



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ERKEN VE GEÇ ALKOL YOKSUNLUĞUNDA SERUM
BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYİ
DEĞİŞİKLİKLERİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE
ETKİLERİ, BAZI OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNDE MEYDANA GELEN
DEĞİŞİKLİKLER VE ORAL NALTREKSONA
HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL EKSEN CEVABI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ASLI BEŞİRLİ

KAYSERİ-2011



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ERKEN VE GEÇ ALKOL YOKSUNLUĞUNDA SERUM
BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYİ
DEĞİŞİKLİKLERİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE
ETKİLERİ, BAZI OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNDE MEYDANA GELEN
DEĞİŞİKLİKLER VE ORAL NALTREKSONA
HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL EKSEN CEVABI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ASLI BEŞİRLİ

Danışman
Prof. Dr. ERTUĞRUL EŞEL

KAYSERİ-2011

TEŞEKKÜR

Başta tez çalışmamda bana destek sağlayan tez yöneticisi hocam Prof. Dr. Ertuğrul Eşel olmak üzere uzmanlık eğitimimde katkısı olan hocalarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. DENEKLER VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	66
KAYNAKLAR.....	68
EKLER.....	91
TEZ ONAY SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

ABC	: Avidin-Biotin-Peroxidase Complex
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Alkol dehidrojenaz
ALDH	: Aldehid dehidrojenaz
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolepropionik Asit
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPSÖ	: Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği
Ca	: Kalsiyum
CIWA-A	: Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CYP2E1	: Sitokrom P450 2E1
DMAB	: Ehrlich reaktifi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNPH	: 2,4-dinitrofenilhidrazin
DSM-IV	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Dördüncü Baskı
DSM-IV-TR	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı
DST	: Deksametazon Supresyon Testi

DTNB	: 5,5'-di tiyobis-2- nitrobenzoik asit
EAA	: Eğri altında kalan alan
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asit
ELISA	: Enzyme-liked immune-sorbent assay
ESPAD	: Avrupa Alkol Madde Okul Projesi
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
HADÖ	: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HER	: Hidroksietil Radikali
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HPA	: Hipotalamo-Pituiter-Adrenal
ICD-10	: Hastalık Sınıflandırması Versiyon 10
IRMA	: İmmunoradyometrik assay
LPO	: Lipid hidroperoksit
LTP	: Uzun süreli potansiyasyon
MANCOVA	: Çok değişkenli kovaryans analizi
MATT	: Michigan Alkolizm Tarama Testi
MDA	: Malondialdehit
MEOS	: Mikrozomal etanol okside edici sistem
MPO	: Miyeloperoksidaz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NAC	: N-asetilsistein
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
Nak	: Nükleus akkübens
NCSS	: Number Cruncher Statistical System
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü

NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NTF	: Nörotrofik Faktör
NT-3	: Nörotrofin-3
NT-4	: Nörotrofin-4
O₂⁻	: Süperoksit anyonu
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
OLAARP	: Okside lipid/amino asit reaksiyon ürünü
PCC	: Protein karbonil bileşikleri
POMC	: Proopiomelanokortin
RACK 1	: Aktive protein kinaz C reseptörü
RIA	: Radyoimmuno Assay
RNH-Cl	: Kloraminler
SBST	: Sözel Bellek Süreçleri Testi
-SH	: Tiyol grubu
SMT	: Sayı Menzili Alt Testi
SON	: Supraoptik Nükleus
Trk B	: Tirozin kinaz B
VTA	: Ventral tegmental alan
WAIS-R	: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	32
Tablo 2. Eş değişkenler (yaş, eğitim süresi ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında erken (1. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçları	34
Tablo 3: Eş değişkenler (yaş, eğitim süresi ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçları	35
Tablo 4: Hastaların erken (1. gün) ve geç (28.gün) yoksunluk dönemindeki nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması	36
Tablo 5: Erken (1. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun psikometrik test sonuçları.....	37
Tablo 6: Geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun psikometrik test sonuçları.....	37
Tablo 7: Hastaların erken (1. gün) ve geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki CIWA-A ve psikometrik test sonuçları	38
Tablo 8: Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında erken (1. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun BDNF düzeyi ve oksidatif stres parametreleri.....	39
Tablo 9: Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında geç (28.gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun BDNF düzeyi ve oksidatif stres parametreleri.....	39
Tablo 10: Hastaların erken (1. gün) ve geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki BDNF düzeyi ve oksidatif stres parametreleri.....	40
Tablo 11: Hasta grubunun 8. gün Naltreksona hormonal yanıtı.....	41
Tablo 12: Kontrol grubunun 8. gün Naltreksona hormonal yanıtı	41
Tablo 13. Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında yoksunluğun 8. günündeki Naltrekson sonrası hastaların ve kontrol grubunun hormonal değerleri.....	43

Tablo 14: Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında ailede alkol kullanımı olan ve olmayan hastalarda erken yoksunluk dönemindeki (1. gün) BDNF düzeyleri.....	44
Tablo 15: Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında ailede alkol kullanımı olan ve olmayan hastalarda geç yoksunluk dönemindeki (28. gün) BDNF ve Δ BDNF düzeyleri.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Organizmada Dihidropiridin Pirrolize Protein oluşumu	18
Şekil 2: Hasta ve kontrol gruplarının 8. gün Naltreksona hormonal yanıtları.....	42

**ERKEN VE GEÇ ALKOL YOKSUNLUĞUNDA SERUM BEYİN KAYNAKLI
NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYİ DEĞİŞİKLİKLERİ VE BİLİŞSEL
İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİLERİ, BAZI OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER VE ORAL
NALTREKSONA HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL EKSEN CEVABI**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı erken ve geç alkol yoksunluğu döneminde serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri ve bu değişikliklerin bilişsel işlevlerle ilişkisinin olup olmadığını incelemek, bazı lipid peroksidasyon ve protein oksidasyon ürünleri aracılığıyla oksidatif stresin varlığını araştırmak ve oral naltreksona hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen cevabını ölçmektir.

Gereç ve Yöntem: Alkol bağımlılığı tanısı alan ve alkol yoksunluğunda olan erkek hastalar (n=23) ve kontrol grubu olarak sağlıklı erkekler (n=20) çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ), Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Sayı Menzili Alt Testi (SMT) ve Stroop Testi'nin değerlendirmesi yoksunluğun erken ve geç dönemlerinde olmak üzere iki kez, kontrol grubunda ise bir kez yapılmıştır. Hastalarda alkol yoksunluğunun 1. ve 28. gününde ve kontrollerde 1 kez olmak üzere BDNF, lipid hidroperoksit (LPO), pirrolize protein, miyeloperoksidaz (MPO), protein karbonil bileşikler (PCC) ve tiyol grubu kan düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca hastalarda alkol yoksunluğunun 8. gününde ve kontrollerde 50 mg naltrekson verilmeden önce ve naltrekson verildikten sonra hormonal cevaplar ölçülmüştür.

Bulgular: Erken yoksunluk döneminde alkol bağımlısı hastaların SBST anlık bellek ve kendiliğinden hatırlama, SMT toplam sayı menzili, Stroop testi süre farkı ve yanlış sayısı alt test skorları kontrollerinkinden daha kötü bulunmuştur. Yoksunluğun geç döneminde ise hastalarda yalnızca SBST anlık bellek ve öğrenme skorları kontrollere göre daha kötü bulunmuştur. Uzun süre alkol kullanımının erken ve geç

yoksunluktaki hafıza, dikkat ve öğrenme gibi bilişsel işlevler ile olumsuz ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda BDNF düzeylerinde yaşla birlikte azalma olduğu bulunmuştur. Erken yoksunluk döneminde yoksunluğun şiddeti arttıkça BDNF düzeylerinde artış olmaktadır. Ancak ne erken ne de geç yoksunluktaki BDNF düzeyleri kontrollere göre farklı bulunmamıştır. Ayrıca erken ve geç yoksunluk dönemindeki BDNF düzeyleri ile öğrenme işlevleri arasında olumsuz ilişki olduğu bulunmuştur. Yoksunluğun erken döneminde hastalarda kontrollere göre MPO, LPO, Pirrolize Protein ve PCC düzeyleri yüksek olarak bulunurken, geç yoksunluk döneminde ise yalnızca MPO düzeyi kontrollerinkinden yüksek bulunmuştur. Hastalarda naltreksona kortizol cevabı ortadan kalkmıştır. Ayrıca hastalardaki naltreksona adrenokortikotropik hormon (ACTH) cevabı da yetersiz düzeydeydi. Erken yoksunluktaki hafıza işlevleriyle bazal kortizol, pik kortizol ve bazal ACTH düzeyleri arasında olumsuz ilişki olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Alkol bağımlısı hastalarda yoksunluğun erken ve geç döneminde hafıza, dikkat ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerde bozulma olması bilişsel işlevlerdeki bu bozulma ile frontal lob disfonksiyonu arasında nedensel bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Uzun süre alkol kullanımı bu işlevleri daha da kötüleştirebilir. Yaşa bağlı BDNF düzeylerindeki azalma normal yaşlanma sürecine ve alkolün hipokampüse olan etkilerine bağlı olabilir. BDNF'nin yoksunluk şiddetiyle artış gösteriyor olması onun nöroprotektif etkisine işaret ediyor olabilir. Yoksunluğun erken ve geç dönemindeki öğrenme işleviyle BDNF düzeyleri arasındaki negatif ilişki karmaşık moleküler mekanizmalar sonucu ortaya çıkıyor gibi görünmektedir ve bilişsel işlevlerdeki bozulmada rol oynayabilir. Uzun süre alkol kullanımı oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyerek geri dönüşümsüz organ hasarına yol açabilir. Alkol yoksunluğunda HPA eksenin baskılanması strese yanıt sistemini olumsuz yönde etkileyebilir ve erken relapslara yol açabilir. Hafıza işlevleriyle hormonal değerler arasındaki olumsuz ilişki hipokampal disfonksiyona bağlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Alkol yoksunluğu, BDNF, bilişsel işlevler, HPA eksen, oksidatif stres.

**ALTERATIONS OF SERUM BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR
LEVELS AND EFFECTS ON COGNITIVE FUNCTIONS, ALTERATIONS
OF SOME OXIDATIVE STRESS PARAMETERS AND HYPOTHALAMIC-
PITUITARY- ADRENAL AXIS RESPONSE TO ORAL NALTREXONE IN
EARLY AND LATE ALCOHOL WITHDRAWAL**

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to examine the alterations of serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels and whether these alterations are associated with cognitive functions and to investigate the existence of oxidative stress through some lipid peroxidation and protein oxidation products and to measure hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis response to oral naltrexone in early and late alcohol withdrawal.

Materials and Methods: Alcohol dependent male patients during alcohol withdrawal (n=23) and healthy control male subjects (n=20) were enrolled in the study. Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Verbal Memory Processes Test, Stroop Test and Digit Span Subtest were performed twice during the early and late withdrawal periods in the patient group and once in controls. Blood levels of BDNF, lipid hydroperoxides (LPO), pyrrolized protein, myeloperoxidase (MPO), protein carbonyl compounds (PCC) and thiol were measured on the first and 28th day of alcohol withdrawal in the patient group and once in controls. In addition, hormonal responses were measured before and following 50 mg naltrexone administration in patients on the 8th day of withdrawal and in controls.

Results: In early withdrawal period, immediate memory and free recall scores on Verbal Memory Processes Test, total scores on Digit span subtest, time difference measurements and number of incorrect words scores on Stroop Test were found to be poorer in patients than those of controls. During late withdrawal, only immediate memory and learning scores were found to be poorer in patients compared to those of controls. It was determined that long-term alcohol consumption was negatively

correlated with cognitive functions such as memory, attention and learning. BDNF levels were found to be decreased with increasing age in patients. There was a positive correlation between BDNF levels and withdrawal severity during early withdrawal. Neither of BDNF levels in early and late withdrawal were found to be different than those of controls. In addition it was found that there was a negative correlation between BDNF levels and learning functions in early and late withdrawal. While MPO, LPO, pyrrolized protein and PCC levels of patients were found to be higher compared to those of controls in early withdrawal, only MPO levels of patients were found to be higher than those of the controls in late withdrawal period. Cortisol response to naltrexone was blunted and there was an insufficient adrenocorticotrophic hormone (ACTH) response in patients. A negative correlation was found between memory functions and baseline cortisol, peak cortisol and baseline ACTH levels during early withdrawal.

Conclusion: There may be a causal relationship between cognitive impairments and frontal lobe dysfunction since memory, attention and learning deficits may occur during early and late alcohol withdrawal in alcohol dependent patients. Long-term alcohol consumption may worsen these functions. Age-dependent decreases in BDNF levels may be due to normal aging process and the effects of alcohol on hippocampus. The positive correlation between BDNF levels and withdrawal severity may indicate the neuroprotective effects of BDNF. The negative correlation between BDNF levels and learning function in early withdrawal may develop due to complex molecular mechanisms and may also play a role in cognitive impairments. Long-term alcohol consumption may result in irreversible organ damage via inducing oxidative stress mechanisms. Suppression of HPA axis in alcohol withdrawal may influence stress-response system negatively and lead to earlier relapses. The negative correlation between memory functions and hormones may be attributed to hippocampal dysfunction.

Key words: Alcohol withdrawal, BDNF, cognitive functions, HPA axis, oxidative stress.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol bağımlılığı kontrol edilemeyen içme davranışı ile karakterize, kronik ve tekrarlayıcı seyirli bir hastalıktır. Alkol bağımlılığının etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son zamanlarda alkol bağımlılığında rol oynadığı düşünülen çeşitli biyolojik ve hormonal mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.

Alkol yoksunluk sendromu beynin uzun zamandır alınan alkole uyum sağlamasına bağlı olarak nörotransmitter, nöropeptid ve hormon sistemlerinde ortaya çıkan birçok değişiklikle giden bir tablodur. Stres ve stresle ilişkili hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen hormonlarının alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. HPA eksen aktivitesi hem aşırı alkol alımıyla hem de akut alkol yoksunluğu esnasında uyarılmaktadır. Ayrıca alkol yoksunluğunda HPA eksen stres yanıtı kişinin tekrarlayan tetikleyici stresörlerle başa çıkma yeteneğini bozacak şekilde azalmaktadır.

Endojen opioid sistemin alkol bağımlılığındaki rolü, opiyat antagonistleri olan naltrekson ve nalmefenin alkol alımının sıklık ve miktarını azaltmalarının ortaya çıkarılmasıyla desteklenir hale gelmiştir. Naltrekson alkolizm tedavisinde deneysel olarak da etkinliği desteklenmiş bir opioid reseptör antagonistidir. Opioid antagonistlerinin hem akut hem de kronik kullanımının, periferik kanda adrenokortikotropik hormon (ACTH), beta-endorfin ve kortizol düzeylerini artırdığı bulunmuştur. Bu bulgular, naltreksonun nörobiyolojik etkilerinin düzenlenmesinde HPA eksenin potansiyel rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok kanıt alkol bağımlılığının gelişmesinde Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör'ün (BDNF) rol oynadığını ortaya koymaktadır. BDNF beyindeki nöron büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir ve nöronal yaşamı sürdürme, büyüme, farklılaşma, öğrenme ve sinaptik alandaki dayanıklılıktan sorumludur. Ayrıca yetişkinlerdeki nöronal plastisite sürecinde nörotransmitter modülatörü olarak da yer aldığı düşünülmektedir. Alkol yoksunluğu esnasında beyindeki adaptif değişiklikler nörodejenerasyon ile ilişkilidir. Bu nedenle bu adaptif değişikliklere yol açan nörotrofik faktörlerin alkol yoksunluğu esnasında önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir.

Etanolün karaciğer ve diğer dokularda pro-oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasıyla ilişkili olarak oksidatif strese yol açtığı düşünülmektedir. Oksidatif stresin alkolün yol açtığı toksisiteye hangi mekanizmayla katkıda bulunduğu hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle alkolik karaciğer hastalığının patogeneğinde serbest radikal oluşumunun yer aldığı alkolik hastaların karaciğerinde ve serumunda lipid peroksidasyon belirleyicilerinin ortaya konulmasıyla kanıtlanmıştır. Ayrıca serbest radikallerin ve lipid peroksidasyon ürünlerinin hepatik proteinlerle reaksiyonu hem humoral hem de hücrel bağışıklık sistemini uyarak kronik hepatik enflamasyon sürecini başlatmaktadır.

Bu çalışmada, bütün bu bulguların ışığında alkol bağımlısı hastalarda, yoksunluğun erken ve geç dönemlerinde, serum BDNF düzeyi değişiklikleri ve bunun bilişsel işlevlerle ilişkisi, bazı oksidatif stres parametrelerinde meydana gelen değişiklikler ve oral Naltrexona hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen cevabının ölçülmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı:

- i) Alkol bağımlısı hastalarda, alkol yoksunluğu döneminde naltreksona HPA eksen cevabını ölçmek,
- ii) Erken ve geç alkol yoksunluğunda serum BDNF düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri ve bu değişikliklerin bilişsel işlevlerle ilişkisinin olup olmadığını incelemek,
- iii) Erken ve geç alkol yoksunluğunda lipid peroksidasyon ve protein oksidasyon ürünleri, azalmış antioksidan aktivite ve enflamasyon süreci üzerinden oksidatif stresin varlığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALKOL BAĞIMLILIĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Bütün tanı sistemlerinde alkolizmin (alkol bağımlılığı ve alkol kötüye kullanımı) tanımı, yaşamın pek çok alanında alkolün neden olduğu tekrarlayıcı bozulmaların kanıtlarıyla ilişkilendirilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992'de yayınladığı Uluslararası Hastalık Sınıflandırması Versiyon 10 (ICD-10, International Classification of Diseases)'un sınıflandırmasında alkolle ilgili bozukluklar; “Alkol kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal bozukluklar” başlığı altında yer almaktadır. Amerikan Psikiyatri Birliği sınıflandırma sistemi olan ve günümüzde yaygın şekilde kullanılan Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı dördüncü baskı (DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)'da ise, “Madde kullanım bozuklukları” başlığı altında tanımlanmıştır. DSM-IV'ün düzeltilmiş son baskısında (DSM-IV-TR) alkol kullanımıyla ilişkili bozukluklar şu şekilde sınıflandırılmıştır (1):

2.1.1. Alkolle ilişkili bozukluklar:

Alkol kullanım bozuklukları

- Alkol bağımlılığı
- Alkol kötüye kullanımı

Alkolün yol açtığı bozukluklar

- Alkol entoksikasyonu
- Alkol yoksunluğu

- Alkol entoksikasyonu deliryumu
- Alkol yoksunluğu deliryumu
- Alkolün yol açtığı kalıcı demans
- Alkolün yol açtığı kalıcı amnestik bozukluk
- Alkolün yol açtığı psikotik bozukluk, hezeyanlarla giden
- Alkolün yol açtığı psikotik bozukluk, hallüsinasyonlarla giden
- Alkolün yol açtığı duygudurum bozukluğu
- Alkolün yol açtığı anksiyete bozukluğu
- Alkolün yol açtığı cinsel işlev bozukluğu
- Alkolün yol açtığı uyku bozukluğu
- Başka türlü adlandıramayan alkolle ilişkili bozukluklar

Alkol bağımlılığı ve alkol yoksunluğunun tanı ölçütleri Ek 1 ve 2’de sunulmuştur.

“Alkol kötüye kullanımı” bedensel, nöropsikiyatrik ve sosyal sorunlara yol açacak biçimde alkolün düzenli olarak zaman zaman aşırı miktarlarda ve fiziksel tehlike yaratacak şekilde kullanılmasıdır.

Güvenli içme sınırları haftada en az iki içkisiz gün olması şartı ile erkekler için haftada 21 birim, kadınlar içinse 14 birim olarak belirlenmiştir (2).

