



## Bağımlılık Fiziopatolojisine Genel Bakış

### Overview of Addiction Physiopathology

Behiye Nur KARAKUŞ<sup>1</sup> Faik ÖZDENGÜL<sup>2</sup> Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ<sup>3</sup> Aysu ŞEN<sup>4</sup>

#### ÖZET

Bağımlılık, kişilerin üzerindeki zararlı fiziksel ve psikolojik bütün etkilerine rağmen günümüzde halen yoğun olarak kullanımına devam edilen, kullanılmaya başlanmasından sonra maddeye karşı tolerans ve yoksunluk gelişmesi gibi olumsuz etkilere maruz kalınması ve duygusal durumlarda bozukluklara yol açmasıyla karakterize olmuş; nörogelişimsel, genetik ve sosyokültürel açıdan kronik bir rahatsızlıktır. Bağımlılık oluşumuna neden olan maddeler, beynin muhteşem esnekliğinden faydalanarak nöron devrelerini yeniden şekillendirmekte; aile yapısında, sağlık, iş hayatında temel olarak yaşamın kendisini yok etmektedir. Bağımlılık, bireylerde fizyolojik ve psikolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Psikolojik bağımlılık, maddeye karşı fiziksel bir istek olarak tanımlanırken; fiziksel bağımlılık ise madde kullanımının alışkanlık haline gelmesi, tolerans ve yoksunluk semptomlarının gözlenmeye başlanması şeklinde açıklanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Bağımlılık, Fiziksel Bağımlılık, Psikolojik Bağımlılık, Tolerans, Yoksunluk.

#### ABSTRACT

Addiction, despite all its harmful physical and psychological effects on people, is still continued to use extensively, after it's use, it was characterized by exposure to negative effects such as the development of tolerance and withdrawal to the substance and leading to disorders in emotional situations; it is a chronic disease from a neurodevelopmental, genetic and sociocultural point of view. Substances that cause addiction, take advantage of the great flexibility of the brain to reshape neuron circuits; in the family structure, health, work, basically destroy life itself. Addiction is divided into physiologically and psychologically in individuals. Psychological dependence is defined as a physical desire for substance; physical addiction is explained in the form of substance use becoming a habit, tolerance and withdrawal symptoms starting to be observed.

**Keywords:** Addiction, Physical Addiction, Psychological Addiction, Tolerance, Withdrawal.

<sup>1</sup> Yüksek Lisans Öğrencisi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5936-6192>

<sup>2</sup> Dr.Öğr.Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-0789>

<sup>3</sup> Doç.Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-6225>

<sup>4</sup> Uzm.Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5271-7359>

**Sorumlu Yazar:** Aysu ŞEN, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, e-mail: [aysusenmd@gmail.com](mailto:aysusenmd@gmail.com)



