nin alkol yoksunluk belirtilerini ve aşermeyi azalttığı öne sürülmüştür (50). Bir yandan da kannabinoid antagonistleri, kortikotropin serbestleştirici faktör antagonistleri, nöropeptid Y ve immünoterapiler üzerine çalışmalar devam etmektedir (51).

Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda, etkili bir tedavi olan manyetik alanlar kullanılarak sinir hücrelerinin uyarıldığı transmanyetik uyarı tedavisinin alkol bağımlılarında aşerme üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Kırk beş alkol bağımlısı olan hastada plasebo ile karşılaştırılmalı tek kör yapılan çalışmada, sağ dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC) yüksek frekans ile tekrarlayıcı TMU uygulanması (rTMU) ile alkol bağımlılarında aşerme puanlarında anlamlı düzeyde azalma olması, aşerme üzerine etkili olan ilaçlarla birlikte rTMU uygulanmasının hem aşermeyi azaltmada hem de alkol bağımlılığında nüksetmeyi önlemede etkili olabileceğini düşündürmektedir (52).

## SONUÇ

Aşerme son yıllarda moleküler düzeyde farklı yönleri ile araştırılmaya başlanmıştır. Elde edilen verilerin tedaviye yansımaları yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Mevcut ilaçların aşerme üzerine olan etkileri incelenmekte olup, bunların bilinen mekanizmalarının yanı sıra hücrenin sitoplazmasına ve çekirdeğine olan etkileri de anlaşılmaya başlanmıştır. Epigenetikte ortaya çıkan ilerlemeler ile birlikte direk epigenetik mekanizmalar üzerinden etkili ilaçların geliştirilmesi, önümüzdeki 10-20 yıl içinde belki de alkol aşerme tedavisinde çığır açacaktır.

**KAYNAKLAR**

1. Türkcan A. Alkol kullanma isteğinin mekanizması. *Bağımlılık Dergisi* 2002; 3:37-42.
2. Uluğ B. Alkol ve Madde Bağımlılığının Nörobiyolojisi: İçinde Yuksel N (editor). *Temel Psikofarmakoloji*. Tuna Matbaacılık, Ankara, 2010; 367-375.
3. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:217-238.
4. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191:391-431.
5. Agrawal A, Wetherill L, Bucholz KK, Kramer J, Kuperman S, Lynskey MT, Nurnberger JI Jr, Schuckit M, Tischfield JA, Edenberg HJ, Foroud T, Bierut LJ. Genetic influences on craving for alcohol. *Addict Behav* doi:10.1016/j.addbeh.2012.03.021.
6. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Gasbarrini G; Alcoholism Treatment Study Group. Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review. *Addict Behav* 2005; 30:1209-1224.
7. Gürpınar D, Tokuçoğlu D. Bağımlılık yapan maddeleri kullanmak için duyulan arzu ve bu maddelerle ilgili rüyalar. *Bağımlılık Dergisi* 2006; 7:38-43.
8. Güveli H, Saatçioğlu Ö. Alkol bağımlılığında içme isteği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008; 18:140-152.
9. Evren C, Celik S, Evren B, Aksoy R. Obsesif-kompulsif içme ölçeğinin Türkçe şeklinin yatarak tedavi gören erkek alkol bağımlılarında geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2011; 24:1-12.
10. Evren C, Flannery B, Çelik R, Durkaya M, Dalbudak E. Penn Alkol Aşerme Ölçeği (PAAÖ) Türkçe şeklinin yatarak tedavi gören erkek alkol bağımlısı hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği. *Bağımlılık Dergisi* 2008; 9:128-134.
11. Evren C, Durkaya M, Çelik R, Dalbudak E, Çakmak D, Flannery B. Yatarak tedavi gören erkek alkol bağımlısı hastalarda alkol aşermesinin aleksitimi ve dissosiyasyon ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009; 10:165-173.
12. Şengül C, Herken H. Dopaminerjik sistem ve bağımlılık. *Bağımlılık Dergisi* 2009; 10:155-161.
13. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest* 2003; 111:1444-1451.
14. Anton RF. Pharmacological approaches to the management of alcoholism. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62 (Suppl.20):11-17.
15. Wurst FM, Rasmussen DD, Hillemecher T, Kraus T, Ramskogler K, Lesch O, Bayerlein K, Schanze A, Wilhelm J, Junghanns K, Schulte T, Dammann G, Pridzun L, Wiesbeck G, Kornhuber J, Bleich S. Alcoholism, craving, and hormones: the role of leptin, ghrelin, prolactin, and the pro-opiomelanocortin system in modulating ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31:1963-1967.
16. Hillemecher T, Kahl KG, Heberlein A, Muschler MA, Eberlein C, Frieling H, Bleich S. Appetite- and volume-regulating neuropeptides: role in treating alcohol dependence. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11:1097-1106.
17. Addolorato G, Leggio L, Hillemecher T, Kraus T, Jerlhag E, Bleich S. Hormones and drinking behaviour: new findings on ghrelin, insulin, leptin and volume-regulating hormones. *An ESBR Symposium report. Drug Alcohol Rev* 2009; 28:160-165.
18. Hilburn C, Nejtek VA, Underwood WA, Singh M, Patel G, Gangwani P, Forster MJ. Is serum brain-derived neurotrophic factor related to craving for or use of alcohol, cocaine, or methamphetamine? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7:357-364.
19. Hillemecher T, Weinland C, Heberlein A, Gröschl M, Schanze A, Frieling H, Wilhelm J, Kornhuber J, Bleich S. Increased levels of adiponectin and resistin in alcohol dependence-possible link to craving. *Drug Alcohol Depend* 2009; 99:333-337.
20. Şengül C, Herken H. Genetikten epigenetiğe alkol bağımlılığı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009; 10:239-245.
21. Ait-Daoud N, Roache JD, Dawes MA, Liu L, Wang XQ, Javors MA, Seneviratne C, Johnson BA. Can serotonin transporter genotype predict craving in alcoholism? *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33:1329-1335.
22. Ait-Daoud N, Seneviratne C, Smith JB, Roache JD, Dawes MA, Liu L, Wang XQ, Johnson BA. Preliminary evidence for cue-induced alcohol craving modulated by serotonin transporter gene polymorphism rs1042173. *Front Psychiatry* 2012;16;3:6.
23. Thompson RD, Heffner JL, Strong JA, Blom TJ, Anthenelli RM. Relationship between the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive alcohol craving in alcohol-dependent adults: a pilot study. *Alcohol* 2010; 44:401-406.
24. Ray LA. Stress-induced and cue-induced craving for alcohol in heavy drinkers: preliminary evidence of genetic moderation by the OPRM1 and CRH-BP genes. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35:166-174.
25. Lenz B, Jacob C, Frieling H, Jacobi A, Hillemecher T, Muschler M, Watson K, Kornhuber J, Bleich S. Polymorphism of the long polyglutamine tract in the human androgen receptor influences craving of men in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:968-971.