2.1.2. Alkol yoksunluğu sendromu

Alkol yoksunluğu; uzun süreli ve fazla miktarda alkol kullanımından sonra alınan alkol miktarının azaltılması veya kesilmesi sonucunda özgül fiziksel ve nöropsikiyatrik belirtilerin varlığıyla kendini gösterir. Belirtiler genellikle alkol ya da başka bir beyin depresanı alımı ile hafifler. Yoksunluk belirtileri 4-12 saat içinde başlar. Alkolün yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle yoksunluk belirtileri ikinci günde en yüksek düzeyine ulaşır, dört ya da beşinci günlerde belirgin olarak düzelir. Akut yoksunluğun ardından anksiyete, uykusuzluk, otonomik disfonksiyon belirtileri düşük şiddette 3-6 aya dek kalabilmektedir. Yoksunluk sendromu belirtileri; otonomik hiperaktivite (örn. terleme ya da nabız hızının 100’ün üzerinde olması), el tremoru, uykusuzluk, bulantı ya da kusma, geçici görsel, dokunsal ya da işitsel halüsinasyonlar ya da illüzyonlar, psikomotor ajitasyon, anksiyete ve grand mal

nöbetlerdir. Grand mal nöbetler olguların %3'ünden daha azında izlenir. Alkol yoksunluğu deliryumu bilinç bozukluklarını ve bilişsel bozuklukları, görsel, dokunsal ya da işitsel hallüsinasyonları içerir (deliryum tremens) (3).

2.2. SIKLIK VE YAYGINLIK

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan insanların %90'ı yaşamlarının bir döneminde alkol kullanmaktadır. Erkekler ile kadınlar arasında alkol kullanım oranı 1.3:1'dir. Yaşam boyunca alkol bağımlılığı gelişme riski ise erkeklerde %10-15 kadınlarda %3-5'tir. Alkol kötüye kullanımı ya da bağımlılığından herhangi birinin görülme oranı erkeklerde %20 kadınlarda ise %10 civarındadır. Alkol bağımlılığı tanısı koyduracak kadar alkolle ilgili ciddi sorunlar 20'li yaşların ortasıyla 40'lı yaşlarda görülmektedir. Alkol bağımlılarında yaşam süresi 10-15 yıl kadar kısalabilmektedir. Kolej öğrencileri üzerinde yapılan bir değerlendirmede alkol bağımlılığının 12 aylık prevalansının %6 ve alkol kötüye kullanımının %20'den fazla olduğu bildirilmiştir (4).

Ülkemizde yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. İstanbul'da 2800 lise öğrencisi ile yürütülen ESPAD (Avrupa Alkol Madde Okul Projesi) isimli bir çalışmada öğrencilerin %56.2'sinin yaşamları boyunca en az bir kez alkollü içki aldığı saptanmıştır (5). İstanbul'da yürütülen başka bir çalışmada ise, İstanbul'un 24 ilçesinde rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen 707 kişinin %54.7'si, yaşam boyu en az bir kez alkol kullandığını belirtmiştir. Bu oran erkeklerde %73.4 iken, kadınlarda %35 olarak bulunmuştur (6).

2.3. ALKOLÜN ÖZELLİKLERİ VE METABOLİZMASI

Etanol (mayalanmış alkol) sindirim sistemi tarafından kolayca emilebilen basit bir moleküldür. Emiliminin en yoğun olduğu bölge proksimal ince bağırsaktır. Bu bölge aynı zamanda B vitamininin emilim bölgesidir. Etanol, sudaki çözünürlüğüne bağlı olarak hızlı bir şekilde kan dolaşımına katılır ve hemen hemen bütün vücut sistemlerinde yayılır. Orta düzeyde yağda çözünebilir olduğu için nöronlar da dahil olmak üzere yağdan zengin vücut zarları üzerinde de etkili olabilir. Alkol; kan dolaşımına emildikten sonra yaklaşık %2-10'u akciğer, böbrek veya terden değişmeden atılır, büyük bölümü ise karaciğerde parçalanır. Son ürün olarak asetaldehid oluşur. İşlemlerin çoğu karaciğer hücrelerinin sitozolünde alkol dehidrojenaz (ADH) enzimi aracılığı ile gerçekleşir. Yüksek kan alkol düzeylerinde

ise alkolün bir kısmı düz endoplazmik retikulumun (mikrozomal etanol okside edici sistem [MEOS]) mikrozomlarında yıkılır. Birincil olarak ADH ve MEOS tarafından üretilen asetaldehid sonrasında aldehid dehidrojenaz (ALDH) enzimi tarafından parçalanır ve asetik asite çevrilir (4).

2.4. ALKOLÜN BEYİN ÜZERİNE ETKİLERİ

Alkol beyinde birbirine karşıt iki grup etkiye yol açar. İlk grupta yer alan etkiler sakinleşme (sedasyon), gevşeme (relaksasyon) ve davranışlar üzerindeki denetimin kalkmasıdır (disinhibisyon). İnsanlar çoğunlukla alkolün bu etkileri nedeniyle alkol almak isterler. Çoğu kişide bu etkiler iki saat içinde azalarak ortadan kaybolur. Bu etkilerin süresi uzun sürede ve yavaş içilerek uzatılabilir. Hızla alınan yüksek dozlardaki alkol sedasyona, daha sonra uyku haline, bilinç kaybına ve ölüme yol açabilir. Ancak yüksek doz kavramı kişiden kişiye, kişinin beden kitlesi, metabolik özellikleri ve toleransına göre değişebilmektedir. İkinci grup etkiler arasında ise huzursuzluk, ajitasyon, uyanıklık, sinirlilik, sese ve ışığa karşı aşırı duyarlılık gibi belirtiler bulunmaktadır. Bu etkilerin ilk grup etkilere göre şiddeti daha hafif ve süresi daha uzundur. Bu etkilere kesilme etkileri de denebilir. Bu iki grup etki de aditif özelliktedir. Alkol bağımlılığı gelişmiş bireylerde şiddetli rahatsızlık, huzursuzluk durumu tekrar tekrar yaşanmaktadır. Sedasyonun başladığı nokta bireyden bireye farklılık gösterir. Başlangıç noktasındaki farklılığa bağlı olarak rahatsızlık, huzursuzluk gibi belirtilerin şiddetinde de bireyler arasında farklılıklar görülmektedir. Başlangıç noktasında bazı bireyler göreceli olarak daha sakin iken diğerleri daha huzursuz ve gergin olabilmektedirler. Başlangıçta ortalamadan daha yüksek bir noktada yer alan bireylerde alkol ile normal düzeye inme söz konusu olabilir. Ancak daha sonra gelen huzursuzluk şiddetli olacak ve yatışma için giderek daha fazla miktarlarda alkole gereksinim olacaktır (2).

Erişkin beyinde uzun süre etanole maruziyet sonucunda belirli beyin bölgelerinde nörodejenerasyon ortaya çıkmaktadır (7). Gelişim esnasında etanole maruz kalınması “fetal alkol sendromu” olarak bilinen yapısal ve işlevsel bozukluklarla sonuçlanmaktadır (8). Deneysel çalışmalarda beyin gelişim sürecinde etanolün beyin birçok bölgesinde hücre kayıplarına, sinaptik bağlantılarda ve nöronal migrasyonda bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (9).

Alkolün beyin üzerine akut ve toksik etkileri davranışlarda ve bilişsel işlevlerde değişikliklere yol açar. Bu akut etkilerin alkolün birçok nörotransmitter, nöropeptid ve nöroendokrin sistemindeki voltaj kapılı iyon kanallarındaki etkilerinin sonucunda olduğu bilinmektedir.

2.4.1. Alkolün beyinde nörotransmitter sistemleri üzerine etkileri

2.4.1.1. Glutamat sistemi

İnsan beynindeki temel uyarıcı nörotransmitter, aminoasit yapısında olan glutamattır. Glutamat reseptörlerinin glutamat tarafından uyarılması sonucunda hemen bütün nöronlar depolarize olurlar. Glutamat reseptörleri başlıca iki büyük sınıfa ayrılır: Metabotropik ve ionotropik reseptörler. Metabotropik reseptörler G proteinleri aracılığı ile hücre içi ikincil habercilerle iş gören reseptörlerdir. İonotropik reseptörler ise sodyum, kalsiyum (Ca) ve potasyum geçişinde hızlı değişimleri yöneten ligand kapılı iyon kanallarıdır. İonotropik olanların alt tipleri N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleridir. Ampa ve kainat reseptörlerinden bazıları hücre içine Ca girişine izin verirken, tüm NMDA reseptörleri Ca geçirgendir. Glutamat bu şekilde öğrenme ve belleği sağlayan hücredeki uzun süreli değişikliklerle giden uyumsal süreçlerin başlatıcısı ve yürütücüsü gibi görünmektedir (10).

Drog bağımlılığında glutamaterjik nörotransmisyon sinaptik plastisite oluşumunda önemlidir. İnsanlarda davranışsal etkiler oluşturan konsantrasyondaki akut etanol NMDA reseptörleri yoluyla Ca akımını inhibe eder ve Ca bağımlı sinyal yollarını değiştirir. Etanole tolerans gelişimi ise NMDA reseptörlerindeki aşırı duyarlılıkla ilgilidir ve etanolün kesilmesi ile Ca akımında artış gözlenmiştir. Etanolün inhibitör gama-amino-bütirik-asit (GABA) nörotransmisyonu üzerine olan etkisiyle birlikte NMDA reseptörleri yoluyla da beyinde sinaptik plastisiteyi etkilediği düşünülmektedir. Uzun dönemde etanole bağlı oluşan beyin işlevlerindeki değişimlerin altında NMDA ile ilişkili sinaptik plastisite yatıyor olabilir (11).

Glutamat sisteminin alkolün akut davranışsal etkileri, alkol bağımlılığının gelişmesi, alkol yoksunluk sendromu ve alkol bağımlılığına ailesel yatkınlıkta rol oynadığı bilinmektedir (12). Sürekli etanol tüketimi etanol bağımlılığının oluşmasına ve bırakıldığında ise yoksunluk sendromunun oluşmasına yol açmaktadır. Merkezî sinir sisteminin (MSS) aşırı uyarılması etanol yoksunluğunun özelliğidir. Etanole karşı

oluşan fiziksel bağımlılığın ve toleransın altında glutamaterjik sistemdeki nöroadaptif değişiklikler bulunmaktadır (13). Alkolün sürekli alımı NMDA ve kısmen NMDA dışındaki reseptörlerin etkinliğini artırmanın yanısıra presinaptik glutamat salınımını da artırıyor gibi görünmektedir. Nitekim alkol yoksunluğunda hücre dışındaki glutamat miktarının artmış olduğu bulunmuştur (14). Kronik alkol kullanımı sonucu ortaya çıkan glutamat etkinliğindeki artış şeklindeki nöroadaptasyon alkol yoksunluğundaki aşırı uyarılma, anksiyete ve epileptik nöbetler gibi belirtilerden sorumludur (15).

Alkolün sürekli alımı diensefalon, medial temporal lob yapıları, bazal ön beyin, neokortikal yapılar ve cerebellum gibi beyin bazı bölgelerinde dejenerasyona neden olur. Kronik alkol alımıyla ortaya çıkan glutamat artışı alkol yoksunluğu sonucu gelişen nörodejenerasyondan da sorumlu gibi görünmektedir (10,16).

2.4.1.2. GABA sistemi

GABA beyindeki başlıca baskılayıcı nörotransmitterdir (17). GABA'nın GABA_A ve GABA_B olmak üzere iki reseptörü vardır. GABA_A reseptörleri uyarılarak klor kanalları açılır ve hücre hiperpolarizasyona uğrar, bu şekilde hücre daha zor uyarılabilir hale gelir. GABA_B reseptörü ise G proteinine bağlı olarak çalışır. Etanol GABA_A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü olarak rol oynar (18).

Alkol akut merkezî etkilerinin büyük bölümünü (anksiyolitik, sedatif, antikonvülsan ve motor koordinasyonun bozulması gibi) GABA_A reseptörleri üzerine yaptığı agonistik etki ile oluşturur. Etanol daha çok korteks ve medial septal nöronlarda ve hipokampal nöronların bir kısmında GABA_A'nın baskılayıcı etkisini artırmaktadır (19).

Kronik alkol alımı sonucunda GABA_A reseptöründe reseptör alt biriminin gen ifadesinde azalmaya bağlı aşağı-ayarlama (down regulation) olduğu düşünülmektedir (20,21). Bu aşağı-ayarlama alkol yoksunluğundaki merkezî inhibisyonadaki yetersizlik ve dolayısıyla aşırı uyarılmışlık belirtilerinin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (22).

Alkol yoksunluğunda GABA işlevi azalması ve glutamat etkinliğindeki artış birbirleriyle ilişkili olan olaylardır. Çünkü GABA'erjik nöronlarda glutamat reseptörleri bulunur ve NMDA reseptörleriyle ilişkili glutamaterjik nöronlar da

glutamat saliverilmesini kontrol eden presinaptik GABA_B reseptörleri vasıtasıyla GABA'erjik etkiye maruz kalırlar (23).

2.5. ALKOL VE BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) İLİŞKİSİ

Nörotrofik faktörler (NTF) özellikle nörotrofinler, gelişim esnasında nöronların yaşaması, olgunlaşması ve doğal hücre ölümünün düzenlenmesinde önemli işleve sahiptirler (24,25). Memeli sinir sisteminde dört NTF tanımlanmıştır. Bunlar: Sinir büyüme faktörü (NGF), BDNF, nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4 (NT-4)'tür (26). NTF'lerin beyin hasarı sonrasında gelişen bilişsel bozuklukları düzelttiği ve nöroprotektif işlevlere sahip olduğu bilinmektedir (27).

BDNF, enerji homeostazisinin düzenlenmesinde temel bir rol oynayan sinyal proteinlerinin nörotrofin ailesine mensup 119 aminoasitli, 13.6-kDa ağırlığında protein yapıda bir maddedir (28,29). BDNF, en fazla korteks ve hipokampüste olmak üzere tüm sinir sisteminde ifade edilmekte olup (30) kendi reseptörü olan tirozin kinaz B'ye (Trk B) bağlanır ve mitojenle aktive protein kinaz, fosfotidilinozitol-3-OH kinaz ve posfolipaz C- γ yolu aktive olur. Aktivite bağımlı BDNF iletiminin sinaptik plastisite, öğrenme ve hafızayı içine alan çok sayıdaki işlevde merkezî bir işlem olan sinaptik yeniden yapılanmada yer aldığı düşünülmektedir (31).

BDNF ödül sisteminin bir yapısı olan ve ventral tegmental alandan (VTA) mezolimbik projeksiyonlar alan nükleus akkümbeusteki (Nak) dopamin D3 reseptörlerinin ekspresyonundan sorumludur (32). BDNF iletimindeki bozuklukların şizofreni, depresyon, anksiyete bozukluğu ve alkol bağımlılığı gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (33,34).

BDNF başlangıçta trofik faktör olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle etanol-BDNF etkileşimini inceleyen ilk çalışmaların fetal alkol spektrum bozukluğu ve erişkinlerde kronik alkole maruziyetle oluşan nörodejenerasyonda BDNF'nin rolünü ortaya koymak amacıyla başlatılmış olması şaşırtıcı değildir (33). Erişkinlerin beyinde kronik olarak etanole maruz kalma sonucunda belirli beyin bölgelerinde nörodejeneratif süreçler oluşmaktadır. Alkoliklerde ve kronik olarak etanole maruz bırakılan hayvanların postmortem beyin analizlerinde nöronal kayıpların, dendritik fakirleşmenin ve sinaptik bağlantılarda azalmaların olduğu gösterilmiştir (7). Deneysel çalışmalarda beyin gelişimi esnasında alkolün beyin birçok bölgesinde

hücre kayıplarına, sinaptik bağlantılarda ve nöronal migrasyonda bozukluklara yol açtığı ortaya konulmuştur (9). Bu değişikliklerin moleküler düzeneği bilinmemekle birlikte nöral gelişim esnasında görülen bazı bozuklukların etanolün NTF üzerine etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (9,35).

Alkoliklerde klinik olarak gözlenen hafıza ve bozulmuş bilişsel işlevdeki rolü nedeniyle hipokampus nörotoksisite anlamında kapsamlı olarak incelenmiştir (36). Çalışmalarda gösterilen uzun süre alkole maruziyet sonucu hipokampüsteki azalan BDNF ifadesinin hipokampal nörodejenerasyonda rol oynayabileceği veya nörodejenerasyonun sonucu olabileceği düşünülebilir (33).

İnsan çalışmalarından elde edilen sonuçlarda BDNF işlevini azaltan genetik değişikliklerin genel popülasyona göre alkoliklerde daha sık olduğu bildirilmiştir. Örneğin BDNF'yi de içine alan 11. kromozom bölgesi alkolü de içeren birçok maddeye karşı bağımlılığa yatkınlıkla ilişkilidir (37). İlave olarak BDNF genindeki bir polimorfizmin daha erken başlangıçlı alkol kötüye kullanımı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (38). Bu verilerden hareketle BDNF'nin alkolizm gelişimini engellediği öne sürülmektedir (31).

Sıçanlarda kronik etanol tüketimi hipokampus ve kortekste azalmış BDNF ifadesi ile sonuçlanmıştır (39). Etanolün hücre kültürlerindeki sitotoksik etkileri üzerine olan başka bir çalışma ekzojen BDNF'nin etanole bağlı hasara karşı sitoprotektif olduğunu ortaya çıkarmıştır (40). Benzer şekilde BDNF verilmesinin hücre kültürlerinde etanole bağlı nöron kaybını azalttığı bildirilmiştir (41).

Tapia-Arancibia ve arkadaşları (2001) sıçanlarda yaptıkları çalışmada kronik alkol intoksikasyonunun hipokampusun farklı bölgelerinde (CA 1 ve dentat girus) ve hipotalamusun supraoptik nükleusunda (SON) BDNF mRNA ifadesini azalttığını göstermişlerdir (42). Hipokampüste artan BDNF mRNA düzeyleri öğrenme sürecini kolaylaştırır. Dolayısıyla kronik alkol alımıyla ortaya çıkan BDNF mRNA düzeylerindeki düşüş sıçanlarda gözlenen bilişsel fonksiyonlardaki değişimi açıklayabilir (8). Aynı çalışmada 12 saatlik alkol yoksunluğunu takiben BDNF mRNA düzeylerinin eski haline döndüğü tespit edilmiştir (42).

Hipokampüste alkolün BDNF gen ifadesini değiştirmesi, alkolün NMDA veya GABA reseptörleri üzerine olan etkisi vasıtasıyla oluyor olabilir. Hipokampal nöronlarda BDNF'nin fizyolojik olarak düzenlenmesinde glutamat ve GABA

sistemleri rol oynamaktadır (43). Serebellar granül nöronlarında alkol NMDA reseptör fonksiyonlarını etkilemekte ve bu yolla BDNF ifadesini inhibe etmektedir (44). Hipotalamusta ise kronik alkol tüketimi nörotoksik etki ile SON'un morfolojisini bozmaktadır. Bu şekilde alkole bağlı metabolik bozuklukların altında nöronal kayıplar ve buna bağlı BDNF ifadesinde azalma yatıyor olabilir (42).

İn vitro yapılan bir çalışmada ise alkolün BDNF üzerine etkisinin bifazik olabileceği gösterilmiştir. Buna göre BDNF mRNA ekspresyonu akut alkol alımını takiben artmaktayken, sürekli alkole maruziyet sonucunda azalmaktadır (45). Bağımlılık ve hafıza ortak biyokimyasal substratları kullanırlar ve kompulsif madde arayışına yol açan beyin devrelerinde uzun süren değişiklikler oluştururlar (46). Bağımlılık-ödül sistemini açıklayan dopamin hipotezi, VTA'daki nöronlardan Nak'e artmış dopamin salınımının etanolü de içine alan kötüye kullanılan birçok ilacın ödüllendirici özelliğinin temelini oluşturduğunu öne sürmektedir (47). Birçok kanıt BDNF'nin VTA-Nak ilişkili bağımlılık, madde isteği ve yoksunlukta yer aldığını öne sürmektedir (48).

BDNF ve alkol bağımlılığının gelişmesi ya da sürdürülmesi arasındaki ilişkiyi açıklamak için "Homeostatik Yol Hipotezi" ortaya konulmuştur. Bu hipoteze göre akut alkol alımı hipokampal nöronlarda BDNF mRNA ekspresyonunu artırmaktadır ve BDNF etanole davranışsal cevabı düzenlemektedir (49). BDNF uyarısıyla striatal nöronlardan dopamin ve serotonin salınımı (50), aktive protein kinaz C reseptör (RACK 1) ekspresyonu ve Dopamin D3 reseptörünün indüksiyonu (51), ayrıca sinaptik plastisitede meydana gelen değişiklikler (52) homeostatik yolun olası mekanizmaları olarak öne sürülmektedir.