## **BAĞIMLILIK**

Bağımlılık, fiziksel veya psikolojik yönden kişiye zararlı olduğu bilinmesine rağmen bir objeye, bireye ve varlığa karşı konulamaz şekilde istek duymak olarak tanımlanabilmektedir. Bağımlılık uzun yıllar boyunca fiziksel bağımlılık ve psikolojik bağımlılık olarak iki farklı grupta sınıflandırılmıştır. Psikolojik bağımlılık, bireyin duygusal anlamda kendi kendini tatmin etmek amacıyla madde kullanması şeklinde açıklanabilmektedir (Koob ve Le Moal, 2008). Madde kullanımının başlangıçtaki etkileri, bireyin kullandığı maddeden haz ve doyum alması, keyif vermesi gibi duygu ve hisleri meydana getirmektedir (Koob ve Le Moal, 2008). Amerikan Psikiyatri Derneği, DSM-III-R’de beyni etkileyen maddelere psikoaktif maddeler ismini vermiştir. DSM-IV’de ise sadece ‘madde’ ismini kullanmaya başlamıştır. Bununla ilişkili bozukluklara ise madde ile ilişkili bozukluklar ismini vermiştir. DSM-IV-TR’de ise bu isimlerde herhangi bir değişiklik yapmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü ise ICD-10’da ‘psikoaktif maddeler’ şeklindeki kullanıma devam etmiştir (Koob ve Le Moal, 2008). Madde kullanımı sonucu oluşan psikiyatrik bozukluklar arasında: intoksikasyon deliryumu, demans, yoksunluk deliryumu, psikotik bozukluklar, kalıcı amnestik bozukluk, duygu durum bozukluğu, uyku bozukluğu, anksiyete bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu sayılabilmektedir (Güleç, 2015). Bağımlılık yalnızca maddelere karşı gelişmemekle beraber internet, kumar, egzersiz, yeme-içme, alışveriş gibi türlerle de çeşitliliği giderek artmaktadır (Kaya vd., 2019). Kullanılan maddeler kişide bağımlılık gelişmesine neden olmasının yanı sıra beyindeki ödül sistemine, karar verme ve öğrenme mekanizmalarına, hafıza ve bellek gibi beyindeki ilgili bölgelerde de farklılıklara yol açmaktadır (Kaya vd., 2019).

### **Nasıl Bağımlı Oluyoruz?**

İnsanlar genellikle bağımlılık yapıcı maddeleri kullanmaya başladıkları ilk dönemlerde kaygıyı giderme, stresi azaltma ve hatta daha mutlu hissetmek için maddenin rahatlatıcı etkisi sebebiyle kullanırlar. Madde ile ilk kez karşılaşıldığı ya da ilk kez kullanılmaya başlandığı dönemlerin genellikle kişilerin gergin, stresli olduğu dönemler olduğu tespit edilmiştir (Uzbay, 2009). Madde ilk kez kullanıldığında hemen bağımlılık oluşmaya başlamaz fakat bu durum sürekli ve düzenli bir şekilde devam ederse bağımlılık oluşabilir. Bu durum kişinin genetik özellikleriyle ve kullanılan maddenin bağımlılık oluşturma potansiyeline göre değişiklik gösterebilmektedir (Kaya, 2019). Gerçekten de madde kullanımı sonrasında; özellikle ilk kullanımından sonra, birey kendini daha iyi ve daha güçlü hissetmeye başlar. Aynı zamanda kaygı ve stresi de azaltır, kişiye keyif vermeye başlar. Bu keyif verici özellik maddenin kendini tercih ettiren, koşullandıran ve pozitif pekiştirici yapan etkilerine de katkı sağlamaktadır. Maddelerin keyif veren özellikleri ‘ödüllendirme’ olarak belirtilir (Uzbay, 2009). Pozitif pekiştirici özellik bağımlılıkta önemli bir özelliktir. Bu özelliğin en önemli göstergesi kişinin kullandığı maddeyi arayış içerisine girmeye başlamasıdır. Bağımlılığın psikolojik evresinde en önemli dönem maddeye karşı aşermenin ve önlenemez isteğin olduğu dönemdir ve ‘crawing’ şeklinde de adlandırılabilir (Uzbay, 2009). ‘İmpulsivite’ olarak da bilinen bu evrede en etkili beyin bölgesi ventral striatumdur (Turton ve Lingford-Hughes, 2016). Bu süreç devam ettikçe birey kullandığı maddeden daha az keyif almaya başlar ve başlangıçta kullandığı miktarlardan daha fazla madde almaya başlar. Bu evre tolerans gelişme evresidir. Madde kullanımına devam

edilmesine ve etkinliğin bitmesine engel olunamayan bu dönemde en önemli beyin bölgesi dorsal striatumdur. Bu dönem aynı zamanda ‘kompulsivite’ olarak da adlandırılır (Turton ve Lingford-Hughes, 2016). Maddeye karşı fiziksel evrenin geliştiği bu dönemde maddenin kronik kullanımına bağlı olarak beyinde ters adaptasyon gelişir (Uzbay, 2009). Fiziksel bağımlılığın en önemli göstergesi, kullanılan maddenin aniden kesilmesi durumunda kişide yoksunluk krizleri ya da belirtilerinin görülmesidir. Bu belirtiler her madde ya da kişi için aynı olmamakla beraber bazen hafif bazen de ölümcül olabilir (Uzbay, 2009).