26. Foroud T, Wetherill LF, Liang T, Dick DM, Hesselbrock V, Kramer J, Nurnberger J, Schuckit M, Carr L, Porjesz B, Xuei X, Edenberg HJ. Association of alcohol craving with alpha-synuclein (SNCA). *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31:537-545.
27. Han DH, Bolo N, Daniels MA, Lyoo IK, Min KJ, Kim CH, Renshaw PF. Craving for alcohol and food during treatment for alcohol dependence: modulation by T allele of 1519T>C GABAAalpha6. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:1593-1599.
28. Şengül C, Herken H. Genetikten epigenetiğe şizofrenide kalıtsallık. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi* 2010; 3:24-29.
29. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:355-367.
30. Koçak EE, Ertuğrul A. Psikiyatrik bozukluklar ve epigenetik. *Türk Psikiyatri Derg* 2012; 23:130-140.
31. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2004; 47:24-32.
32. Soyka M, Roesner S. New pharmacological approaches for the treatment of alcoholism. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:2341-2353.
33. Toker Uğurlu T, Balcı Şengül C, Şengül C. Bağımlılık psikofarmakolojisi. *Current Approaches in Psychiatry* 2012; 4:37-50.
34. Olive MF. Pharmacotherapies for alcoholism: the old and the new. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9:2-4.
35. Barth KS, Malcolm RJ. Disulfiram: an old therapeutic with new applications. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9:5-12.
36. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:34-56.
37. Rezvani AH, Lawrence AJ, Arolfo MP, Levin ED, Overstreet DH. Novel medication targets for the treatment of alcoholism: preclinical studies. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2012; 7:151-162.
38. Kiefer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. *Curr Pharm Des* 2010; 16:2098-2102.
39. Kiefer F, Jahn H, Otte C, Naber D, Wiedemann K. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity: a target of pharmacological anticraving treatment? *Biol Psychiatry* 2006; 60:74-76.
40. Han DH, Lyoo IK, Sung YH, Lee SH, Renshaw PF. The effect of acamprosate on alcohol and food craving in patients with alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2008; 93:279-283.
41. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:51-63.
42. Mason BJ, Leher P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36:497-508.
43. Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology* 2005; 51:59-66.
44. Soyka M, De Vry J. Flupenthixol as a potential pharmacotreatment of alcohol and cocaine abuse/dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:325-332.
45. Ray LA, Chin PF, Heydari A, Miotto K. A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 217:341-351.
46. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009; 23:123-129.
47. Kenna GA, Lomastro TL, Schiesl A, Leggio L, Swift RM. Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence. *Curr Drug Abuse Rev* 2009; 2:135-142.
48. Gache P. Baclofen: the new miracle cure for alcoholism? *Rev Med Suisse* 2011; 13:1458-1461.
49. Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Zanca NA, Velazquez M. Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 160:408-413.
50. Addolorato G, Cibin M, Capristo E, Beghè F, Gessa GL, Stefanini GF, Gasbarrini G. Maintaining abstinence from alcohol with gamma-hydroxybutyric acid. *Lancet* 1998; 351:38.
51. McGregor IS, Gallate JE. Rats on the grog: novel pharmacotherapies for alcohol craving. *Addict Behav* 2004; 29:1341-1357.
52. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction* 2010; 105:49-55.