McGough ve arkadaşları (2004) akut etanol alımını takiben farelerin dorsal striatumunda BDNF ifadesinin arttığını bulmuşlardır. Ayrıca artan BDNF'nin kemiricilerde etanol alımını azaltırken, azalan BDNF düzeylerinin ise artmış etanol tüketimine neden olduğunu göstermişlerdir (45). Bununla birlikte kronik olarak alkole maruziyet sonrası normal BDNF cevabı bozulur. Bu da alkolün beyindeki etkilerine karşı endojen nöroprotektif mekanizma olarak görülen homeostatik yolun kronik alkol alımıyla birlikte bozulduğu ya da ortadan kalktığı anlamına gelmektedir. BDNF salınımının kronik alkol kullanımı sonucu azalması bulgusu BDNF'nin etanole bağlı hücre hasarıyla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir (40,45). Bütün

bu sonuçlar BDNF uyarım yolunun alkol bağımlılığının düzenlenmesinde rol alan homeostatik bir yol olarak görev yapabileceğini düşündürmektedir (45).

Logrip ve arkadaşları (2009) farelerde yaptıkları çalışmada bir kez kısa süreli alkol alımının dorsal striatumda BDNF ifadesinde artışa neden olduğunu, ancak 6 hafta süreyle giderek artan miktarda alkol tüketiminin BDNF ifadesinde azalmaya yol açtığını ve bunun iki haftalık alkol yoksunluğu sonunda düzelmediğini göstermişlerdir. Buradan hareketle BDNF uyarım yolunun homeostatik mekanizmalarla alkol alımını düzenlediği, alkol alımının BDNF ifadesinde artışa yol açtığı ve bu artışın daha fazla alkol tüketimini sınırladığı ve bağımlılığın ilerlemesini önlediği öne sürülmüştür (31).

Joe ve arkadaşlarının (2007) BDNF'nin alkol bağımlılığı gelişmesine karşı koruyucu rol oynayabileceğini göstermek için yaptığı bir çalışmada alkol bağımlısı kişilerde plazma BDNF düzeylerinin kontrol grubuna oranla azaldığı bulunmuştur. Bu çalışmada azalmış BDNF düzeylerinin bozulmuş BDNF/RACK 1 ile ilişkili homeostatik yola bağlı olabileceği öne sürülmüştür (53).

Alkol bağımlılığı olan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum BDNF düzeylerinde anlamlı fark bulunmadığını ancak alkol yoksunluğundan bir hafta sonra serum BDNF düzeylerinde önemli oranda artış olduğunu ve bazal BDNF düzeyi ve yoksunluk şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunduğunu gösteren çalışma Huang ve arkadaşları (2008) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgular BDNF'nin alkol yoksunluğunda nöroadaptasyonda yer aldığını destekler niteliktedir (54). Chul ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada ise, alkol bağımlılarında alkol içtikleri dönemde plazma BDNF ve NGF düzeyleri ölçülmüş ve kontrol grubundan yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca bu kişilerin plazma BDNF ve NGF düzeyleri arasında anlamlı derecede negatif korelasyon tespit edilmiştir (55).

Sonuç olarak, BDNF alkol bağımlılarında homeostatik mekanizmaları kullanarak alkol alımını düzenliyor gibi görünmektedir. Alkol alımında ve yoksunlukta artan BDNF düzeyleri, nöroadaptif etkiyle alkol alımını sınırlayarak bağımlılık gelişimini azaltırken, nöroprotektif etkiyle de nöron hasarına engel oluyor olabilir. Kronik olarak alkole maruziyet sonucunda azalan BDNF düzeyleri ise nöroprotektif etkinin azalması yoluyla nöron kaybına yol açıyor gibi görünmektedir.

2.6. ALKOLÜN HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL EKSEN (HPA) ÜZERİNE ETKİLERİ

Strese yanıt olarak görülen temel endokrin tepki HPA eksenin aktive olmasıdır (56). Stres ve stresle ilişkili HPA eksen hormonları alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı ile ilişkilidir (47). Stresin alkolün ödüllendirici etkisini artırdığı, bunu serotonin ve endojen opioid sistemleri vasıtasıyla yaptığı düşünülmektedir (57). Alkoliklerde bu durum a) kortikotropin salgılatıcı hormona (CRH) b) kortizol sentezinin metirapon tarafından bloke edilmesine ve c) insülin bağımlı hipoglisemiye körleşmiş adrenokortikotropik hormon (ACTH) yanıtıyla gösterilmiştir (58). HPA eksen aktivitesi hem aşırı alkol alımıyla hem de akut alkol yoksunluğu esnasında uyarılmaktadır. Bununla birlikte alkol yoksunluğunda HPA eksen stres yanıtı kişinin tekrarlayan tetikleyici stresörlerle başa çıkma yeteneğini bozacak şekilde azalmaktadır. Klinik öncesi ve klinik verilere göre bozulmuş HPA eksen yanıtı ve körleşmiş stres yanıtı doğrudan artmış alkol tüketimi, aşırma ve nükslerle ilişkilidir (59-61).

CRH sistemi hem alkolün strese cevap sisteminde yaptığı değişikliklerde, hem de alkolün ödüllendirici ve pekiştirici etkisinde rol oynamaktadır. Stres anında salınan glukokortikoidler ödülle ilişkili beyin bölgelerinde CRH, serotonin, dopamin ve opioid aktivitesini değiştirmektedir. Bu nedenle bazı yazarlar opioid işlev azlığının (alkol etkisiyle ya da kalıtsal olarak getirilen bir defekt sonucu) hiperkortizolemiye yol açtığını, ayrıca mezolimbik dopamin üretiminin azalması yoluyla alkolün pekiştirici etkisinin anormal olmasına neden olduğunu öne sürmektedir (62,63).

Hayvan ve insanlarda gerek akut ve kronik alkol kullanımının, gerekse yoksunluk döneminin HPA eksen aktivitesini etkilediğine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Hayvanlarda akut alkol verilmesi dolaşımdaki ACTH ve kortikosteronun artmasına yol açar (64,65). Bu etki anti-CRH antikorlar verilirse ortadan kalkar. Bu da alkolün akut olarak HPA eksenini aktive etmesinin median eminensekteki CRH salınımını artırmasına bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (66,67).

Kronik alkol kullanımı alkolün HPA eksenini uyarıcı etkisine karşı tolerans gelişmesine neden olmaktadır, ancak bazal HPA eksen hiperaktivitesinin sürekli olabileceği kabul edilmektedir (65,67,68). Ayrıca alkolün kronik kullanımının HPA

eksenin stresörlere cevap verme işlevini bozduğu, bunu da hipofizin CRH'ya yanıt vermesini azaltarak yapabileceği ileri sürülmüştür (69). Kronik alkol kullanımı HPA eksenin strese cevabını azalttığı için bir yandan dopaminde azalmaya neden olarak (çünkü glukokortikoidler mezolimbik dopamin aktivitesini artırır) depresyona neden olurken, bir yandan da glukokortikoidlerin GABA'erjik etkilerinin azalması sonucunda relaps riskini artırıyor da olabilir (58).

Alkol yoksunluğu döneminde yapılan çalışmalarda ACTH ve β -endorfin bazal düzeyleri düşük olarak bulunmuş ve bu düşüklük alkolün hipofiz bezindeki kronik etkilerine bağlanmıştır (70,71). Aktif olarak alkol alan hastalarda (69) ya da alkolü bıraktıktan hemen sonra (72,73) ACTH ve kortizol yanıtının yetersiz olması da kronik bağımlılarda CRH işlevinin kalıcı olarak bozulduğunu göstermektedir. İnsanlarda alkol yoksunluğu döneminde beyin omurilik sıvısı (BOS) CRH seviyesi artmış olarak bulunmuş ve bu artışın norepinefrin sistemi ile etkileşiminin yoksunlukta görülen anksiyete ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (67).

HPA eksen alkoliklerde alkol alımı sırasında ve alkol yoksunluğunun başlangıcında artmış glukokortikoid salınımıyla birlikte işlevsel değişiklikler göstermektedir. Bu artış ise alkol yoksunluğundan sonra nöronal hasara neden olmaktadır (74). Erken alkol yoksunluk döneminde bazal kortizol düzeyinde artış olmaktadır (70). Yapılan çalışmaların büyük kısmında alkolü kestikten sonraki 3-4 hafta içinde kortizol düzeylerinin normale döndüğü bildirilmektedir (75,76). Little ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada sıçanlarda uzun süre (3 hafta-8 ay) alkole maruziyet sonrası oluşan yoksunluğun plazma konsantrasyonları değişmediği halde spesifik beyin bölgelerinde uzamış glukokortikoid konsantrasyon artışını tetiklediği tespit edilmiştir (74). Silva ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada alkolün hipotalamik vazopressin ve CRH üretimi üzerine etkilerinin alkolün kesilmesini müteakiben 2 ay içinde kısmen düzeldiği bulunmuştur (77). Ancak bazı hayvan çalışmalarında CRH'ya azalmış hipofizer duyarlılık ve strese karşı ACTH, β -endorfin ve kortizol cevabında azalma gibi değişikliklerin uzamış yoksunluk döneminde de sürdüğü bulunmuştur (78).

Alkol yoksunluğunun erken döneminde görülen hiperkortizolemi ile uyumlu olarak alkol bağımlılarının bir kısmında deksametazon supresyon testinde (DST) baskılanmama görülmektedir (79). Bu bulgu, yoksunluk döneminde HPA eksenin normal baskılayıcı geri bildirim sisteminde bozukluk olduğunu düşündürmektedir.

Genellikle DST pozitifliğinin yalnızca yoksunluk döneminde olan bir bozukluk olduğu kabul edilir ve yoksunluk dönemindeki depresyonla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (80).

Alkol bağımlıları sık sık yoksunluk dönemine girdiği için bu yoksunluk dönemlerinde ortaya çıkan epizodik kortizol artışlarının ilerleyen dönemlerde hipokampal atrofiye neden olarak, kronik bağımlılarda görülen bilişsel gerilemeden ve depresyona eğilimli oluştan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (81,82). Ayrıca ne kadar çok yoksunluk dönemi geçirilmişse o kadar çok bilişsel gerilemenin olması, yoksunluklarda artan kortizolün alkoliklerde görülen bilişsel gerilikle ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir (83).

Alkol bağımlılığında ya da yoksunluğunda ortaya çıkan HPA eksen anormalliklerinin bir kısmının kalıtımla getirilen ya da erken çocukluk stresörleri sonucunda oluştuğu ve alkol bağımlılığına yatkınlığa katkıda bulunan bozukluklar olabileceği ileri sürülür (69,84,85). Ya da alkolün kendi oluşturduğu kalıcı HPA eksen bozuklukları uzamış yoksunlukta strese yanıt sistemini bozarak nüks olasılığını artırıyor olabilir. (58,86).

Sonuç olarak, HPA eksen işlevi gerek akut ve kronik alkol alımıyla, gerekse alkol yoksunluğu esnasında etkileniyor gibi görünmektedir. Alkolün yol açtığı HPA eksen değişiklikleri alkol bağımlılığının başlamasını ve alkolü bıraktıktan sonraki nüksleri de etkiliyor olabilir. Ayrıca birtakım kalıtsal özellikler alkole bağlı nöroadaptasyonu ve stresin etkisini değiştirerek HPA eksen cevabını da değiştiriyor gibi görünmektedir.

2.7. ALKOL BAĞIMLILIĞINDA ENDOJEN OPIOİDLERİN HPA EKSEN ÜZERİNE ETKİLERİ

Endojen opioidler hem organizmanın strese yanıtında hem de ödül sisteminde görev almaktadır. Strese yanıt olarak salınan β -endorfinin stresle aktif hale gelen HPA eksen hormonlarının yıkıcı etkisini azalttığı düşünülmektedir (63). Alkol yoksunluğunda plazmada β -endorfin düzeyinin azaldığı bulunmuştur (70,71). Opioid antagonistlerinin HPA eksenin normal endojen regülasyonunu değiştirdiği düşünülmektedir (87,88). Pek çok çalışma normal gönüllülerde naloksan (89-91) ve nalmeferen (92) gibi opioid antagonistlerinin intravenöz infüzyonunun ACTH ve kortizol düzeylerinde akut yükselmeye yol açtığını ortaya koymuştur; ancak az

sayıda çalışma naltreksona nöroendokrin cevabı araştırmıştır (93). Elde edilen bulgular naltreksonun nörobiyolojik etkisinin düzenlenmesinde HPA eksenin potansiyel rolünün olabileceğini öne sürmektedir. Bu bulgular aynı zamanda HPA eksen uyarımının kendisinin alkolizmin nörobiyolojisinde önemli bir rol oynadığını öne süren verilerle de tutarlıdır (94).

Oral naltrekson uygulanmasını takiben HPA eksen cevabını araştıran çalışmalar nöroendokrin değişiklikler açısından klinik olarak anlam taşıyabilir. Opioid sistemin tonik inhibisyonunu düzenleyen naltreksonun değişik reseptörler aracılığıyla olan etkisi, tedaviye yanıtla ve naltreksonun strese yanıt veren opioid aktivitesiyle ilişkili olabilir. Bu nedenle oral naltreksona akut ve uzun dönem nöroendokrin cevabın araştırılması strese yanıt veren endojen opioid sistemin rolünü açıklamaya yardım edebilir (93).

Alkol bağımlılarında ve yoksunlukta naloksana HPA eksen aktivitesini ortaya koyan çalışmalar olmasına rağmen (95) alkol yoksunluğunda oral olarak uygulanan naltreksona HPA eksen cevabını ortaya koyan az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Farren ve arkadaşlarının (1999) yaptığı bir çalışmada bir aydan uzun süredir alkol yoksunluğunda olan 6 hastaya değişken dozlarda (0, 25, 50, 100 mg) oral naltrekson verilmiş ve HPA eksen aktivitesini değerlendirmek amacıyla ACTH, kortizol ve prolaktin düzeylerine bakılmıştır. Verilen dozların herbirinde kortizol ve ACTH seviyeleri yüksek bulunmuştur. Serum prolaktin seviyelerinin ise naltrekson dozundan etkilenmediği görülmüştür. Bulgular naltreksonun HPA eksenini stimüle ettiğini ve farklı dozlardaki naltreksonun benzer HPA yanıtına neden olduğunu göstermiştir. (96).

Alkol bağımlısı gönüllülerde yapılan başka bir çalışmada 18 kişiye 6 gün boyunca 50 mg/gün dozunda naltrekson verilmiş, 6. günün sonunda ise bu kişilerde ACTH ve kortizol seviyeleri yüksek bulunmuştur. Prolaktin düzeyinde farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca naltrekson tedavisi uygulananların daha az alkol aldığı, alkolü daha yavaş içtikleri ve alkol içme isteklerinin azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada naltreksonun alkol bağımlılarında alkol içme isteğini ve tüketilen alkol miktarını azalttığı hipotezi doğrulanmıştır. Naltreksonun alkol içmeyi, alkol isteğini baskılayarak azalttığı ve bu etkinin naltreksonun HPA eksenini aktive etme yeteneğiyle ilişkili olabileceği varsayılmıştır (97).

Naltreksona HPA eksen cevabını araştıran diğer bir çalışmada tahminen yarısının ailesinde alkolizm öyküsü olan 17 sosyal içici sağlıklı kişide 50 mg oral naltrekson plasebo ile karşılaştırılmıştır. Naltrekson verilen grupta ACTH ve kortizol düzeylerinin plasebo grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yine pozitif aile öyküsü olan alt grupta ACTH ve kortizol seviyeleri naltrekson verilmesini takiben uzun süre yüksek kalırken, aile öyküsü olmayanlarda nöroendokrin değişiklik gözlenmemiştir. Bulgular oral olarak verilen naltreksonun akut olarak HPA eksenini disinhibe ettiğini ve aile öyküsü nedeniyle biyolojik olarak bağımlılığa yatkın olduğu varsayılan bireylerin, endojen opioid sistemin kontrolü altında HPA eksenlerinin değişik düzenlenmeye uğradığını ortaya koymuştur (93).

Tedavi arayışında olmayan şiddetli alkol içicilerinde yapılan bir çalışmada katılımcılar iki gruba ayrılmış ve bir gruba naltrekson alımını takiben diğer gruba ise plasebo alımını takiben alkol infüzyonu uygulanmıştır. Bazal ve alkol infüzyonu sonrasında kortizol düzeyleri ölçülmüş, naltreksonun plaseboya göre kortizol düzeylerini anlamlı derecede yükselttiği, naltrekson alan grupta daha fazla olmak üzere kortizol düzeylerinin her iki grupta alkol infüzyonunu takiben düştüğü tespit edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada kortizol düzeyleri ve alkolün pekiştirici etkileri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarından hareketle naltreksonun şiddetli alkol içicilerde kortizol düzeylerini değiştirdiği ve bu etkinin de HPA eksenini aktive etme özelliğiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (98).

Sonuç olarak, naltrekson HPA eksenini uyararak alkol içme isteğinin azalmasını sağlıyor gibi görünmektedir. Naltreksona artmış HPA eksen yanıtı, opioid antagonizmasının HPA hormon salınımı üzerine direkt etkisiyle ortaya çıkıyor olabilir ve naltrekson bu etkiyi HPA'nın düzenlenmesinde yer alan opioid reseptörlerini antagonize ederek gösteriyor gibi görünmektedir.

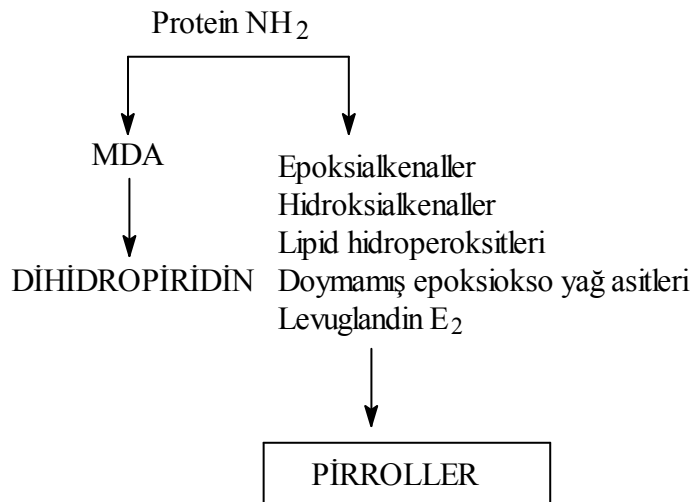
2.8. OKSİDATİF STRES VE ALKOLİZM

Alkol fazla miktarda alındığında toksik bir madde haline gelmektedir. Etanol metabolizması esnasında serbest radikal oluşumuyla birçok organ sistemi etkilenmektedir. Oksidatif stresin değişik dokularda alkolle ilişkili toksisite ve hasar gelişimindeki rolü, artmış serbest radikal üretimi ve/veya azalmış antioksidan savunma mekanizmalarını araştıran çalışmaların odağı haline gelmiştir (99-102). Karaciğerde alkolün yıkımı alkol dehidrojenaz ve sitokrom P450 2E1 (CYP2E1)

yoluyla olmaktadır. Alkol dehidrojenaz alkolü asetaldehite dönüştürürken, CYP2E1 alkolü hidroksietil radikalini (HER) de içine alan yüksek oranda reaktif oksijen türevleri içeren oksijen radikallerine ve aynı zamanda asetaldehite de dönüştürür (103,104). CYP2E1, yüksek oranda süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türevleri üretimine yol açan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesine sahiptir (105). CYP2E1'nin bu özelliği kronik alkole maruziyet esnasında oluşan oksidatif stres için anahtar faktörlerden biri gibi görülmektedir (106). Hem insanların hem de alkolle beslenmiş kemirgenlerin karaciğer mikrozomlarında CYP2E1 içeriği NADPH oksidaz aktivitesi ve lipid peroksidasyonu ile olumlu ilişki içindedir (105).

Süperoksit radikallerinin biyomoleküller ile etkileşimi biyomoleküllerin modifiye olması ve hatta hasar görmesiyle sonuçlanır. Lipid peroksidasyonunun toksisitesi, peroksidasyon sırasında üretilen α , β doymamış veya dikarbonilik aldehytlerin açığa çıkmasına bağlanabilir. Lipid peroksidasyon ürünleri arasında sayılan malondialdehit (MDA), 4-hidroksi-2-alkenal, 4,5 epoksi-2-alkenal gibi aldehytlerin genel özelliği; proteinlerdeki reaktif grupları modifiye ederek, proteinler üzerinde okside lipid/amino asit reaksiyon ürünü (OLAARP) olarak adlandırılan birtakım değişikliklere yol açmalarıdır. OLAARP oluşumu, proteinlerin varlığında, lipid peroksidasyonunun nihai etkisi olarak kabul edilmektedir.