### **Motivasyon ve Ödül Sistemi**

Beynin ödül sistemi ile ilgili yapılan ilk çalışmalar 1950’lerde Olds ve Miller’ın sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalar ile başlamıştır. Deneyin sonunda ödül sisteminin; işlevsellik, dikkat, ödül beklentisi, motivasyon ve teşvik gibi aktivitelerde önemli rol oynadığı bulunmuştur (Taber vd., 2012; Şahpolat vd., 2014). Bağımlılık oluşmasına neden olan maddeler ventral striatumda dopamin (DA) salınımını artırmaktadır. Dopaminin motivasyondaki rolünün yalnızca ‘istemek’ ile sınırlı olduğu öne sürülmektedir (Kaya vd., 2019). Motivasyon aynı zamanda davranışlarımızın yürütücü gücü olarak da tanımlanabilmektedir. Motivasyonun önemli bir parçası olan ödül sistemi, teşvik temelli öğrenme, uyaranlara gerekli cevapları verme ve amaca yönelik davranışların geliştirilmesi için ortaya çıkan bir güdü olarak da açıklanabilir (Baddeley ve Hitch, 1974). Mezokortikolimbik sistemin ödül sisteminde önemli bir rolü bulunmaktadır. Aynı zamanda dopaminerjik sistem yollarından oluşan bu sistem, mezolimbik ve mezokortikal yolların birleşmesiyle meydana gelir. Dopamin ise bu sistemdeki ana nörotransmitterdir (Şahpolat vd., 2014; Kobb, 1992). Mezolimbik yolak; ventral tegmental alan (VTA), amigdala (AMG), ventral striatum ve hipokampus kadar uzanmaktadır. Mezokortikal yolak ise VTA’dan prefrontal kortekse kadar uzanmaktadır (Kaya vd., 2009; Kobb, 1992).

### **Ödül Eksikliği Sendromu (ÖDS)**

Ödüllandirme sisteminin kendine özgü duyarsızlaşması ya da daha verimsiz hale gelmesi olarak tanımlanabilecek bu tablo ilk kez Kenneth Blum tarafından öne sürülmüştür. Ödül eksikliği sendromu, beyindeki ödüllendirme süreçlerinde oluşan kimyasal dengesizlikler sonucunda birçok davranışsal bozukluğun meydana geldiği bir tablo şeklinde tanımlanmıştır (Şahpolat vd., 2014). ÖDS olan bireylerde apati, anhedoni, anksiyete, huzursuzluk, zihin karışıklığı, depresyon hali, sinirlilik hali, sosyal etkileşimlerde azalma durumu, motivasyon düşüklüğü, aşırı duyarlı olma hali ve keyifsizlik gibi birçok belirti görülebilmektedir (Şahpolat vd., 2014). Tourette sendromu olan kişilerde, aşırı kumar oynama gibi davranış bozukluğu olan kişilerin davranışlarının ödül eksikliği ile ilgili olduğu ayrıca belirtilmiştir. Ödül, zevk, motivasyon gibi duygular dopaminerjik sistemin aktive olması sonucu oluşurken; hipodopaminerjik evrenin, madde arayışı davranışı, yoksunluk krizleri gibi süreçlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (Blum vd., 2000).