Günümüze kadar immünolojik yöntemlerle tanımlanan çok sayıda OLAARP olmasına rağmen; bunlardan sadece birkaçı, doğrudan kimyasal yollarla tayin edilebilecek stabiliteye sahiptir: dihidropiridinler ve pirroller.



Şekil 1. Organizmada Dihidropiridin Pirrolize Protein oluşumu

Oksidatif stresi takiben, proteinlerin serbest amino gruplarının lipid peroksidasyon ürünleriyle reaksiyonu sonucunda doğal ve yaygın şekilde oluşan pirrolize proteinlerin tayini, hücrelerin veya organizmanın maruz kaldığı stresin gösterilmesinde bir “marker” olarak kullanılabilir.

Pirrolizasyonun belirlenmesi için, Ehrlich reaktifi (DMAB) ile pirrol tayini yapılabilir. Çünkü sadece pirrollerin oluşturduğu Ehrlich reaksiyon ürünleri, ortamda bulunan pirrollerin varlığını gösterecektir (107,108).

Clemens ve arkadaşlarının (1986) yaptığı bir çalışmada 4 haftalık alkol yoksunluğu sonrası alkoliklerin kırmızı kan hücrelerinde daha az poliansatüre yağ asiti bulunmasına rağmen H_2O_2 'e bağlı lipid peroksidasyonunun derecesinin kontrol grubuyla aynı olduğu bulunmuştur (109). Ratlara etanol verilerek yapılan başka bir çalışmada karaciğerlerinin perisantral bölgelerindeki H_2O_2 üretiminin kontrol grubuna oranla 4 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Veriler H_2O_2 üretimindeki artışın, lokal artışların etanole bağlı hepatotoksistede yer alabileceği varsayımıyla uyumlu olduğunu göstermiştir. (110).

Reaktif oksijen türevleri (özellikle H_2O_2 ve O_2^-)'nin, protein zincirinde bulunan His, Trp, Cys, Pro, Meth, Arg ve Lys gibi amino asit artıkları ve/veya peptid bağlarıyla etkileşimi sonucunda, protein üzerinde oluşan karbonil bileşikler (PCC), erken oksidatif protein hasarının gösterilmesinde son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır (111). Reaktif türevler yoluyla proteinlerin oksidatif modifikasyonu, bir dizi bozukluk ve hastalığın etyolojisinde ve ilerlemesinde rol oynar (112). Bazı araştırmacılar etanolün veya asetaldehitin protein oksidasyonu ile hücre hasarını artırabileceğini öne sürmektedir (113). Serbest radikallerin proteinlerdeki tiyol (-SH) gruplarının da oksidasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (114,115).

(-SH) gruplarının disüflitlere ve oksiasitler gibi diğer oksitlenmiş türevlere dönüşümü, radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirtisidir (116). Rouach ve arkadaşlarının (1997) sıçanlarda yaptığı bir çalışmada etanolle beslenen ratların protein tiyol konsantrasyonlarında azalma ve protein karbonil miktarında artış olduğu görülmüştür (117). İnsanlarda alkol yoksunluğu esnasında proteinlerdeki -SH gruplarının ölçüldüğü bir çalışma bulunmamaktadır.

Mutlu-Türkoğlu ve arkadaşlarının (2000) yaptığı bir çalışmada kronik alkolizmi olan kişilerde alkolün lipid, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) üzerine olan toksik

etkisi araştırılmış ve alkol bağımlılarında serum MDA ve protein karbonil düzeylerinde önemli oranda artış saptanmıştır. Ayrıca lenfositlerde endojen olarak ve H_2O_2 'e bağlı DNA hasarında da artış olduğu gözlenmiştir (118). Grattagliano ve arkadaşlarının (1996) yaptığı diğer bir çalışmada aktif olarak alkol alanlarda plazma protein karbonil düzeyinin alkol yoksunluğundakilerden, kronik viral hepatiti olanlardan ve sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu bulunmuştur (119). Hayvan çalışmaları mevcut olmasına rağmen insanlarda alkol yoksunluğunda plazma protein karbonil düzeylerinin ölçüldüğü başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Nötrofiller, monositler ve makrofajlar, reaktif oksijen türevleri üretimi bakımından yüksek aktiviteye sahip olan hücrelerdir. Bu fagositik hücrelerde, solunum patlaması sırasında aşırı miktarda radikal üretildiği gibi, daha ileri etkileşimlerle çok daha güçlü oksidanlar da oluşabilmekte; nötrofillerde miyeloperoksidazın (MPO) katalizlediği reaksiyonlar sonucunda en toksik ve en reaktif türler olan HOCl ve kloraminler (RNH-Cl) gibi klorlu oksidanlar üretilmektedir (120). MPO nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan bir enzimdir ve MPO'nun enzimatik aktivitesinin ölçümü nötrofil niceliği için geçerli bir metoddur (121-123). Enflamasyon esnasında nötrofiller infiltre olarak MPO gibi antimikrobial ajanlar açığa çıkarırlar (124,125). Etanole maruziyet ise nötrofillerin biraraya gelmesinde ve fonksiyonlarında bozuklukla ilişkilidir. Bu şekilde nötrofil apoptozisi artmakta ve bakterisidal aktivite azalmaktadır (126,127).

Fitzgerald ve arkadaşlarının (2007) ratlarda yaptığı bir çalışmada ratlara etanol verilmesini takiben eksizyonel yara oluşturulmuş ve akut olarak etanole maruziyetin erken enflamatuar cevap üzerine etkileri incelenmiştir. Hasardan sonraki 12-24 saat içinde yara dokusundaki MPO aktivitesinde önemli derecede azalma olduğu görülmüştür (128).

Kronik alkoliklerde yapılan bir çalışmada alkole bağlı olarak ince bağırsaklardaki artmış enflamatuar aktiviteyi değerlendirmek için kısa alkol yoksunluğunu takiben intestinal nötrofil ve eozinofil aktivitesi değerlendirilmiştir. Nötrofil turnover belirleyicisi olarak MPO ölçümü yapılmıştır. Jejunumlarında nötrofil granülosit turnoverinin arttığı, sirotik olmayan alkoliklerin jejunal sıvısında MPO konsantrasyonunun yükseldiği, sirotik alkoliklerde ise kontrol grubuyla benzer olduğu saptanmıştır (129).

Aytaçoğlu ve arkadaşlarının (2006) yaptığı bir çalışmada da alkole bağlı oluşan akciğer hasarını incelemek için ratlara etanol verilmesini takiben akciğer dokusunda ve serumda MPO aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Bulgular yüksek miktarda akut olarak verilen alkolün akciğerde hasara yol açarak sistemik ve lokal oksidatif stresi ağırlaştırdığını öne sürmektedir (130).

Sonuç olarak, alkol alımı dokularda oksidatif hasara yol açarak çeşitli reaktif oksijen radikallerinin salınmasına neden oluyor gibi görünmektedir. Alkol yoksunluğunda ise oksidatif stres belirleyicilerinde meydana gelen değişiklikleri gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle alkol yoksunluğunda oksidatif hasarın farklı belirleyiciler açısından incelenmesi alkole bağlı gelişen enflamasyon, doku hasarı, azalmış antioksidan aktivite ve immün cevap gelişimindeki olası mekanizmalar ve alkole bağlı oluşan hastalıkların tedavisinde antioksidanların olası klinik kullanımı konusunda yeni görüşler ortaya koyabilir.

3. DENEKLER VE YÖNTEM

3.1. DENEKLER

Bu çalışmaya, Ocak 2009-Ocak 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören, DSM-IV-TR (1) teşhis kriterlerine (Ek 1,2) göre alkol bağımlılığı tanısı alan ve alkol yoksunluğunda olan 20-60 yaşları arasında 23 erkek hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan aynı yaş gurubundaki 20 sağlıklı erkek dahil edilmiştir. Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından konulmuştur. Hastalar çalışma boyunca hastanede kalmışlar ve klinik ve psikometrik değerlendirmeleri aynı kişi (A.B.) tarafından yapılmıştır.

Dışlama kriterleri:

- Eş zamanlı veya geçmişte psikiyatrik hastalık öyküsü,
- Alkol dışı madde (sigara dışında) kullanımı veya bağımlılığı,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıklar,
- Endokrinolojik hastalıklar,
- Dekompanse düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Diğer kronik ve metabolik hastalıklar.

Kontrol gurubu için de aynı kriterlere ilave olarak; şu anda ya da geçmişte alkol ve madde kullanımı ve 1. derece akrabalarında alkol ve madde kullanım bozukluğu olması dışlama kriterleri olarak alınmıştır.

Hasta ve kontroller; fizik, psikiyatrik ve nörولوjik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçilmiştir.

Hastaların ve kontrollerin sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur.

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje No: TST-09-693) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik kurulunca onaylanmıştır (tarih: 02.12.2008 ve karar no: 2008/602). Hasta ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alınmıştır.

3.2. YÖNTEM

Aktif olarak alkol kullanmakta olan alkol bağımlısı hastalara yoksunluk belirtileriyle yatışlarının 1. gününde sabah alkolmetreye üfleterek alkol düzeyi ölçümü yapılmıştır. Düzeyi 0.05 promil ve altında olanlarda çalışmaya başlanmıştır. Alkolmetre ile kontrol haftada bir tekrarlanmıştır.

Hastalara yatışlarının 1. gününden itibaren polivitamin (200 mg/gün Tiamin içerecek şekilde) ve diazepam (ortalama 34.78 ± 12.38 mg/gün dozlarında, 15-90 mg/gün aralığında) verilmiştir.

23 hasta içenisinden; 3 hasta tedavisi tamamlanmadan taburcu olmak istedikleri için 3 hastanın tedavi sonrası ölçümleri yapılamamıştır.

Yapılan işlemler, hastalar için şu şekilde idi:

Psikometrik ölçümler:

- Hastaların yatışlarının ilk haftasında, alkolizmin şiddetini belirlemek amacıyla “Michigan Alkolizm Tarama Testi” (MATT) (131) (Ek 3) uygulanmıştır. Yoksunluk şiddetini belirlemek ve takip etmek için 1. ve 28. günlerde “Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme” (CIWA-A, Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) (132) (Ek 4) ölçeği yapılmış ve skorları kaydedilmiştir.

- Yatışlarının ilk haftasında, anlık agresiviteyi ölçmek için “Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği” (BPSÖ) (133) (Ek 5) uygulanmıştır.
- Depresyonun değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (134) (Ek 6) 1. ve 28. günde uygulanmıştır.
- Anksiyetenin değerlendirilmesi için Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HADÖ) (135) (Ek 7) 1. ve 28. günde uygulanmıştır.

Kontrol grubunda ise BPSÖ, HDDÖ ve HADÖ bir kez uygulanmıştır.

- Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Sözel Bellek Süreçleri Testi A ve B listesi (SBST) (136) (Ek 8-9), Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) Sayı Menzili Alt Testi (Digit Span Subtest, SMT) (137) (Ek 10) ve Stroop Testi (138) (Ek 11) kullanılmıştır. Testlerin hasta ve kontrol grubuna mümkün olduğunca eş koşullarda uygulanmasına özen gösterilmiştir. Sessiz bir odada ve aynı zaman diliminde (09.00-11.00 arasında) deneklerin bilişsel işlevleri değerlendirilmiştir. Hasta grubunda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi 1. ve 28. günlerde olmak üzere iki kez, kontrol grubunda ise bir kez yapılmıştır. Bu nöropsikolojik testlerin nasıl yapıldığı ve anlamları ileride ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

BDNF, oksidatif stres parametrelerinin ölçümü ve hormonal ölçümler:

- Hastalardan alkol yoksunluğunun 1. ve 28. gününde, bir gece açlıktan sonra sabah saat 08.00’da antekübita venden BDNF, serumda/plazmada lipid hidroperoksit (LPO), pirrolize protein, MPO, protein karbonil bileşikler (PCC) ve proteine bağlı/serbest tiyol grubu düzeylerinin ölçümleri için kan örnekleri alınmıştır. BDNF için alınan kan örnekleri standart vakumlu tüpe, LPO, pirrolize protein, MPO, PCC ve proteine bağlı/serbest tiyol grubu için alınan kan örnekleri antikoagülanlı (heparinli) ve antikoagülanlı tüplere konularak 30 dakika içerisinde 4°C’de 2000 g’de 10 dk santrifüj edilmiştir. Ayrılan plazma ve serum örnekleri analiz edilinceye kadar -70°C’de saklanmıştır.
- Hastalara alkol yoksunluğunun 8. gününde, bir gece açlıktan sonra sabah saat 08.00’da 50 mg naltrekson verilmeden önce (0. dakika) ve naltrekson verildikten sonra 60., 90., 120. ve 180. dakikalarda kortizol, ACTH ve prolaktin düzeylerinin ölçümleri için kan alınmıştır. Kortizol, prolaktin için alınan kan örnekleri standart

vakumlu tüpe, ACTH için alınan örnekler ise EDTA'lı (Etilendiamin tetra asetik asit) tüpe konularak alınışından itibaren iki saat içinde santrifüj edilmiş ve analiz edilinceye kadar -70°C 'de saklanmıştır.

Kontrol grubuna ise;

- Kontrollerden serumda BDNF, serumda/plazmada LPO, pirolize protein, MPO, PCC ve proteine bağlı/serbest tiyol grubu düzeylerinin ölçümleri için bir gece açlıktan sonra sabah saat 08.00'da kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca aynı gün kontrollere 50 mg naltrekson verilmeden önce (0. dakika) ve naltrekson verildikten sonra 60., 90., 120. ve 180. dakikalarda kortizol, ACTH ve Prolaktin düzeylerinin ölçümleri için kan örnekleri alınmıştır. Psikometrik ve nöropsikolojik testler uygulanmıştır.

3.2.1. Biyokimyasal Analiz

3.2.1.1. Hormonal analiz

Serum kortizol düzeyi RIA (DIAsource Cortisol-RIA-CT) kiti ile ölçülmüştür. Sensitivite limiti $0.9 \mu\text{g/ml}$, ölçüm içi varyasyon katsayıları $3.7 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda %5.2; $28.3 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda %7.7 ve ölçüm arası varyasyon katsayıları $5.48 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda %11.5; $36.85 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda %15.1 idi.

Serum ACTH düzeyi IRMA (DIAsource ACTH-IRMA Kit) kiti ile ölçülmüştür. Sensitivite limiti 1.16 pg/ml , ölçüm içi varyasyon katsayıları 17.5 pg/ml konsantrasyonda %6.4; 69.3 pg/ml konsantrasyonda %3.0 ve ölçüm arası varyasyon katsayıları 29.6 pg/ml konsantrasyonda %4.8; 121.9 pg/ml konsantrasyonda %6.2 idi.

Serum prolaktin düzeyi IRMA (DIAsource PRL-IRMA Kit) kiti ile ölçülmüştür. Sensitivite limiti 0.35 ng/ml , ölçüm içi varyasyon katsayıları 7.5 ng/ml konsantrasyonda %3.3; 26.6 ng/ml konsantrasyonda %1.4 ve ölçüm arası varyasyon katsayıları 7.4 ng/ml konsantrasyonda %9.2; 49.1 ng/ml konsantrasyonda %2.2 idi.

- 8. gün Naltrekson sonrasında ölçümü yapılan her hormon (kortizol, ACTH ve prolaktin) için en yüksek değerler (pik) hesaplanmıştır.

Pik Kortizol : 60., 90., 120. ve 180. dakikaların değerleri içindeki en yüksek

kortizol değeri

Pik ACTH : 60., 90., 120. ve 180. dakikaların değerleri içindeki en yüksek

ACTH değeri

Pik prolaktin : 60., 90., 120. ve 180. dakikaların değerleri içindeki en yüksek

prolaktin değeri

- Naltreksona hormonların cevaplarını değerlendirmek için test sonrası tüm hormonların cevabındaki maksimum değişim (Δ değerleri) her test için ayrı ayrı hesaplanmıştır

Δ hormon değerleri; Naltrekson sonrası en yüksek hormon değerinden bazal hormon değeri çıkarılarak hesaplanmıştır.

Δ kortizol : (Naltrekson sonrası en yüksek kortizol değeri) — (bazal kortizol değeri)

Δ ACTH : (Naltrekson sonrası en yüksek ACTH değeri) — (bazal ACTH değeri)

Δ prolaktin: (Naltrekson sonrası en yüksek prolaktin değeri) — (bazal prolaktin değeri)

- Yine naltreksona hormon cevaplarını değerlendirmek için test boyunca ölçülen hormon değerlerinden oluşan hormon cevap eğrisinin altında kalan alan (EAA) hesaplanmıştır.

3.2.1.2. BDNF ve oksidatif stres parametrelerinin analizi

- Serum BDNF düzeyi Enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA) (BOSTER Immunoleader Quantitative Analysis Human BDNF Enzymeimmunoassay Kit) kiti ile ölçülmüştür. (Sensitivite: < 2 pg/ml).

Prosedürde sırasıyla 1:50 oranında dilüe edilen örnekler 0.1 ml solüsyon eklenir. Mikroplak ile üzeri kapatılıp 30 dk. bekletilir. 0.1 ml antihuman BDNF antikor çalışma solüsyonuna eklenir ve 37°C’de 60 dk beklenir. 3 kez yıkama yapılır. 0.01M TBS veya 0.01M PBS ile yıkanır. Her seferinde yıkama solüsyonu 1 dk kuyucukta kalır. 0.01 ml avidin Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) çalışma solüsyonu eklenir ve 37°C’de 30 dk beklenir. 5 kez yıkama yapılır. 90 µl TMB renk geliştiren ajandan eklenir. 37°C’de karanlıkta 17-22 dk beklenir. Konsantre BDNF standartları mavi olurken diğer kuyucuklar belirgin renk vermez. 0.1 ml TMB stop solüsyonu eklenir. Renk sarıya döner. 450 nm’de 30 dk

okuma yapılır. Standartların miktarları ve optik dansiteleri baz alınarak bir eğri çizilmiş ve bulunan değerler pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

- BDNF düzeylerindeki yoksunluk boyunca değişimi değerlendirmek için Δ değerleri hesaplanmıştır.

Δ BDNF : (28. gün BDNF düzeyi)–(1. gün BDNF düzeyi)

- Plazma H_2O_2 (lipid hidroperoksit) aktivitesi, hidrojen peroksit varlığında Fe^{+2} ’den Fe^{+3} ’e oksitlenen demirin ksilenol oranj ile oluşturduğu mavi-mor renkli kompleksin renk şiddetinin 560 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına göre tayin edilmiştir.

Serum PCC aktivitesi, protein yapısındaki karbonil (aldehit ve keton) gruplarının 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile oluşturdukları hidrazonların renk şiddetinin 360 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına göre tayin edilmiştir.

Plazma Tiyol aktivitesi, proteine bağlı/serbest tiyol tarafından Elman Reaktifi (5,5’-di tiyobis-2- nitrobenzoik asit; DTNB)’nin redüklenmesiyle açığa çıkan koyu sarı renkli TNB’nin renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına göre tayin edilmiştir.

Plazma MPO aktivitesi, peroksidaz substratı olan o-dianisidin’in H_2O_2 varlığında MPO tarafından oksitlenmesiyle oluşan sarı-turuncu renkli ürünün renk şiddetinin, 460 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına göre tayin edilmiştir.

Serum pirrolize protein aktivitesi, pirrolize proteinlerin, asidik ortamda ve yüksek sıcaklıkta, dimetilaminobenzaldehit (DMAB) ile etkileşimi sonucu oluşan mavi-mor renkli Ehrlich reaksiyon ürünlerinin renk şiddetinin, 570 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına göre tayin edilmiştir.

3.2.2. Çalışmada Kullanılan Nöropsikolojik Testler

3.2.2.1. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

SBST, anlık bellek, dikkat, bilginin kazanılması (acquisition), saklama (retention), hatırlama (recall) ve tanıma süreçleri hakkında bilgi verir. Bir kelime listesi öğrenme testi olan Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi’nin Türkçe’ye uyarlanmış şeklidir (136). Geçerlik ve güvenirlik çalışması Öktem tarafından yapılmış, nörolojik rahatsızlığı olan hastalıklarda ve depresyon hastalarında bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır (139, 140). Bu testte birbiri ile ilişkisiz 15 kelimedenden oluşan

bir kelime listesi deneğe ardı ardına 10 kez okunur ve her defasında bu kelimelerden hangileri aklında kalmışsa söylemesi istenir. Eğer denek 10. denemeye gelmeden önce 15 kelimenin tamamını söyleyebilmişse, bundan sonraki denemelerin tamamını bilmiş kabul edilerek, öğrenme deneyine orada son verilir. Denekten 40 dakika sonra bu kelimeleri (kelime listesi kendisine tekrar okunmaz) hatırladığı kadarıyla tekrar söylemesi istenir ve bu ‘geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama’ denemesi olarak değerlendirilir. Bu denemede 15 kelimenin tamamını hatırlayamadıysa, ‘tanıyarak hatırlama’ denemesine geçilir. ‘Tanıyarak hatırlama’ denemesinde deneğin eline testin 15 kelimesinin, sessel ve anlamsal olarak benzerlerinin de bulunduğu karıştırılarak oluşturulmuş bir liste verilir. Denekten biraz önce hatırlayamadığı kelimeleri bu listeden bulup işaretlemesi istenir. Kendiliğinden hatırladığı ve tanıdığı kelimelerin toplamı, o deneğin ‘toplam hatırlama’ skorunu oluşturur. Bu testte kullanılan kelime listesinin A, B ve C olmak üzere üç ayrı formu bulunmaktadır ve üç listedeki kelimeler birbirinden farklıdır. Bizim çalışmamızda alkol yoksunluğundaki hastalar erken yoksunlukta (1. gün) A listesi (Ek 8), geç yoksunlukta (28.gün) ise B listesi (Ek 9) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kontrol gruplarında ise A listesi kullanılmıştır.

3.2.2.2. WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi (SMT)

WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi’nin (137) başlıca bellek ve dikkati sürdürme işlevleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ek 10). Ancak sayı menzili alt testinin dikkat kapasitesini mi yoksa kısa süreli bellek kapasitesini mi ölçtüğü açık değildir. SMT ileri alt testi daha çok anlık bellek ve dikkat, SMT geri alt testi ise mental kontrol ve çalışan belleği değerlendirmek için kullanılmaktadır.

Sayı menzili alt testi ‘ileri doğru sayı menzili’ ve ‘geriye doğru sayı menzili’ olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu iki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Her iki bölümde de sayılar birer birer artmaktadır. İleri doğru sayı menzili üç rakamlı itemle başlayıp yedinci itemde dokuza, geriye doğru sayı menziline ise iki rakamla başlayıp yedinci itemde sekize ulaşır. Her bölümdeki her bir item iki denemeden (aynı sayıda, fakat farklı rakamların olduğu sayı dizileri) oluşur.

İleri doğru sayı menziline, sayılar saniyede bir sayı şekilde okunur ve denekten aynı sıra ile sayıları doğru bir şekilde tekrar etmesi istenir. Her doğru denemeden sonra

bir sonraki sayı dizisine geçilir. Denek üst üste iki denemede başarısız olursa testin bu aşamasına son verilir.

Geriye doğru sayı menziline ise, sayılar yine sıra ile ve gittikçe artan sayıda okunur. Denekten bu defa bizim söylediğimiz sıralı sayıları tersten başlayarak (en son söylediğimiz sayıyı en başta söyleyerek) ve doğru sıra ile sayması istenir. Üst üste iki denemede başarısız olduğunda bu aşamaya da son verilir.

Her iki bölümün puanlaması aynıdır. Her bir item'in iki denemesinde de başarılı olmuşsa 2 puan, bir denemesinde başarılı olmuşsa 1 puan, iki denemede de başarısız olmuşsa 0 puan verilir. Daha sonra her bölümden aldığı puanlar ayrı ayrı toplanır, daha sonra her iki bölümün puanları toplanarak tüm test için toplam puan hesaplanır. Her bir bölümde alacağı en yüksek puan 14, tüm test için alacağı en yüksek puan ise 28'dir.

3.2.2.3. Stroop Testi

Stroop Testi (138) başlıca beynin frontal bölgesinin faaliyetini yansıtan ve enterferans oluşumunu değerlendiren bir nöropsikolojik testtir (Ek 11). Stroop etkisi bir kelimenin yazılımlında kullanılmış olan rengin söylenmesi istendiğinde elde edilir. Ancak bu kelimenin kendisinin de bir rengi ifade etmesi gerekmektedir. Örneğin 'YEŞİL' kelimesi mavi renkte yazılmışsa yani kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse, çelişkiden dolayı o rengi söyleme zamanı, renk ve kelimenin aynı olduğu duruma göre uzar. Stroop bozucu etkisi (Stroop interference effect), işte bu gecikmeyle ilgilidir. Etki, rengi söylemeye odaklanan bireyde, aynı zamanda renk ismini okuma eğiliminin bulunmasından kaynaklanır (141).

Stroop Testi'nin dört bölümü vardır; siyah yazılmış renk adlarını okuma, renkli karelerin rengini söyleme, kelimeyle aynı olmayan renkte yazılmış renk adlarını okuma ve renkli yazılmış kelimeyi okumayıp rengini söyleme. Testin çeşitli versiyonlarında, kullanılan renkler, item sayısı, bölümleri, uygulama sırası ve puanlama bakımından farklılıklar vardır.

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarında uygulanan versiyon kullanılmıştır. Bu versiyonda kırmızı, yeşil ve mavi olmak üzere üç renk vardır. Her biri 10'ar item içeren altı satırda toplam item sayısı 60'tır. Test materyalinin üç bölümü vardır; ilk bölümde, hiçbir renk adı kendi rengi ile

yazılmama koşulu ile farklı renklerle yazılmış renk isimleri (örneğin ‘KIRMIZI’ kelimesi mavi ya da yeşil renkte yazılmıştır), ikinci bölümde bahsedilen 3 renkte 60 adet küçük renkli dörtgen ve üçüncü bölümde siyah renkte yazılmış renk isimleri vardır. Bu çalışmada üçüncü bölüm okutulmamıştır.

Uygulama üç aşamalıdır. İlk olarak denekten dörtgenlerin rengini olabildiğince hızlı ve doğru olarak söylemesi istenir. İkinci aşamada deneğin renk isimlerini yine olabildiğince hızlı ve doğru olarak okuması söylenir. Üçüncü aşama ise aynı kelimelerin okumadan renklerini söylemeye dayalı ‘bozucu etki’ oluşumunu değerlendirme aşamasıdır. Her üç bölümde harcanan süre, yanlışlar ve kendiliğinden düzeltmeler kaydedilir.

Değerlendirmede üçüncü bölümde kaydedilen süreden ikinci bölümdeki okuma süresi çıkartılır. Bu sürenin fazla olması ve üçüncü bölümdeki hata ve kendiliğinden düzeltmelerin fazla olması, dikkatin kolay çelinebilir ve uygun olmayan/anlık cevap eğilimlerini bastırmada bir güçlük olduğunu gösterir.

3.3. İSTATİSTİKİ ANALİZ

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı “Kolmogorov-Smirnov testi” ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılmasında dağılımın normal olduğu veriler için “bağımsız örnekler t testi”; dağılımın normal olmadığı veriler için “Mann-Whitney U testi” kullanılmıştır.

Hastaların ve kontrollerin nöropsikolojik test skorları sigara sayısı, yaş ve eğitim durumu eş değişken alınarak “çok değişkenli kovaryans analizi (MANCOVA)” ile karşılaştırılmıştır. Hastaların erken (1. gün) ve geç alkol yoksunluk (28. gün) dönemlerindeki nöropsikolojik test skorlarının karşılaştırılmasında dağılımın normal olduğu veriler için “Eşleştirilmiş t testi”, dağılımın normal olmadığı veriler için “Wilcoxon testi” kullanılmıştır.

Hastaların oksidatif stres ve BDNF düzeylerini kontrollerinkiyle karşılaştırmak için yaş, sigara sayısı ve beden kitle indeksi (BKİ) eş değişken alınarak “MANCOVA” uygulanmıştır. Hasta grubunun erken (1. gün) ve geç (28. gün) yoksunluk dönemlerindeki BDNF ve oksidatif stres parametreleri “Eşleştirilmiş t testi” ile karşılaştırılmıştır.

Hormonların Naltreksona verdikleri cevabı değerlendirmek amacıyla “tekrarlayan ölçümler ANOVA” uygulanmıştır.

Hasta ve kontrollerin bazal hormon, pik, delta (Δ) ve Eğri Altı Alanı (EAA) hormon değerlerini karşılaştırmak için “MANCOVA” uygulanmıştır. Yaş, sigara sayısı ve BKİ eş değişken olarak alınmıştır.

Naltreksona hormon cevaplarının EAA değerleri “Number Cruncher Statistical System (NCSS)” istatistik programı kullanılarak hesaplanmıştır.

Ailede alkol kullanım öyküsü olan ve olmayan hastalarda BDNF düzeylerini ve Δ BDNF’yi karşılaştırmak için yaş, BKİ ve sigara sayısı eş değişken olarak alınarak “MANCOVA” uygulanmıştır.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, psikometrik testleri, hormonal ve biyokimyasal değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için “Pearson korelasyon testi” uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve BKİ gibi sosyodemografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun tamamı sigara içiyordu ve okur-yazardı. Hastaların günlük sigara sayıları kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken ($Z=3.887$; $p<0.001$); eğitim süreleri kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($Z=3.658$; $p<0.001$). Ayrıca BPSÖ skorları hasta grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($t=5.783$; $df=1, 41$; $p<0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

Klinik veriler	Hasta grubu (n=23) Ort $\pm$ SS	Kontrol grubu (n=20) Ort $\pm$ SS	Karşılaştırma (Bağımsız örnekler t-testi ve Mann-Whitney U-testi)
Yaş (yıl)	41.04 $\pm$ 7.85	37.10 $\pm$ 6.12	$t=1.815$; $df=(1, 41)$; $p=0.077$
BKİ (kg/m ²)	24.71 $\pm$ 4.16	26.99 $\pm$ 3.13	$t=2.003$; $df=(1, 41)$; $p=0.052$
Sigara (sayı/gün)	27.65 $\pm$ 9.69*	13.55 $\pm$ 9.58	$Z=3.887$; $p<0.001$
Eğitim (yıl)	8.47 $\pm$ 3.25**	13.2 $\pm$ 3.98	$Z=3.658$; $p<0.001$
Alkole başlama yaşı	19.34 $\pm$ 6.27	-	
Alkol kullanım süresi (yıl)	21.69 $\pm$ 8.36	-	
Alkol miktarı (mg/gün)	205.95 $\pm$ 78.60	-	
MATT skoru	28.17 $\pm$ 9.33	-	
BPSÖ skoru	65.86 $\pm$ 18.0*	33.35 $\pm$ 18.82	$t= 5.783$; $df=(1, 41)$; $p<0.001$

n: Denek sayısı, BKİ: Beden kitle indeksi, MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi, BPSÖ: Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği.

*: Kontrollerinkinden yüksek, **: Kontrollerinkinden düşük

4.2. Hastaların ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması

1. gün:

Yaş, eğitim süresi ve günlük sigara sayısı eş değişken olarak alındığında erken (1. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların SBST'nin tanıma alt testi skorları kontrollerinkinden anlamlı derecede yüksek ($F=6.187$; $df=1, 38$; $p=0.017$); anlık bellek ve kendiliğinden hatırlama alt test skorları ise kontrollerinkinden anlamlı derecede düşük olarak bulundu (sırasıyla $F=11.034$; $df=1, 38$; $p=0.002$; $F=5.166$; $df=1, 38$; $p=0.029$). Yani hastalar SBST'nin tanıma alt testinden kontrollere göre daha iyi puan alırken, anlık bellek ve kendiliğinden hatırlama alt testinden daha kötü puan almışlardı. Öğrenme, kritere ulaşma, en yüksek öğrenme ve toplam hatırlama alt test skorları kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $F=3.722$; $df=1, 38$; $p=0.061$; $F=3.025$; $df=1, 38$; $p=0.090$; $F=0.843$; $df=1, 38$; $p=0.364$; $F=0.001$; $df=1, 38$; $p=0.976$).

Hastaların SMT toplam sayı menzili skorları kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken ($F=5.100$; $df=1, 38$; $p=0.030$); ileri sayı menzili ve geri sayı menzili skorları arasında fark bulunmadı (sırasıyla $F=2.689$; $df=1, 38$; $p=0.109$; $F=1.836$; $df=1, 38$; $p=0.183$).

Stroop testi süre farkı ve yanlış sayısı skorları hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (sırasıyla $F=15.683$; $df=1, 38$; $p<0.001$; $F=7.055$; $df=1, 38$; $p=0.011$). Hasta ve kontrol grubunun spontan düzeltme sayısı skorları arasında fark tespit edilmedi ($F=0.165$; $df=1, 38$; $p=0.687$) (Tablo 2).

Sonuç olarak, hastalarda yoksunluğun 1. gününde bellek, öğrenme ve dikkat işlevlerini değerlendiren testlerden bir kısmının (SBST anlık bellek ve kendiliğinden hatırlama; SMT toplam sayı menzili; Stroop testi süre farkı ve yanlış sayısı alt testleri) skorları kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötüydü.

Tablo 2. Eş değişkenler (yaş, eğitim süresi ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında erken (1. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçları

Nöropsikolojik testler	Hasta grubu (n=23) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Çok değişkenli kovaryans analizi- MANCOVA)
SBST			
Anlık Bellek	5.00±1.41**	6.7±1.17	F=11.034; df=(1, 38); p=0.002
Öğrenme Puanı	97.26±17.02	118.65±15.67	F=3.722; df=(1, 38); p=0.061
Kritere Ulaşma	10.73±1.05	7.55±2.91	F=3.025; df=(1, 38); p=0.090
En Yüksek Öğrenme	12.47±1.67	14.15±1.59	F=0.843; df=(1, 38); p=0.364
Kendiliğinden Hatırlama	10.86±2.34**	13.85±1.81	F=5.166; df=(1, 38); p=0.029
Tanıma	3.65±2.01*	1.10±1.71	F=6.187; df=(1, 38); p=0.017
Toplam Hatırlama	14.52±0.99	14.95±0.22	F=0.001; df=(1, 38); p=0.976
SMT			
İleri Sayı Menzili	4.95±1.26	7.10±2.26	F=2.689; df=(1, 38); p=0.109
Geri Sayı Menzili	4.26±1.21	6.10±2.26	F=1.836; df=(1, 38); p=0.183
Toplam Sayı Menzili	9.21±2.02**	13.95±4.71	F=5.100; df=(1, 38); p=0.030
Stroop			
Süre Farkı (sn)	57.00±22.86*	28.45±14.07	F=15.683; df=(1, 38); p<0.001
Yanlış Sayısı	2.69±2.89*	0.20±1.69	F=7.055; df=(1, 38); p=0.011
Spontan Düzeltme Sayısı	2.43±2.04	0.90±1.65	F=0.165; df=(1, 38); p=0.687

n: Denek sayısı, **SBST:** Sözel Bellek Süreçleri Testi, **SMT:** Sayı Menzili Testi

*: Kontrollerinkinden yüksek

**: Kontrollerinkinden düşük

28. gün:

Hastaların geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki SBST'nin anlık bellek ve öğrenme alt testi skorları kontrollerinkinden anlamlı derecede daha düşük olarak bulunurken (sırasıyla F=10.269; df=1, 35; p=0.003; ve F=4.684; df=1, 35; p=0.037), diğer alt test skorları kontrollerinkiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunun SMT ve Stroop testi skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 3).

Tablo 3: Eş değişkenler (yaş, eğitim süresi ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçları

Nöropsikolojik testler	Hasta grubu (n=20) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Çok değişkenli kovaryans analizi- MANCOVA)
SBST			
Anlık Bellek	5.10±1.97**	6.7±1.17	F=10.269; df=(1, 35); p=0.003
Öğrenme Puanı	98.65±16.62**	118.65±15.67	F=4.684; df=(1, 35); p=0.037
Kritere Ulaşma	10.35±1.78	7.55±2.91	F=2.779; df=(1, 35); p=0.104
En Yüksek Öğrenme	12.80±1.50	14.15±1.59	F=1.087; df=(1, 35); p=0.304
Kendiliğinden Hatırlama	11.85±2.10	13.85±1.81	F=0.809; df=(1, 35); p=0.374
Tanıma	3.00±2.00	1.10±1.71	F=1.005; df=(1, 35); p=0.323
Toplam Hatırlama	14.85±0.36	14.95±0.22	F=0.498; df=(1, 35); p=0.485
SMT			
İleri Sayı Menzili	5.65±1.53**	7.10±2.26	F=0.601; df=(1, 35); p=0.443
Geri Sayı Menzili	5.40±1.60	6.10±2.26	F=0.087; df=(1, 35); p=0.770
Toplam Sayı Menzili	11.05±2.52	13.95±4.71	F=0.912; df=(1, 35); p=0.346
Stroop			
Süre Farkı (sn)	42.60±21.58	28.45±14.07	F=3.191; df=(1, 35); p=0.083
Yanlış Sayısı	1.30±2.90	0.20±1.69	F=1.548; df=(1, 35); p=0.222
Spontan Düzeltme Sayısı	1.65±2.18	0.90±1.65	F=0.317; df=(1, 35); p=0.577

n: Denek sayısı, **SBST**: Sözel Bellek Süreçleri Testi, **SMT**: Sayı Menzili Testi

** : Kontrollerinkinden düşük

4.3. Hastaların erken (1.gün) ve geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması

Hastaların erken yoksunluk dönemindeki SBST'nin kendiliğinden hatırlama alt test skorları geç yoksunluk döneminkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken ($t=2.165$; $df=1, 19$; $p=0.043$) diğer alt test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

SMT geri ve toplam sayı menzili skorları erken yoksunluk döneminde daha düşük olarak bulunurken (sırasıyla $t=3.865$; $df=1, 19$; $p=0.001$; $t=4.124$; $df=1, 19$; $p=0.001$); ileri sayı menzili skorları arasında fark bulunmadı.

Stroop testi süre farkı, yanlış sayısı ve spontan düzeltme sayısı skorları erken yoksunluk döneminde geç yoksunluk dönemiyle karşılaştırıldığında daha yüksekti

(sırasıyla $t=3.024$; $df=1, 19$; $p=0.007$; $Z=2.119$; $p=0.034$; $t=2.131$; $df=1, 19$; $p=0.046$) (Tablo 4).

Sonuç olarak, hastalarda yoksunluğun 1. gününde kötü olan bellek, öğrenme ve dikkat ile ilgili işlevleri değerlendiren testlerin bir kısmının (SBST kendiliğinden hatırlama; SMT geri ve toplam sayı menzili; Stroop testi süre farkı, yanlış sayısı ve spontan düzeltme alt testleri) skorları 28. günde istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelmiş gibi görünüyordu.

Tablo 4: Hastaların erken (1. gün) ve geç (28.gün) yoksunluk dönemindeki nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması

Nöropsikolojik testler	1.gün (n=20) Ort ± SS	28.gün (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Eşleştirilmiş t testi ve Wilcoxon testi)
SBST			
Anlık Bellek	4.90±1.44	5.10±1.97	$t=0.373$; $df=(1, 19)$; $p=0.713$
Öğrenme Puanı	96.4±16.86	98.65±16.62	$t=0.633$; $df=(1, 19)$; $p=0.534$
Kritere Ulaşma	10.95±0.22	10.35±1.78	$Z=1.461$; $p=0.144$
En Yüksek Öğrenme	12.40±1.69	12.80±1.50	$t=1.140$; $df=(1, 19)$; $p=0.269$
Kendiliğinden Hatırlama	11.00±2.33 ^a	11.85±2.10	$t=2.165$; $df=(1, 19)$; $p=0.043$
Tanıma	3.75±2.12	3.00±2.00	$t=1.958$; $df=(1, 19)$; $p=0.065$
Toplam Hatırlama	14.75±0.55	14.85±0.36	$Z=0.816$; $p=0.414$
SMT			
İleri Sayı Menzili	4.95±1.31	5.65±1.53	$t=2.052$; $df=(1, 19)$; $p=0.054$
Geri Sayı Menzili	4.15±1.22 ^a	5.40±1.60	$t=3.865$; $df=(1, 19)$; $p=0.001$
Toplam Sayı Menzili	9.10±2.12 ^a	11.05±2.52	$t=4.124$; $df=(1, 19)$; $p=0.001$
Stroop			
Süre Farkı (sn)	56.45±24.47 ^b	42.60±21.58	$t=3.024$; $df=(1, 19)$; $p=0.007$
Yanlış Sayısı	2.45±2.78 ^b	1.30±2.90	$Z=2.119$; $p=0.034$
Spontan Düzeltme Sayısı	2.55±2.11 ^b	1.65±2.18	$t=2.131$; $df=(1, 19)$; $p=0.046$

n: Denek sayısı, **SBST:** Sözel Bellek Süreçleri Testi, **SMT:** Sayı Menzili Testi

a: 28. günden düşük

b: 28. günden yüksek

4.4. Hastaların ve kontrol grubunun psikometrik test sonuçlarının karşılaştırması

Hastaların erken yoksunluk döneminde HDDÖ ve HADÖ skorları kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olarak bulunurken (sırasıyla $Z=5.654$; $p<0.001$; $Z=5.704$; $p<0.001$) (Tablo 5); geç yoksunlukta yalnızca HDDÖ kontrollerinkinden yüksek olarak tespit edildi ($Z=1.417$; $p=0.038$) (Tablo 6).