## **Bağımlılık Nörofizyolojisi**

### **Dopaminerjik sistem ve reseptörleri**

Bağımlılık oluşması ve gelişmesine neden olan maddeler beyindeki birçok reseptörü uyararak etkisini gösterse de dopaminerjik beyin ödül sistemi yollarının aktivitesi bağımlılık oluşturma özellikleri yönünden kritik bir öneme sahiptir (Bromberg vd., 2010). Dopamin; hareket etme, bilişsel aktivitelerde; motivasyon, ruh hali ve ödül gibi bir takım fizyolojik ve davranışsal evrelerde bulunur. Yapılan araştırmalar sonucunda beyinde dopamin yönünden zengin ve birbirinden farklı dopamin sinyal yolları bulunmaktadır. Bunlar; mezokortikal yolak, mezolimbik yolak, nigrastratial yolak, tuberoinfundibular yolak olmak üzere dört farklı ana dopaminerjik bölgedir (Harsing, 2008). Mezolimbik yolak; ödül, zevk ve haz gibi duygularla ilişkilidir. Mezokortikal yolak; bağımlılık, stres, depresyon ve anksiyete, şizofreni ile ilişkilendirilir. Nigrastratial yolak, hücre gövdesi substantia nigradan köken alan ve dorsal striatumda sonlanan nöron gruplarından oluşur. Bu alan hareket ile ilişkilidir ve bu bölgedeki eksiklik sonucunda Parkinson rahatsızlığı oluşmaktadır. Aynı zamanda bu bölgede beslenme davranışı da kontrol edilmektedir (Harsing, 2008; Robinson vd., 2007). Tuberoinfundibular yolak ise ön hipofiz bezinden prolaktin salınımını kontrol eder (Harsing, 2008). Dopaminin birden fazla reseptör alt tipi bulunmaktadır. D1 ve D2 reseptörleri; bir grup agonist ve antagonistin birbirinden farklı bağlanma afinitesine, farklı etki mekanizmalarına ve merkezi sinir sisteminde bulunan farklı dağılım bölgelerine göre birbirlerinden ayrılmışlardır (Sayın, 2008). Son zamanlarda D1 ve D2 reseptörleri belirlenen tek dopamin reseptörü iken, dopamin üzerine yapılan moleküler klonlama çalışmaları sayesinde başka reseptör alt tipleri bulunmuştur (Sayın, 2008). D1 benzeri reseptörler beyinde en yaygın bulunan dopamin reseptörüdür. D2 reseptörleri ise özellikle madde bağımlılığını ilgilendiren genetik zemine önemli bir katkıda bulunmaktadır. D2 reseptör eksikliği sonucunda ödüllendirmeye duyarlılıkta azalma geliştiği bulunmuştur. D2 reseptörlerinin psikopatolojide oynadığı rolü de göze aldığımızda opioid kullanan bireylerden gelecek nesillere bağımlılığı da içeren psikolojik bozukluklara karşı savunmasızlık aktarabilirler (Koob ve Le Moal, 2008; Bromberg, 2010). Son olarak D3 ve D4 reseptörleri; dizilim, genetik yapı ve farmakolojik özelliklerindeki benzerlik nedeniyle 'D2 benzeri reseptörler' olarak da adlandırılmaktadır (Sayın, 2008).

### **Serotonerjik sistem ve reseptörleri**

Serotonerjik sistem, beyin sapında bulunan nörotransmitter ve nöromodülatör olarak görev yapan monoaminerjik bir sistemdir (Taner, 2016). Bu sistemi oluşturan nöronların büyük bir bölümü nucleus raphes ve bunlarla bitişik bulunan nukleuslarda bulunmaktadır. Serotonerjik sistem yolları çok geniş bir sisteme sahiptir. Bu yolların özellikle yoğun olarak bulunduğu bölgeler vardır (Tamam ve Zeren, 2002). Santral sinir sisteminde dorsal raphe çekirdekleri ve hipokampusta özellikle 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri bulunmaktadır. SSRI'lar (Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü) prefrontal yapılarda disinhibisyon yaparak antidepresan ilaçlarda, bazal ganglionlarda benzer etkiler yaparak antiobsesyonel, limbik sistem korteksinde ve hipokampusteki disinhibisyonla birlikte antipanic, hipotalamik yollarla disinhibisyon yaparak yeme bozuklukları ve buna benzer etkiler de meydana getirebilmektedir (Tamam ve Zeren, 2002). Barsak duvarlarında bulunan serotonerjik yolların buradaki görevi gastrointestinal