Tablo 5: Erken (1. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun psikometrik test sonuçları

Psikometrik testler	Hasta grubu (n=23) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Mann-Whitney U-testi)
HDDÖ	14.08±7.35*	0.35±0.74	Z=5.654; p<0.001
HADÖ	17.47±7.29*	0.5±0.82	Z=5.704; p<0.001

n: Denek sayısı, HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, HADÖ: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

*: Kontrollerinkinden yüksek

Tablo 6: Geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun psikometrik test sonuçları

Psikometrik testler	Hasta grubu (n=20) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Bağımsız örnekler t-testi ve Mann-Whitney U-testi)
HDDÖ	2.15±3.55*	0.35±0.74	Z=1.417; p=0.038
HADÖ	2.20±2.48	0.5±0.82	t=2.904; df=(1, 38); p=0.242

n: Denek sayısı, HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, HADÖ: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

*: Kontrollerinkinden yüksek

4.5. Hastaların erken (1.gün) ve geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki CIWA-A ve psikometrik test sonuçlarının karşılaştırması

Hastaların CIWA-A, HDDÖ ve HADÖ skorları erken yoksunluk döneminde geç yoksunluk dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (sırasıyla t=8.406; df=1, 19; p<0.001; Z=3.848; p<0.001; t=10.117; df=1, 19; p<0.001) (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların erken (1. gün) ve geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki CIWA-A ve psikometrik test sonuçları

Psikometrik Testler	1.gün (n=20) Ort ± SS	28.gün (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Eşleştirilmiş t testi ve Wilcoxon testi)
CIWA-A	19.35±10.11 ^a	1.15±1.98	t=8.406; df=(1, 19); p<0.001
HDDÖ	13.90±7.10 ^a	2.15±3.55	Z=3.848; p<0.001
HADÖ	17.25±7.60 ^a	2.20±2.48	t=10.117; df=(1, 19);p<0.001

n: Denek sayısı, **CIWA-A:** Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği, **HDDÖ:** Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, **HADÖ:** Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

a: 28. günden yüksek

4.6. Hasta ve kontrol gruplarının BDNF düzeyi ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırması

Yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı eş değişken olarak alındığında erken ve geç yoksunluk döneminde hastaların BDNF düzeyleri kontrollerinkiyile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla F=0.348; df=1, 38; p=0.559; F=0.104; df=1, 35; p=0.750) (Tablo 8-9).

Erken yoksunluk döneminde MPO, LPO, Pirrolize Protein ve PCC düzeyleri kontrollerinkinden anlamlı derecede yüksekken (sırasıyla F=31.218; df=1, 38; p<0.001; F=57.106; df=1, 38; p<0.001; F=9.288; df=1, 38; p=0.004; F=26.327; df=1, 38; p<0.001); TiyoL düzeyleri arasında ise fark tespit edilmedi (F=3.766; df=1, 38; p=0.060) (Tablo 8).

Geç yoksunlukta ise yalnızca MPO düzeyi kontrollerinkinden anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (F=5.471; df=1, 35; p=0.025). Diğer parametrelerde ise fark tespit edilmedi (Tablo 9).

Tablo 8: Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında erken (1. gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun BDNF düzeyi ve oksidatif stres parametreleri

BDNF ve Oksidatif Stres Parametreleri	Hasta grubu (n=23) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Çok değişkenli kovaryans analizi- MANCOVA)
BDNF(pg/ml)	52.23±15.25	57.11±18.57	F=0.348; df=(1, 38); p=0.559
MPO (U/L)	185.04±45.46*	94.60±29.91	F=31.218; df=(1, 38); p<0.001
Tiyol (µmol/L)	301.27±53.02	366.71±103.99	F=3.766; df=(1, 38); p=0.060
LPO (µmol/L)	30.24±8.14*	11.34±2.83	F=57.106; df=(1, 38); p<0.001
Pirrolize protein (nmol/mg protein)	0.91±0.14*	0.76±0.16	F=9.288; df=(1, 38); p=0.004
PCC (nmol/mg protein)	1.38±0.22*	1.03±0.12	F=26.327; df=(1, 38); p<0.001

n: Denek sayısı, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **MPO:** Miyeloperoksidaz, **LPO:** Lipid hidroperoksit, **PCC:** Protein Karbonil Bileşikler
*: Kontrollerinkinden yüksek

Tablo 9: Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında geç (28.gün) yoksunluk dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun BDNF düzeyi ve oksidatif stres parametreleri

BDNF ve Oksidatif Stres Parametreleri	Hasta grubu (n=20) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Çok değişkenli kovaryans analizi- MANCOVA)
BDNF (pg/ml)	53.41±17.04	57.11±18.57	F=0.104; df=(1, 35); p=0.750
MPO (U/L)	127.46±42.00*	94.60±29.91	F=5.471; df=(1, 35); p=0.025
Tiyol (µmol/L)	354.71±70.98	366.71±103.99	F=0.007; df=(1, 35); p=0.934
LPO (µmol/L)	15.05±5.70	11.34±2.83	F=1.758; df=(1, 35); p=0.194
Pirrolize protein(nmol/mg protein)	0.70±0.17	0.76±0.16	F=1.456; df=(1, 35); p=0.236
PCC (nmol/mg protein)	1.08±0.18	1.03±0.12	F=0.661; df=(1, 35); p=0.422

n: Denek sayısı, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **MPO:** Miyeloperoksidaz, **LPO:** Lipid hidroperoksit, **PCC:** Protein Karbonil Bileşikler
*: Kontrollerinkinden yüksek

4.7. Hastaların erken (1. gün) ve geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki BDNF düzeyi ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırması

Erken ve geç yoksunluktaki BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($t=0.795$; $df=1, 19$; $p=0.436$).

Erken yoksunlukta oksidatif stres parametrelerinden MPO, LPO, Pirrolize Protein ve PCC düzeyleri geç yoksunluk dönemiyle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunurken (sırasıyla $t=5.611$; $df=1, 19$; $p<0.001$; $t=9.523$; $df=1, 19$; $p<0.001$; $t=4.329$; $df=1, 19$; $p<0.001$; $t=6.709$; $df=1, 19$; $p<0.001$); TiyoL düzeyleri ise geç yoksunluk dönemine göre anlamlı derece düşük bulundu ($t=4.143$; $df=1, 19$; $p=0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların erken (1. gün) ve geç (28. gün) yoksunluk dönemindeki BDNF düzeyi ve oksidatif stres parametreleri

BDNF ve Oksidatif Stres Parametreleri	1.gün (n=20) Ort ± SS	28.gün (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma (Eşleştirilmiş t testi)
BDNF (pg/ml)	50.86 ±15.67	53.41 ±17.04	$t=0.795$; $df=(1, 19)$; $p=0.436$
MPO (U/L)	183.94±46.72 ^a	127.46±42.00	$t=5.611$; $df=(1, 19)$; $p<0.001$
TiyoL (μmol/L)	299.42±55.35 ^b	354.71±70.98	$t=4.143$; $df=(1, 19)$; $p=0.001$
LPO (μmol/L)	30.80±8.28 ^a	15.05±5.70	$t=9.523$; $df=(1, 19)$; $p<0.001$
Pirrolize protein(nmol/mg protein)	0.91±0.15 ^a	0.70±0.17	$t=4.329$; $df=(1, 19)$; $p<0.001$
PCC (nmol/mg protein)	1.43±0.18 ^a	1.08±0.18	$t=6.709$; $df=(1, 19)$; $p<0.001$

n: Denek sayısı, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **MPO:** Miyeloperoksidaz, **LPO:** Lipid hidroperoksit, **PCC:** Protein Karbonil Bileşikleri

a: 28. günden yüksek

b: 28. günden düşük

4.8. Hasta ve kontrol grubunun 8. gün naltreksona hormonal yanıtları

Yapılan tekrarlayan ölçümler ANOVA testine göre hasta grubunun 8. günde naltreksona ACTH ve PRL yanıtı anlamlı bulunurken (Tablo 11), kontrol grubunda kortizol, ACTH ve PRL yanıtı anlamlı olarak bulundu (Tablo 12). Hasta ve kontrol gruplarının 8. gün naltreksona hormonal yanıtları Şekil 2’de gösterilmektedir.

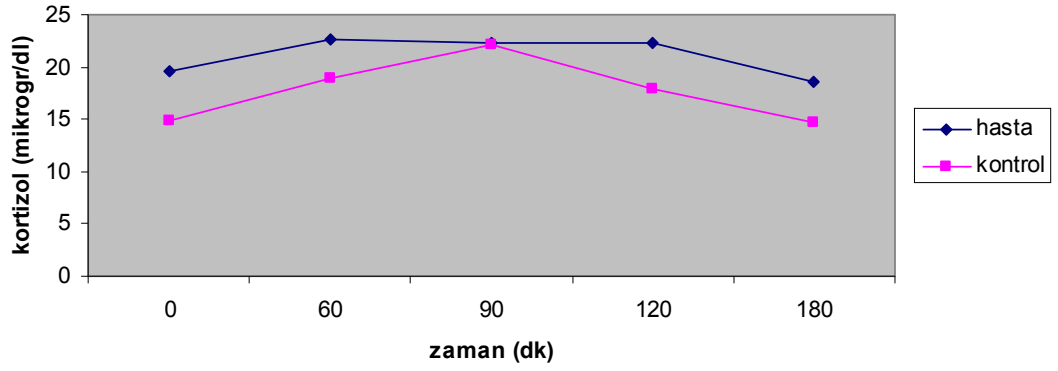
Tablo 11: Hasta grubunun 8. gün naltreksona hormonal yanıtı

Zaman (dakika)	Kortizol (µg/dl)	ACTH (pg/ml)	Prolaktin (ng/ml)
0	19.64±7.55	34.14±12.32	6.79±2.86
60	22.64±12.77	36.66±22.54	8.63±3.82
90	22.32±9.50	36.80±20.23	8.83±3.26
120	22.34±8.42	24.63±15.03	8.30±2.82
180	18.55±8.56	23.86±20.77	7.89±2.99
F	1.546	4.181	3.132
P	0.209	0.007	0.034
df	(4, 88)	(4, 88)	(4, 88)

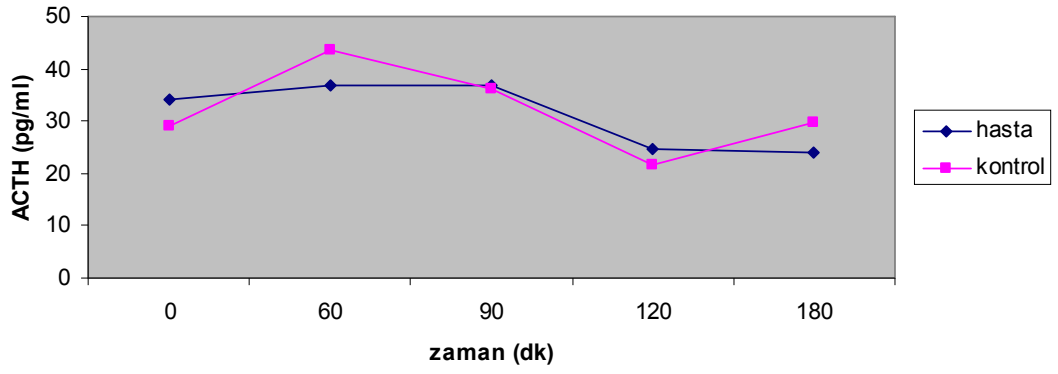
Tablo 12: Kontrol grubunun 8. gün naltreksona hormonal yanıtı

Zaman (dakika)	Kortizol (µg/dl)	ACTH (pg/ml)	Prolaktin (ng/ml)
0	14.87±5.27	28.99±19.56	5.29±2.10
60	18.93±7.72	43.46±28.70	7.20±2.95
90	22.17±7.84	36.07±23.64	7.84±3.39
120	17.93±6.97	21.47±11.43	6.98±3.02
180	14.68±5.33	29.81±23.06	6.96±3.46
F	6.275	4.055	4.836
P	0.001	0.021	0.010
df	(4, 76)	(4, 76)	(4, 76)

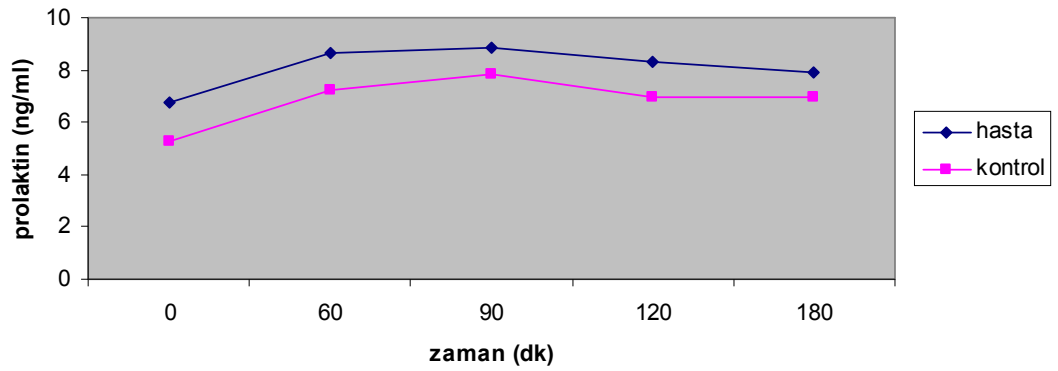
8. gün naltreksona kortizol yanıtı



8. gün naltreksona ACTH yanıtı



8. gün naltreksona prolaktin yanıtı



Şekil 2: Hasta ve kontrol gruplarının 8. gün naltreksona hormonal yanıtları

4.9. Hasta ve kontrol gruplarının hormonal değerlerinin karşılaştırması

Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında hastaların yalnızca Δ ACTH değerleri kontrollerinkinden anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($F=4.575$; $df=1, 38$; $p=0.039$). Diğer hormonal değerler kontrollerinkiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında yoksunluğun 8. günündeki hastaların ve kontrol grubunun hormonal değerleri

Hormonal Değerler	Hasta Grubu n=23 Ort±SS	Kontrol Grubu n=20 Ort±SS	Karşılaştırma (Çok değişkenli kovaryans analizi- MANCOVA)
Bazal kortizol (µg/dl)	19.64±7.55	14.87±5.27	$F=3.349$; $df=(1, 38)$; $p=0.075$
Pik kortizol (µg/dl)	29.75±10.99	25.22±6.36	$F=1.968$; $df=(1, 38)$; $p=0.169$
Δ kortizol (µg/dl)	10.10±10.38	10.34±6.50	$F=0.003$; $df=(1, 38)$; $p=0.953$
EAA kortizol	3840.26±1307.77	3211.31±832.53	$F=3.203$; $df=(1,38)$; $p=0.081$
Bazal ACTH (pg/ml)	34.14±12.32	28.99±19.56	$F=0.290$; $df=(1, 38)$; $p=0.593$
Pik ACTH (pg/ml)	52.04±18.38	57.32±27.10	$F=1.869$; $df=(1, 38)$; $p=0.180$
Δ ACTH (pg/ml)	17.90±17.17**	28.33±20.48	$F=4.575$; $df=(1, 38)$; $p=0.039$
EAA ACTH	5602.89±2335.84	5768.28±2622.07	$F=0.501$; $df=(1, 38)$; $p=0.483$
Bazal prolaktin (ng/ml)	6.79±2.86	5.29±2.10	$F=3.105$; $df=(1, 38)$; $p=0.086$
Pik prolaktin (ng/ml)	10.65±3.42	8.86±3.61	$F=1.028$; $df=(1, 38)$; $p=0.317$
Δ prolaktin (ng/ml)	3.86±3.64	3.57±3.25	$F=0.064$; $df=(1, 38)$; $p=0.802$
EAA prolaktin	1468.47±460.60	1241.21±454.16	$F=1.655$; $df=(1, 38)$; $p=0.206$

n: Denek sayısı

** : Kontrollerinkinden düşük

4.10. Ailede alkol kullanımı olan ve olmayan hastalarda erken (1. gün) ve geç yoksunluk (28.gün) dönemindeki BDNF düzeyleri, Δ BDNF, Δ hormonlar ve EAA hormonların karşılaştırması

Eş değişkenler göz önüne alındığında (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) ailede alkol kullanımı olan ve olmayan hastaların erken ve geç yoksunluktaki BDNF düzeyleri ve Δ BDNF (28. gün-1. gün) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $F=0.509$; $df=1, 18$; $p=0.485$; $F=0.570$; $df=1, 15$; $p=0.462$; $F=1.299$; $df=1, 15$; $p=0.272$) (Tablo 14-15).

Tablo 14: Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında ailede alkol kullanımı olan ve olmayan hastalarda erken yoksunluk dönemindeki (1. gün) BDNF düzeyleri

	Aile öyküsü pozitif (n=18) Ort $\pm$ SS	Aile öyküsü negatif (n=5) Ort $\pm$ SS	Karşılaştırma (Çok değişkenli kovaryans analizi- MANCOVA)
1. gün BDNF (pg/ml)	52.06 $\pm$ 15.40	52.88 $\pm$ 16.41	$F=0.509$; $df=(1, 18)$; $p=0.485$

n: Denek sayısı, BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Tablo 15: Eş değişkenler (yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı) göz önüne alındığında ailede alkol kullanımı olan ve olmayan hastalarda geç yoksunluk dönemindeki (28. gün) BDNF ve Δ BDNF düzeyleri

	Aile öyküsü pozitif (n=16) Ort $\pm$ SS	Aile öyküsü negatif (n=4) Ort $\pm$ SS	Karşılaştırma (Çok değişkenli kovaryans analizi- MANCOVA)
28. gün BDNF (pg/ml)	55.17 $\pm$ 15.08	46.35 $\pm$ 24.89	$F=0.570$; $df=(1, 15)$; $p=0.462$
Δ BDNF (pg/ml)	4.43 $\pm$ 13.69	-5.00 $\pm$ 16.42	$F=1.299$; $df=(1, 15)$; $p=0.272$

n: Denek sayısı, BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, Δ BDNF: (28. gün-1. gün)

4.11. Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

BDNF ile sosyodemografik ve klinik özellikler arasındaki korelasyon incelemeleri

Hastaların 1. gün BDNF düzeyleri yaşla negatif yönde ilişkiliydi ($r=-0.516$, $p=0.012$).

Alkolizm şiddeti ile 28. gün BDNF düzeyleri negatif ilişkiliydi ($r=-0.523$, $p=0.018$).

Sigara kullanım süresiyle 1. gün BDNF düzeyleri arasında negatif ilişki mevcuttu ($r=-0.438$, $p=0.037$).

1. gün CIWA-A skorları ile 1. gün BDNF düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu ($r=0.439$, $p=0.036$).

BDNF ve kognitif testler arasındaki korelasyon incelemeleri

28. gün en yüksek öğrenme skoru ile 1. ve 28. gün BDNF düzeyleri negatif ilişkiliydi (sırasıyla $r=-0.494$, $p=0.027$; $r=-0.454$, $p=0.044$). Yani hem erken hem de geç yoksunluktaki BDNF düzeyleri öğrenme işleviyle olumsuz ilişki göstermekteydi.

Sigara sayısı ve kognitif testler arasındaki korelasyon incelemeleri

Günlük içilen sigara sayısı ile 28. gün anlık bellek, 28. gün öğrenme, 28. gün en yüksek öğrenme ve 28. gün ileri sayı menzili skorları arasında pozitif ilişki mevcutken (sırasıyla $r=0.481$, $p=0.032$; $r=0.479$, $p=0.032$; $r=0.462$, $p=0.040$; $r=0.475$, $p=0.034$), 28. gün kritere ulaşma skorları arasında negatif ilişki mevcuttu ($r=-0.538$, $p=0.014$). Yani günlük içilen sigara sayısının fazla olması yoksunluğun geç dönemlerindeki bellek, öğrenme ve dikkat işlevlerini düzeltiyor gibi görünmekteydi.

Alkolizm şiddeti ile kognitif testler arasındaki korelasyon incelemeleri

Alkolizm şiddeti ile 1. gün Stroop yanlış sayısı skorları arasında negatif ilişki mevcuttu ($r=-0.443$, $p=0.034$). Yani alkol kullanım şiddeti ile dikkat arasında olumsuz ilişki vardı.

Alkol kullanım süresi ve kognitif testler arasındaki korelasyon incelemeleri

Alkol kullanım süresiyle 1. gün kritere ulaşma skorları arasında pozitif ilişki mevcutken ($r=0.511$, $p=0.013$), 28. gün toplam hatırlama skorları arasında negatif ilişki mevcuttu (sırasıyla $r=-0.482$, $p=0.020$; $r=-0.495$, $p=0.027$). Uzun süre alkol

kullanımı hem erken hem de geç yoksunluktaki hafıza, dikkat ve öğrenme gibi bilişsel işlevler ile olumsuz ilişki içindeydi.

Bazal hormonlar ve hormonal cevaplar ile ilişkili korelasyon incelemeleri

Günlük içilen alkol miktarı ile pik kortizol, EAA kortizol düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu (sırasıyla $r=0.542$, $p=0.008$; $r=0.481$, $p=0.020$).

1. gün anlık bellek skoru ile bazal kortizol, pik kortizol ve bazal ACTH skorları arasında negatif ilişki mevcuttu (sırasıyla $r=-0.535$, $p=0.009$; $r=-0.417$, $p=0.048$; $r=-0.413$, $p=0.050$).

1. gün CIWA-A skorları ile pik kortizol düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu ($r=0.413$, $p=0.050$).

Oksidatif stres parametreleri ile ilişkili korelasyon incelemeleri

Alkolizm şiddeti ile 1. gün MPO ve 1. gün PCC düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu (sırasıyla $r=0.518$, $p=0.011$; $r=0.447$, $p=0.032$).

1. gün CIWA-A skorları 1. gün MPO düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu ($r=0.462$, $p=0.026$).

Günlük içilen alkol miktarı ile 1. gün Tiyol düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu ($r=0.460$, $p=0.027$).

4.12. Kontrol grubunda korelasyon incelemeleri

Kognitif testler ile ilişkili korelasyon incelemeleri

Eğitim süresiyle öğrenme, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama, toplam hatırlama skorları pozitif ilişkiliyken (sırasıyla $r=0.513$, $p=0.021$; $r=0.681$, $p=0.001$; $r=0.580$, $p=0.007$; $r=0.485$, $p=0.030$); kritere ulaşma, tanıma ve Stroop spontan düzeltme skorları negatif ilişkiliydi (sırasıyla $r=-0.709$, $p<0.001$; $r=-0.551$, $p=0.012$; $r=-0.581$, $p=0.007$). Eğitim süresi ile hafıza, öğrenme ve dikkat gibi bilişsel işlevler arasında olumlu bir ilişki vardı.

Günlük içilen sigara sayısı ile en yüksek öğrenme skorları negatif ilişkiliydi ($r=-0.480$, $p=0.032$).

Sigara kullanım süresi ile en yüksek öğrenme ve öğrenme skorları negatif ilişkiliydi (sırasıyla $r=-0.469$; $p=0.037$; $r=-0.469$, $p=0.037$).

Yani uzun süre ve fazla sigara kullanımı hafıza, dikkât ve öğrenme gibi işlevler ile olumsuz bir ilişki göstermekteydi.

Bazal hormonlar ve hormonal cevaplar ile ilişkili korelasyon incelemeleri

Pik kortizol düzeyi ile delta kortizol ve EAA kortizol pozitif ilişkiliydi (sırasıyla $r=0.663$, $p=0.001$, $r=0.869$, $p<0.001$).

Bazal ACTH düzeyi ile pik ACTH ve EAA ACTH pozitif ilişkiliydi (sırasıyla $r=0.658$, $p=0.002$; $r=0.719$, $p<0.001$).

Bazal PRL ile pik PRL düzeyi ve EAA PRL pozitif ilişkiliydi (sırasıyla $r=0.455$, $p=0.044$; 0.655 , $p=0.002$).

Özetle çalışmamızın ana bulguları şunlardı:

- A. Yoksunluğun ilk gününde alkol bağımlısı hastalarda SBST anlık bellek ve kendiliğinden hatırlama; SMT toplam sayı menzili; Stroop testi süre farkı ve yanlış sayısı alt test skorları kontrollere göre bozuk; SBST tanıma alt test skorları ise kontrollere göre daha iyi olarak bulundu.
- B. Yoksunluğun 28. gününde SBST kriterine ulaşma, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama, tanıma ve toplam hatırlama; SMT ileri, geri ve toplam sayı menzili; Stroop testi süre farkı, yanlış sayısı ve spontan düzeltme alt test skorlarının düzeldiği, SBST anlık bellek ve öğrenme alt test skorlarının ise hâlâ kontrollerden düşük seyrettiği tespit edildi.
- C. Uzun süre alkol kullanımı hem erken hem de geç yoksunluktaki hafıza, dikkat ve öğrenme gibi bilişsel işlevler ile olumsuz ilişki içindeydi.
- D. Hastaların BDNF düzeyleri yaşla birlikte azalıyordu. Ayrıca hastalarda erken yoksunluk döneminde yoksunluğun şiddeti arttıkça BDNF düzeyleri de artmaktaydı.
- E. Hastaların BDNF düzeyleri yoksunluğun ne erken, ne de geç döneminde kontrollerinkinden farklı bulunmadı.
- F. Alkol bağımlılarında erken ve geç yoksunluk dönemlerindeki BDNF düzeyleri ile öğrenme işlevleri olumsuz ilişki içinde bulundu.
- G. Hastalarda erken yoksunlukta kontrollere göre MPO, LPO, Pirrolize Protein ve PCC gibi oksidatif stres parametreleri yüksek olarak bulundu. Geç yoksunluk döneminde ise yalnızca MPO düzeyi kontrollerinkinden yüksekti.

- H. Kontrollerde naltreksona kortizol cevabı anlamlı bulunurken hastalarda Naltreksona kortizol cevabı ortadan kalkmıştı. Hastalarda naltreksona ACTH cevabı olsa bile bu cevap yetersiz düzeydeydi.
- İ. Yoksunluğun erken dönemindeki hafıza ile ilgili işlevlerle bazal kortizol, pik kortizol ve bazal ACTH skorları arasında negatif ilişki bulundu.
- J. İçilen günlük sigara sayısı kontrollerde öğrenme skorlarıyla olumsuz ilişki içindeyken, alkol bağımlısı hastalarda yoksunluğun geç dönemlerindeki bellek, öğrenme ve dikkat işlevleri ile olumlu bir ilişki göstermekteydi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulguları özetle şunlardır:

- A) Erken yoksunluk döneminde alkol bağımlısı hastalar bellek, öğrenme ve dikkat işlevlerini değerlendiren testlerin bir kısmında (SBST anlık bellek ve kendiliğinden hatırlama; SMT toplam sayı menzili; Stroop testi süre farkı ve yanlış sayısı alt testleri) kontrollere göre daha başarısızdı. Geç yoksunlukta ise SBST kendiliğinden hatırlama; SMT ileri, geri ve toplam sayı menzili; Stroop testi süre farkı, yanlış sayısı ve spontan düzeltme alt test skorlarında düzelme söz konusuydu. SBST anlık bellek ve öğrenme skorları ise hâlâ kontrollerinkinden kötüydü.
- B) Uzun süre alkol kullanımı hem erken hem de geç yoksunlukta hafıza, dikkat ve öğrenme gibi bilişsel işlevler ile olumsuz ilişki içindeydi.
- C) Hastalarda yaşla birlikte BDNF düzeylerinde azalma söz konusuydu. Erken yoksunluk döneminde yoksunluğun şiddeti arttıkça BDNF düzeylerinde artış olmaktaydı. Ancak ne erken ne de geç yoksunlukta BDNF düzeyleri kontrollere göre farklı bulunmadı.
- D) Alkol bağımlılarında erken ve geç yoksunluk dönemindeki BDNF düzeyleri ile öğrenme işlevleri arasında olumsuz ilişki söz konusuydu.
- E) Hastalarda erken yoksunlukta kontrollere göre MPO, LPO, Pirrolize Protein ve PCC gibi oksidatif stres parametreleri yüksek olarak bulunurken, geç yoksunluk döneminde ise yalnızca MPO düzeyi kontrollerinkinden yüksekti.

- F) Kontrol grubunda naltreksona kortizol cevabı anlamlıyken hastalarda kortizol cevabı ortadan kalkmıştı. Ayrıca hastalardaki naltreksona ACTH cevabı da yetersiz düzeydeydi.
- G) Erken yoksunluktaki hafıza işlevleriyle bazal kortizol, pik kortizol ve bazal ACTH düzeyleri arasında olumsuz ilişki söz konusuydu.
- H) İçilen günlük sigara sayısı alkol bağımlısı hastalarda yoksunluğun geç dönemindeki bellek, öğrenme ve dikkat işlevleri ile olumlu ilişki içindeydi.

5.1. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada erken yoksunlukta hastaların SBST anlık bellek ve kendiliğinden hatırlama alt test skorları kontrollere göre daha kötüydü. Yoksunluğun geç döneminde ise kendiliğinden hatırlama skorları düzelirken anlık bellek ve öğrenme skorları hâlâ kontrollerden düşük olarak bulundu.

Bu çalışmanın bulgularıyla tutarlı olarak Mann ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada, yoksunluğun ilk haftasındaki öğrenme, hafıza ve dikkat gibi bilişsel işlevlerdeki bozukluğun büyük kısmı yoksunluğun 5. haftasında düzelmesine rağmen, SBST anlık bellek skorlarının hâlâ kontrollerden düşük seyrettiği bulunmuştur (142).

Saifert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2003), bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde alkol yoksunluğu esnasında karbamazepin alan grupta yoksunluğun 1. ve 3. günündeki kendiliğinden hatırlama skorları kontrollerinkinden düşükken, 7. ve 14. günde bu fark ortadan kalkmıştır. Ancak bu çalışmanın bulgularından farklı olarak, yoksunluğun 1. gününde hastaların anlık bellek skorlarının kontrollere göre düşük olduğu ve yoksunluğun 14. gününde bu farkın ortadan kalktığı bulunmuştur (143).

Yapılan diğer insan ve hayvan çalışmaları da benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Green ve arkadaşları da çalışmalarında (2010) orta ve ağır dereceli alkol kullananların anlık bellek skorlarının kontrollere göre daha kötü olduğunu göstermiştir (144). Clements ve arkadaşları (2005) postnatal 6-9. günde alkole maruz bıraktıkları sıçanların kontrol grubuna göre anlık bellek işlevlerinin daha kötü olduğunu bulmuştur (145). Farr ve arkadaşları (2005) çalışmalarında sıçanlara ayrı ayrı 4 ve 8 hafta boyunca alkol verdikten sonra 3 haftalık yoksunluk döneminin

sonunda 8 hafta alkol verilen sıçanların daha fazla öğrenme bozukluğu gösterdiğini, ayrıca yoksunluğun 12. haftasında bile öğrenme işlevlerinin hâlâ bozuk seyrettiğini göstermiştir (146).

SMT ileri alt testi daha çok anlık bellek ve dikkat, SMT geri alt testi ise mental kontrol ve işlem belleğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu çalışmada erken yoksunlukta SMT toplam sayı menzili skorları kontrollere göre bozukken, geç yoksunlukta SMT tüm alt test skorlarında belirgin düzelme gözlemlendi. Bu çalışmanın bulgularıyla tutarlı olarak Kish ve arkadaşları (1980) alkol yoksunluğunun 3. haftasında SMT skorlarında belirgin düzelme olduğunu bulmuşlardır (147). Benzer şekilde Manning ve arkadaşları (2008) çalışmalarında alkol bağımlısı kişilerin alkol yoksunluğunun 4. ve 26. günlerindeki bilişsel işlevlerini değerlendirmiştir. Yoksunluğun 26. gününde işlem belleği skorlarında anlamlı derecede düzelme olduğu gösterilmiştir (148).

Loeber ve arkadaşları (2010), tekrarlayan alkol yoksunluğu dönemleri olan kişilerde yaptıkları çalışmada, bu kişilerin kontrollere göre dikkat ve yürütücü işlevlerde daha başarısız olduklarını göstermiştir. Ayrıca tekrarlayan yoksunluk dönemlerinin beynin plastisitesinde azalmaya neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (149).

Stroop testinden elde edilen bulgular değerlendirildiğinde erken yoksunlukta Stroop süre farkı ve yanlış sayısı alt test skorları kontrollere göre daha kötüydü. Geç yoksunlukta ise tüm alt test skorlarında düzelme meydana gelmişti. Erken yoksunlukta yanlış sayısının fazla olması dikkatin kolay çelinebilir olduğunu göstermektedir. Testin “bozucu etkiye karşı koyabilme” yetisini gösteren süre farkı skorunun erken yoksunlukta kötü olması ise hastaların bozucu etkiye karşı koymakta zorlandıklarını ve testi daha uzun sürede tamamlayabildiklerini gösteriyordu. Bu çalışmanın bulgularıyla tutarlı olarak Noel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2001) yoksunluğun erken dönemlerinde Stroop bozucu etkisinde düzelme görülmemiştir (150). Cordovil De Sousa Uva ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada ise hastaların yoksunluğun hem 1-2. günü hem de 14-18. günlerinde Stroop bozucu etkisine karşı koymakta zorlandıkları bulunmuştu. Yani yoksunluğun ilerleyen dönemlerinde Stroop bozucu etkisinde düzelme görülmemiştir (151).

Duka ve arkadaşlarının (2003) yaptığı çalışmada bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak erken yoksunlukta Stroop testi skorlarının bozulmadığı bildirilmiştir (152).

Uzun süre ve fazla miktarda alkol kullanımının alkol alımının kesilmesinden sonra da devam eden bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu yönünde görüşler bulunmaktadır (153-155). Bilişsel işlev bozukluğu yoksunluğun veya alkolün doğrudan toksik etkilerine, vitamin eksikliklerine ya da sirotik karaciğere bağlı olabilir (156). Daha önceden yapılan çalışmalarda da alkoliklerde özellikle hafıza, öğrenme ve dikkat ile ilgili işlevlerde bozulma olduğu gösterilmiştir. (157-160).

Nöropsikolojik performanstaki bozulma süperior frontal, parietal korteks, mezial temporal lob yapıları ve subkortikal bölgelerdeki (diensefalon ve kaudat nükleus) değişikliklerle ilişkili olabilir (161). Bununla birlikte alkol bağımlısı yetişkinlerin yalnızca %30-60'ının nöropsikolojik testlerde anlamlı derecede başarısız oldukları gösterilmiştir (162). Alkole uzun süre maruz kalma beyinde geri dönüşümsüz hasara yol açabilir (152) ve alkol yoksunluğunda görülen beyindeki yaygın atrofik değişiklikler (ventriküler dilatasyon) bilişsel bozukluklarla ilişkili olabilmektedir (163). Alkoliklerde frontal lob sistemiyle ilgili birçok morfolojik anormalliğin olduğu bildirilmiştir (164). Alkolizmin son dönemlerinde görülen bilişsel bozukluklar özellikle frontal lob patolojisine bağlı olabilir (165). Noel ve arkadaşları (2001) alkol yoksunluğundaki hastalarda beynin frontal bölgelerindeki bölgesel beyin kan akımıyla işlem belleği testlerindeki bozulmanın ilişkili olduğunu bildirmiştir (166). Ayrıca bir çok kez alkol yoksunluğuna maruz kalmak nöbetlere duyarlılığı artırmakta ve amigdalada hasara da yol açabilmektedir (167-168). Buradan hareketle daha önceden geçirilmiş yoksunlukların bu bölgeler ve bağlantıları yoluyla bilişsel işlevlerde bozukluğa yol açabileceği öne sürülmüştür (152).

Geçirilmiş yoksunluk dönemleri frontal lob hasarıyla ilişkili bilişsel bozulmaya nasıl yol açmaktadır? Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar tekrarlayan yoksunluk dönemlerinin epilepsiye benzer değişikliklerle sonuçlanan duyarlılık sürecini tetiklediğini öne sürmektedir (169,170). Bu hipoteze göre, tekrarlayan yoksunluk dönemleri belirli amigdala substratlarını duyarlı hale getirerek artmış konvülsiyon duyarlılığına yol açmaktadır. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler amigdalanın duyarlılığıyla sonuçlanan tekrarlayan yoksunluk dönemleriyle tutarlı olmasına rağmen, insanlarda amigdalayı da içine alan medial temporal kortekste metabolik işlevlerle ilgili çalışmalar azalmış aktiviteyi işaret etmektedir (171). Benzer değişiklikler beynin anterior paralimbik alanında da bulunmaktadır (152). Buradan

hareketle yoksunluğun tetiklediği epileptik aktivitenin beynin farklı bölgelerini etkileyerek işlev kaybına yol açabileceği düşünülebilir.

İlave olarak, fazla miktarda alkol alımı NMDA reseptörlerinin duyarlılığını azaltarak glutamaterjik nörotransmisyonu bozmaktadır (172). NMDA reseptörlerinin alkol tarafından uzun süre inhibe edilmesi glutamat salınımında artışa yol açmaktadır. Glutamat salınımıyla birlikte alkol alımının kesilmesi akut bir eksitotoksositeyle sonuçlanabilmektedir (173). Frontal loblar özellikle glutamaterjik yollardan zengin olduğu için (174), alkol yoksunluğunun yol açtığı glutamat aracılı eksitotoksosite özellikle frontal lob işlevlerini etkileyebilir (175).

Bu bulgulardan hareketle bu çalışmada yer alan hastaların uzun süre alkol kullandıkları göz önüne alındığında (21.69 ± 8.36 yıl), uzun süre kullanılan alkolün toksik etkilerinin ya da bu süreç içinde geçirilmiş tekrarlayan yoksunluk dönemlerinin özellikle frontal lob olmak üzere beynin farklı bölgelerini etkileyerek hafıza, dikkat ve öğrenme işlevlerinin bir kısmında kalıcı bozukluğa yol açmış olabileceği düşünülebilir.

5.2. BDNF Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hastalarda yaşla birlikte BDNF düzeylerinde azalma söz konusuydu. Etanole maruz bırakılan sıçanlarda yapılan bir çalışmada BDNF mRNA ifadesinin yaşa bağlı olarak değişkenlik (önce artıp sonra azalma) gösterdiği bildirilmiştir (176). Bu çalışmanın bulgularından farklı olarak alkol bağımlılarında yapılan daha önceki çalışmalarda ise BDNF düzeyleri ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır (53,54,177).

Sağlıklı erişkinlerde hipokampal volümün yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir (178). BDNF proteini hipokampüste hipotalamusa oranla daha fazla bulunmaktadır (179,180) ve sağlıklı insanlarda plazma BDNF düzeylerinin de yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (181). Sıçanlarda da yaşla birlikte hipokampüsteki BDNF reseptörü olan trkB düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (182,183). Bu nedenle, hipokampüsteki BDNF-trkB sisteminin yaşlanmaya duyarlı olduğu öne sürülmektedir (178).

İnsanlarda val66 polimorfizmi gibi BDNF geninin birçok polimorfizminin olduğu keşfedilmiştir (178). Bununla birlikte sağlıklı kişilerde val66 alelinin hipokampal volümdeki azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (184,185). Bu nedenle BDNF düzeylerinde azalma olması ya da BDNF'nin hiç olmaması hipokampüsteki volüm

azalmasına katkıda bulunabilir. Buradan hareketle hipokampal volüm ve BDNF arasında bir bağlantı olduğu sonucuna varılabilir (178).