sistem motilitesini düzenlemektir. Damar duvarında bulunan yolaklar büyük damar duvarlarında vazokontrüksiyon sağlamaktadır. Normal olmayan derecelerde düşük serotonin salınımı duygu durum bozukluklarına ve ödül arayışı davranışının artmasına neden olmaktadır (Tamam ve Zeren, 2002). Serotonerjik sistem düzensizliğinin; ruh halinde bozukluklara, dürtüsellik, intihar ve madde bağımlılığı oluşumuna neden olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (Tamam ve Zeren, 2002).

Serotonerjik nöronal taşıma, serotonin reseptörleri tarafından düzenlenir. Şu an bilinen 14 farklı serotonin alt tipi bulunmaktadır. Ancak bu alt tiplerin yalnızca bir kısmı beyindeki fizyolojik olaylarda rol oynamaktadır (Tamam ve Zeren, 2002). Bağımlılık, depresyon ve bunlarla ilişkili bozukluklarda önemli görevleri olan reseptörler; 5-HT<sub>1A-1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>3</sub> alt tipleridir. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri ve bu reseptörün agonistlerinin depresyon ve anksiyetenin etiyojisinde önemli görevleri vardır. 5-HT<sub>1B</sub> reseptörlerinin ise alkol ve kokain bağımlılığında önemli rolleri vardır (Tamam ve Zeren, 2002).

### **Gabaerjik sistem ve reseptörleri**

GABA beynin temel inhibitör nörotransmitteridir (Yalçın vd., 2003). GABA ve GABAerjik sistemde oluşan adaptasyonun özellikle alkol, sedatif ve hipnotik ilaçların kullanımı sonucu gelişen fizyolojik bağımlılıkta rolü olduğuna ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Uzbay, 2009). Amigdala, VTA, globus pallidum ve olfaktör tüberkül gibi anatomik yapılarda GABAerjik aktivitenin; ödüllendirme ve pozitif pekiştirmeye önemli katkısı vardır (Yalçın vd., 2003). Madde kullanımı ile birlikte inhibitör mekanizma olan GABA ve eksitator mekanizma olan glutamat arasındaki homeostatik denge bozulmaktadır. GABA etkinliğinin azalması, uyarılmanın ve ödül eşliğinin yükselmesine bağlı olarak olumsuz duygulanımın en önemli sebeplerindedir. GABA-A reseptörleri alkolün neden olduğu akut etkilerin birçoğuna, toleransa, bağımlılığın gelişmesine ve yoksunluk belirtilerinin gözlenmesine önemli bir katkı sağlamaktadır (Eşel ve Dinç, 2017). Serebellum ve mezolimbik ödül sistemi yolaklarının ilgili beyin bölgelerinde; presinaptik ve postsinaptik GABA-A reseptörleri üzerinde etkili olarak GABA transmisyonunu artırdığı da düşünülmektedir. Sürekli alkol kullanımı sonucu GABA-A reseptörlerinde oluşan down-regülasyon, akut gelişen alkol yoksunluğunda görülen merkezi inhibisyonda yetersizlik ve buna bağlı eksitasyon belirtilerinden önemli derecede sorumludur. Madde kullanımının GABA-B reseptörleri üzerine etkilerinin endojen nöroaktif steroidler aracılığıyla GABA aktivitesinin dolaylı yoldan etkisi olduğu düşünülmektedir (Eşel ve Dinç, 2017).

### **Glutamaterjik sistem ve reseptörleri**

Glutamat, beyinde eksitator mekanizmaya sahip aminoasit nörotransmitterdir. Metabotropik ve iyonotropik glutamat reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir (Tural ve Önder, 2002). Glutamaterjik sistem antidepresan ve anksiyolitik ilaçların etki mekanizmalarıyla ilişkilendirilebilmektedir. Aynı zamanda obsesif kompulsif bozukluklarda, şizofrenide, madde ve alkol bağımlılığında ile nörodejeneratif hastalıklara neden olabildiği de düşünülmektedir (Tural ve Önder, 2002). Glutamat reseptörlerinin dört farklı alt tipi bulunmaktadır. Bunlar; NMDA, AMPA, L-AP4, kainat reseptörleridir (Yalçın vd., 2003). Literatürde NMDA reseptörlerinde oluşan bir adaptasyon sonucunda özellikle morfin ve alkol bağımlılıklarında

meydana gelen yoksunluk sendromu ile ilişkili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Tural ve Önder, 2002). Glutamat sisteminin; alkolün akut davranışsal etkilerinde, alkol bağımlılığının gelişmesinde, yoksunluk sendromunda ve alkol bağımlılığının ailesel yatkınlığında önemli rolü bulunmaktadır. Özellikle amigdala, prefrontal korteks ve hipokampustan, nucleus accumbens ve ventral tegmental alana kadar uzanan glutamaterjik iletinin tetiklenmesinde önemli etkisi olduğu düşünülmektedir. Aslında alkolün akut kullanılmaya başlandığı dönemde tüm glutamat reseptörlerinin doza bağlı olarak inhibe edildiği gözlenmiştir (Eşel ve Dinç, 2017). Bununla birlikte NMDA reseptörleri, bütün glutamat reseptörleri içerisinde alkole en hassas reseptördür. Alkolün akut kullanımı NMDA reseptörlerinin baskılanmasına neden olur (Eşel ve Dinç, 2017). NMDA antagonistlerinin alkol yoksunluğuna bağlı nörodejenerasyonu önleyebileceği düşünülmektedir (Eşel ve Dinç, 2017).

## **SONUÇ**

Madde kullanımı; bireylerin bilinçaltında yatan ölüm düşüncesinden ve kendisine zarar verme eğiliminden yola çıkarak, birbiri ile çatışan dürtülerin ve ihtiyaçların arasında kişinin hayatta kalmasını sağlayarak, kendine zarar verme isteğini de karşıladığı, kişinin kendisi ile nörotik bir uzlaşma biçimidir (Gönüllü vd., 2002). Madde kullanımı nedenlerinin ve sonuçlarının anlaşılmasına ilişkin en iyi kişilik organizasyonu; kişinin ego psikolojisi, kişiye özgü stres durumları ve buna bağlı çevresel etmenler ile kullanılan maddenin özgül özelliklerinin dikkatle incelenmesi ile anlaşılır (Gönüllü vd., 2002).

Bağımlılığı kişinin kendini kontrol etme bozukluğu olarak ele aldığımızda bu kişilerin dört farklı alanda kendilerini kontrol etmede zorluk yaşadığını söyleyebiliriz. Bunlar; özgüven eksikliği, duygusal yaşam ve insan ilişkilerinde ve sosyal yaşamda eksiklik ve benliğin korunamaması olarak bilinmektedir (Fine ve Juni, 2001). Bağımlılıkta yeni yaklaşım yöntemleri, ödül ve yaşanan deneyimlerin gücüne odaklanmıştır. Bireyin ego gücünün ve bağımlılık davranışının, kişinin karakter yapısı dahilinde ele alınması; tedavide farklı yaklaşımlara olanak sağlar. Bu sebepten bağımlı kişilerin tedavi yaklaşımları multidisipliner olmalıdır (Johnson, 1999).

## **Çıkar çatışması beyanı**

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## **Yazar katkıları**

Yazının ortaya çıkması ve sürdürülmesine katkıda bulunma: BBK, FÖ, ZISG

Plan, tasarım: FÖ, BNK, ZISG

Finansman: Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Materyal: -

Veri toplanması / toplanan verilerin analize hazırlanması için işlemesi: -

Veri analizi:-

Literatürün gözden geçirilmesi: BNK, FÖ, AŞ

Kaleme alma ve düzeltmeler: BNK, FÖ

Kontrol etme ve gözden geçirme: BNK, AŞ

## KAYNAKLAR

- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In *Psychology of learning and motivation*. Academic press, 8, 47-89.
- Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., Lubar, J. F., Monastra, V. J., Miller, D., Lubar, J. O., Chen, T. J., & Comings, D. E. (2000). Reward deficiency syndrome: A biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*, 32, 100-112.
- Bromberg, M., Ethan, S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: Rewarding, aversive and alerting. *Neuron*, 68(5), 815-834.
- Eşel, E., & Dinç, K. (2017). Alkol bağımlılığının nörobiyolojisi ve tedaviye yansımaları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 28(1), 51-60.
- Fine, J., & Juni, S. (2001). Ego atrophy in substance abuse: Addiction from a socio-cultural perspectives. *The American Journal of Psychoanalysis*, 61 (3), 293-304.
- Gönüllü, O. G., Hacıoğlu, M., & Tarlacı, N. (2002). Ego psikolojisi ve madde bağımlılığı. *Düşünen Adam*, 15(2), 104-107.
- Güleç, G., Köşger, F., & Eşsizoglu, A. (2015). DSM-5'te alkol ve madde kullanım bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(4), 448-460.
- Harsing, L.G., (2008). Dopamine and the Dopaminergic Systems of the Brain. In Lajtha A, Vizi ES (eds.). *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Boston, MA: Springer US, 7(8), 165-166.
- Johnson, B. (1999). Three perspectives on addiction. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 47(3), 791-815.
- Kaya, E., Akpınar, D., & Akpınar, H. (2019). Bağımlılığın patofizyolojisi. *Muğla Sıtkı Kocaman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 6(3), 166-170.
- Kobb, G. F. (1992). Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways, *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 177-184.
- Koob, G. F. & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, 59, 29-53.
- Robinson, S., Rainwater, A. J., Hnasko, T. S., & Palmiter, R. D. (2007). Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine deficient mice. *Psychopharmacology*, 191(3), 567-578.
- Sayın, A. (2008). Dopamin reseptörleri ve sinyal iletim özellikleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 11(3), 125-134.

şahpolat, M., Arı, M., Kokaçya, M. H., & Çöpođlu, Ü. S. (2014). Ödöl eksikliği sendromu. Bağımlılık Dergisi, 15, 85-90.

Taber, K. H., Black, D. N., Porrino, L. J., & Hurley, R. A. (2012) Neuroanatomy of dopamine: Reward and addiction. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 24(1), 1-4.

Tamam, L., & Zeren, T. (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. Klinik Psikiyatri, 5, 11-18.

Taner, D., (Ed.). (2016). Fonksiyonel Nöroanatomi, ODTÜ Yayıncılık, Ankara, 134-136.

Tsai, G., Gastfriend, D. R., & Coyle, J. T. (1995). The glutamatergic system basis of human alcoholism. The Journal of American Psychiatry, 152(3), 332-340.

Tural, Ü., & Önder, E. (2002). Glutamaterjik sistem, n-metil-d-aspartik asit reseptörleri ve depresyon. Klinik Psikiyatri, 4, 30-34.

Turton, S., & Lingford-Hughes, A. (2016). Neurobiology and principles of addiction and tolerance. Medicine, 44(12), 693-696.

Uzbay, İ. T. (2009). Bağımlılık yapan maddeler ve özellikleri. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakóltesi Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi, 6, 16-33.

Uzbay, İ.T. (2009). Madde bağımlılığı. Silahlı Kuvvetler Dergisi, 399, 99-115.

Yalçın, İ., İnan, S. Y., & Aksu, F. (2003). Etanol ve santral sinir sistemi nöromediyatörleri. Arřiv Kaynak Tarama Dergisi, 12(2), 115-137.