BDNF ile yaşa bağlı hipokampal volümdeki azalma arasında nasıl bir ilişki vardır? Erickson ve arkadaşları (2010) yaptıkları çalışmada insanlarda yaşlanmanın daha küçük hipokampal volümle, azalmış serum BDNF düzeyleriyle ve hafıza işlevindeki zayıflamayla ilişkili olduğunu bulmuştur. Çalışmanın bulgularına göre hipokampal volümdeki azalma yaşa bağlı hafıza bozukluğuna aracılık etmekte ve BDNF de hipokampal volümdeki yaşla ilişkili azalmaya aracılık etmektedir (185). Bu nedenlerle BDNF erişkin hipokampüsünde hipokampal volümün devamlılığında rol oynamaktadır. BDNF'nin bu rolü yalnızca yaşa bağlı görülen hipokampal volüm azalmasına değil, aynı zamanda psikopatolojik durumlarla ilişkili hipokampal volüm değişikliklerine de neden olabilmektedir (178).

Bazı kanıtlar kronik alkol kullanımının davranış üzerine olan etkilerinin, öğrenme ve hafıza işlevinde önemli rol oynayan hipokampüsteki nöronlar üzerine olan morfolojik ve fizyolojik etkilerine bağlı olabileceği yönündedir (186,187). Kronik alkole maruziyet hipokampüs ve hipotalamusta hücre kaybıyla sonuçlanmaktadır (42). BDNF ise, trkB reseptörü aracılığıyla hipokampüsteki nöronal plastisitede önemli rol oynamakta (188) ve kronik alkol kullanımı hipokampüste BDNF mRNA ifadesini azaltmaktadır (42).

Sonuç olarak, bu çalışmada bulunan BDNF düzeylerinin yaşa bağlı olarak azalma göstermesi, hem uzun süre alkole maruziyet sonucu BDNF ifadesinin değişmesine ve hipokampüsün etkilenmesine, hem de normal yaşlanma sürecinin birlikte yukarıda anlatılan mekanizmalar yoluyla BDNF düzeylerini etkilemesine bağlı olabilir.

Bu çalışmada erken yoksunluk döneminde yoksunluğun şiddeti arttıkça BDNF düzeylerinde de artış olmaktaydı. Ancak ne erken ne de geç yoksunluktaki BDNF düzeyleri kontrollere göre farklı bulunmamıştı. Bu çalışmanın bulgularıyla tutarlı olarak Huang ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada erken yoksunlukta hastaların BDNF düzeyleri ve kontrollerinki arasında fark tespit edilmemişti. Ayrıca bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde yoksunluğun 1. günündeki BDNF düzeyleri ile yoksunluk şiddeti arasında pozitif ilişki bulunmuştu (54). Heberlein ve arkadaşları da (2010) yoksunluğun 1., 7., ve 14. günündeki BDNF düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını bulmuşlardı ancak çalışmalarında bu çalışmanın bulgularından

farklı olarak yoksunluğun 1. günündeki BDNF düzeyi ile yoksunluk şiddeti arasında olumsuz ilişki saptanmıştı (177). Bu çalışmanın bulgularıyla uyumsuz olarak alkol bağımlılarında serum BDNF düzeylerinin kontrollere göre düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (53,189).

Uzamış stres, nöbetler, kafa travması ya da hipoglisemik koma durumlarının sıçanlarda BDNF ifadesini artırabildiği gösterilmiştir (190). Glutamat salınımı ve hücre içine kalsiyum girişi beyin hasarı esnasındaki BDNF artışında anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle glutamat reseptörleri aracılığıyla oluşturulan nöronal eksitotoksisite nöronal hasara yol açarak alkol yoksunluğunun patofizyolojisinde rol oynamaktadır (173,191). BDNF tedavisinin nöronlarda alkol tarafından duyarlı hale getirilen NMDA'nın yol açtığı toksisiteyi önlediği gösterilmiştir (192). Bütün bu nedenlerden dolayı alkol yoksunluğu esnasında NMDA'nın aşırı uyarılması gibi agresif stresle başa çıkabilmek için BDNF düzeylerinde artış olmaktadır (54).

Bu bulgularla tutarlı olarak, bu çalışmada da erken yoksunluk döneminde yoksunluğun şiddeti arttıkça BDNF düzeylerinde de artış olması, BDNF'nin yoksunluğun tetiklediği nörotoksositeye karşı bir çeşit nöromodülatör işlevi görmesi ve nöroprotektif etki göstermesiyle açıklanabilir.

Bu çalışmada erken ve geç yoksunluk dönemlerinde BDNF düzeyleri ile öğrenme işlevleri arasında olumsuz ilişki söz konusuydu. Sıçanlarda yapılan birçok çalışmada BDNF ve trkB reseptörünün öğrenme ve hafıza işlevlerinde yer aldığı gösterilmiştir (193-195). Son zamanlarda plastisite ve hafıza işlevlerinde proBDNF'nin rolü araştırılmaya başlanmıştır. İnsanlarda BDNF proteininin 5' pro bölgesindeki val66met polimorfizminin, sinapslarda ya da sekretuar granüllerde lokalize proBDNF bozukluklarıyla ilişkili hipokampus bağımlı epizodik hafıza bozukluklarıyla sonuçlandığı yönünde görüş bulunmaktadır (196). Hipokampüste hücre dışına salgılanan total BDNF'nin önemli bir kısmı proBDNF'dir ve proBDNF'nin düşük afiniteli p75NTR reseptörüne bağlanmasının nöronal apoptozisi kolaylaştırabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır (197,198). Hayvan modellerinde artmış BDNF düzeylerinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde Croll ve arkadaşları (1999) BDNF aşırı gen ekspresyonunun olduğu farelerde pasif kaçınma davranışına yönelik öğrenme bozukluğunun geliştiğini göstermiştir (199). Benzer şekilde Cunha ve arkadaşlarının

(2009) farelerde yaptığı çalışmada, MSS'de kronik BDNF aşırı gen ifadesinin öğrenme ve hafıza bozukluklarıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (200).

BDNF aşırı gen ifadesinin öğrenme işlevi üzerindeki zarar verici etkisi hücresel düzeyde nasıl gerçekleşmektedir? Moleküler düzeyde proBDNF'nin düşük afiniteli p75 reseptörlerini aşırı derecede aktive ettiği, trkB reseptörlerine ise daha düşük afiniteyle bağlandığı öne sürülmektedir. Bu şekilde proBDNF tarafından p75 reseptörlerinin anormal aktivasyonunun öğrenme işlevini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (201-204). Bu görüşün aksine Cunha ve arkadaşları (2009) ise, proBDNF yerine aşırı düzeydeki matür BDNF'nin, öğrenme işlevinin temelini oluşturan sinaptik devrelerdeki inhibitör mekanizmalarda değişikliğe neden olan inhibitör ara nöronları etkilediği hipotezini öne sürmektedir (200).

Sonuç olarak, BDNF ve öğrenme işlevi arasındaki olumsuz ilişkiyi açıklayan mekanizmalar şu an için hipotetik düzeyde gibi görünmektedir. BDNF'nin ön beyinde birçok ara nörona bulunduğu ve beyinde birçok işlevde yer aldığı göz önüne alındığında, bu çalışmadaki BDNF ile öğrenme işlevleri arasındaki olumsuz ilişkinin tanımlanan olası mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşiyor olabileceği düşünülebilir.

5.3. Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hastalarda erken yoksunlukta kontrollere göre MPO, LPO, Pirrolize Protein ve PCC gibi oksidatif stres parametreleri yüksek olarak bulunurken, geç yoksunluk döneminde ise yalnızca MPO düzeyini kontrollerinkinden yüksek olarak bulmuştu.

İnsanlarda, alkol yoksunluğunda MPO, LPO, Pirrolize Protein ve PCC gibi oksidatif stres parametrelerinde meydana gelen değişiklikleri gösteren çalışma sayısı hayvan çalışmalarına göre daha azdır. Yapılan çalışmaların çoğunda, alkolün vücudun çeşitli organlarındaki enflamatuvar sistemlerinde rol oynayan oksidatif stres ve bu süreçte yer alan değişik parametreler üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada bu çalışmanın bulgularıyla tutarlı olarak, akut olarak yüksek miktarda verilen etanolün sistemik ve lokal oksidatif stresi ağırlaştırarak MPO düzeylerini artırdığı ve akciğerde hasara yola açtığı gösterilmiştir (130). Etanole bağlı gastrik ülser oluşturulan sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde etanol verilmesini takiben gastrik MPO

düzeylerinde artma görülmüş ve anti-enflamatuvar tedaviden sonra MPO'nun normale döndüğü saptanmıştır (205). Sıçanlarda etanol verilerek yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde MPO düzeyinde artış tespit edilmiştir (206-209).

Bu çalışmada erken yoksunlukta artış saptanan bir diğer parametre olan LPO ile ilgili daha önce yapılan çalışmalardan birinde Seiva ve arkadaşları (2009), 30 gün boyunca alkole maruz bıraktıkları sıçanlarda alkol verilmeyen sıçanlara göre benzer şekilde daha yüksek hepatik LPO düzeyleri bulmuşlardır. Deneysel olarak sıçanlarda yoksunluk oluşturduktan sonra ise hepatik LPO'nun normale döndüğünü göstermişlerdir. Ancak çalışmalarında yoksunluk esnasında sıçanlara antioksidan özelliği olan N-asetilsistein (NAC) de verildiği için etanol yoksunluğunun ve NAC'in sinerjistik etkiyle antioksidan savunmayı düzelttiği öne sürülmüştür (210).

PCC düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalardan birinde Mutlu-Türkoğlu ve arkadaşları (2000) kronik alkolizmi olan kişilerde PCC düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (118). Grattagliano ve arkadaşları ise (1996) aktif olarak alkol kullananların plazma PCC düzeylerinin alkol yoksunluğundakilerden, kronik viral hepatiti olanlardan ve sağlıklı kontrollerden yüksek olduğunu bulmuştur (119).

Başka bir çalışmada sıçanlara 60 gün boyunca etanol verilmesini takiben lipid hidroperoksit ve PCC düzeylerinin arttığı, antioksidan özelliği olan naringerin verilmesinden sonra hem lipid hidroperoksit hem de PCC düzeylerinde düşme olduğu gözlenmiştir (211).

Yapılan diğer bir çalışmada, 36 haftalık alkole maruziyet sonrasında PCC ve diğer oksidatif stres parametrelerinin sıçanlarda arttığı, bu şekilde lokal ve sistemik oksidatif stresin ağırlaştırılarak akciğer dokusunda hasara neden olduğu tespit edilmiştir (212).

Bir diğer parametre olan pirrolize proteinlerin düzeylerinin araştırıldığı ve bu çalışmanın bulgularına benzer sonuçlar elde edilen birçok hayvan çalışması yapılmıştır. Bunlardan birinde Bardag-Gorce ve arkadaşları (2005) sıçanları 1 ay boyunca etanole maruz bırakmış ve pirrolize protein düzeylerinin arttığını bulmuştur (213).

Başka bir çalışmada ise etanole bağlı SitP4502E1 aktivasyonunun pirrolize protein düzeylerini artırarak alkolik karaciğer hastalığının bir komplikasyonu olan hepatoselüler karsinoma yol açabileceğini öne sürülmüştür (214).

Sampey ve arkadaşları (2003) 36 gün boyunca alkol verdikleri sıçanlarda pirrolize protein düzeylerinin arttığını bulmuştur (215). Yapılan diğer bir çalışmada 60 gün boyunca etanol verilen sıçanların karaciğerinde pirrolize protein düzeylerinin yükseldiği ve antioksidan tedaviyle düzelme olduğu gösterilmiştir (216).

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulgularıyla benzer şekilde birçok çalışmada gösterildiği gibi, alkolün oksidatif stresi ağırlaştırıcı özelliği sayesinde reaktif oksijen radikalleri salınmakta, birçok oksidatif stres parametresinde artış meydana gelmekte ve başta karaciğer olmak üzere alkolün etkilediği diğer organlarda bu şekilde doku hasarı oluşabilmektedir. Yapılan çalışmaların çoğu hayvan çalışmalarıdır ve daha çok alkolün akut etkilerini ortaya koymaktadır. Bu nedenle uzun dönem alkole maruziyet ve alkol yoksunluğunun oksidatif stres üzerine olan etkisinin incelenmesi alkole bağlı gelişen organ hasarı ve antioksidanların kullanımı için farklı ve yeni görüşler ortaya koyabilir.

5.4. Naltreksona Hormonal Yanıtların Değerlendirilmesi

Alkol bağımlılığı HPA eksen bozukluklarının iki farklı yönüyle de ilişkilidir. Alkol kullanımı ve alkol yoksunluğu esnasında önemli oranda HPA aktivasyonu gerçekleşirken, alkol yoksunluğu esnasında özellikle değişik stresörlere cevaben HPA eksen işlevinde baskılanma da görülebilmektedir. Birbirinden farklı bu iki duruma açıklama getirmek zordur, çünkü HPA eksenin ayrı ayrı her düzeyinde (hipotalamus, pitüiter ve adrenallerin her biri alkol yoksunluğunda körleşmiş yanıt gösterebilir) HPA eksene azalmış yanıt görülebilir. Bu bulgular alkol kullanımıyla ve yoksunlukta tetiklenen dirençli HPA aktivasyonunu kompanse etmek için biraraya gelen birçok genetik ve fizyolojik etkilerin bir sonucu olabilir (217).

Bu çalışmada kontrol grubunda naltreksona kortizol cevabı anlamlıyken hastalarda ise kortizol cevabı ortadan kalkmıştı. Ayrıca hastalardaki naltreksona ACTH cevabı da yetersiz düzeydeydi. Daha önceden yapılmış bir çok çalışmada intravenöz opioid antagonistleri naloksan (87,89-91,218) ve nalmefen (92) verilmesini takiben ACTH ve kortizol düzeylerinde artış gösterilmiştir. Buna rağmen naltreksonla yapılan çalışma sayısı nispeten daha azdır ve çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Naltrekson kullanılarak yapılan ilk çalışmada, normal sağlıklı erkeklere oral naltrekson verilmesini takiben bu çalışmanın bulgularından farklı olarak anlamlı derecede kortizol artışı ve bu çalışmanın bulgularıyla tutarlı olarak yetersiz düzeyde ACTH artışı bulunmuştur (219).

Bu çalışmanın bulgularından farklı olarak kortizol yanıtlarında artışın bulunduğu başka çalışmalar da yapılmıştır Farren ve arkadaşlarının (1999) en az 4 haftalık alkol yoksunluğundaki 6 hastayla yaptığı çalışmada 25, 50 ve 100 mg naltreksona anlamlı derecede artmış ACTH ve kortizol yanıtı olduğu gösterilmiştir (96). King ve arkadaşları (2002) sağlıklı kişilerde naltreksonun ACTH ve kortizol düzeylerini artırdığını ve ailede alkol kullanım öyküsü olanların naltreksona daha yüksek ACTH ve kortizol yanıtı verdiğini göstermiştir (93).

Yapılan diğer bir çalışmada plasebo, naltrekson, akamprosot veya her ikisini kullanan alkol bağımlıları karşılaştırılmış ve plasebo grubunda plazma ACTH ve kortizol düzeylerinin erken yoksunlukta azaldığı; tedavi alan grupta ise artan ACTH ve kortizol düzeylerinin düşük relaps riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (220). O'Malley ve arkadaşları (2002), alkol bağımlısı hastalara 6 gün boyunca 50 mg naltrekson verdikten sonra ACTH ve kortizol düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir (97). Benzer şekilde fazla miktarda alkol tüketen kişilere 3 gün boyunca 50 mg naltrekson verilmesini takiben serum kortizol düzeylerinde artış görülmüştür (100). Ooteman ve arkadaşlarının (2007) plasebo, naltrekson ya da akamprosotla tedavi edilen ve alkol hatırlatıcılarına maruz bırakılan alkol yoksunluğundaki hastaların tükrük kortizol düzeylerini araştırdığı çalışmada ise bazal ve alkol hatırlatıcısına maruziyet sonrası ölçülen kortizol düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (221).

Yapılan çalışmalarda naltreksonun nörobiyolojik mekanizmasının HPA eksen aktivasyonu yoluyla gerçekleştiği öne sürülmektedir (93,97,220). Naltreksonun etkisine biyodavranışsal mekanizmaları açısından bakıldığında alkolün bazı pekiştirici etkileriyle (neşeli olma hali, canlılık gibi) olumsuz ilişki içindeyken, alkolün birtakım rahatsızlık verici etkileriyle (sedasyon gibi) olumlu ilişki içinde olduğu görülmektedir. Yüksek bazal kortizol düzeylerinin naltreksonun relaps önleyici etkisine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (94,220).

Erken alkol yoksunluğu esnasında pitüiter ve adrenal cevapların baskılandığı yönünde çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde CRH'nın hipotalamik salgımadaki azalmaya bağılı olarak BOS CRH düzeylerinin alkol yoksunluğundaki bireylerde düşük olduğı gösterilmiştir (222). Inder ve arkadaşları (1995) 10 gün-6 haftalık alkol yoksunluğundaki erkek bireylerde CRH salgımadında tonik opioid inhibisyona neden olan naloksana körleşmiş CRH cevabı gözlemiştir (223). Adinoff ve arkadaşları (2005), yoksunluğun erken dönemindeki bireylere 0.125 mg/kg nalokson vererek ACTH ve kortizol yanıtlarını araştırmıştır. Çalışmanın sonunda alkol yoksunluğundaki grupla kontroller arasında naloksana ACTH ve kortizol yanıtları açısından anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir (224).

Costa ve arkadaşları (1996) erken alkol yoksunluğundaki hastalarda CRH stimölasyon testine ve insülinle oluşturulan hipoglisemiye ACTH ve kortizol yanıtlarını ölçmüştür. Ayrıca DST'ye kortizol yanıtları da değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda bazal ACTH ve kortizol değerlerinin kontrollerinkinden farklı olmadığını, CRH'ya ACTH ve kortizol yanıtlarının azaldığını bulmuşlardır. Benzer şekilde insülin infüzyonu sonrası ACTH ve kortizol yanıtının hemen hemen hiç olmadığını tespit etmişlerdir. Bunun yanında 4 hastada DST'de baskılanmama gözlenmiştir. Buradan hareketle erken alkol yoksunluğunda HPA eksen aktivitesinin bozulmuş olabileceğini öne sürmüşlerdir (79).

Lee ve arkadaşlarının (2001) tekrarlayan alkole maruziyet sonucunda sıçanlarda yaptığı çalışmada CRF'ye körleşmiş ACTH yanıtı gözlenmiştir (225). Eşel ve arkadaşlarının (2001) alkol yoksunluğundaki hastalarda yaptığı çalışmada ise hem erken hem de geç yoksunlukta ACTH ve β -endorfin düzeylerinin düşük olduğı, buna rağmen kortizol düzeylerinin erken yoksunlukta arttığı ve yoksunluğun geç dönemlerinde normale döndüğü bulunmuştur. Bu çalışmada azalmış β -endorfin ve ACTH düzeyleri alkolün pitüiter düzeyde proopiomelanokortin (POMC) sentezini azaltmasıyla açıklanmıştır (70).

Uzun süre alkole maruziyetin anterior hipofizde yalnızca POMC mRNA düzeylerini azaltmadığı aynı zamanda kortikotrofik hücrelerde CRF bağlanması azalmasına neden olduğı öne sürülmüştür (226). Aktif olarak alkol tüketimi esnasında (227) veya kısa ve uzun dönem yoksunlukta sonra (228,73) kronik alkoliklerde CRF işlev bozukluğunu işaret edecek şekilde alkolik hastaların intravenöz CRF'ye körleşmiş ACTH ve kortizol yanıtı verdiği gösterilmiştir.

Kronik alkoliklerde azalmış ACTH yanıtının ve CRF'ye körleşmiş yanıtların CRF-R1 reseptörlerindeki uzun dönemde ortaya çıkan düzensizliğe (73), anterior hipofizde kronik alkol kullanımının neden olduğu adenilat siklaz aktivitesinin azalmasına (225,227) veya alkolün hipotalamo-pitüiter eksenin ACTH salınmasını kontrol eden yollara müdahalesine (72) bağlı olabileceği düşünülmektedir .

Raison ve Miller (2003) azalmış glukokortikoid biyoyararlanımı, zayıflamış glukokortikoid cevabı ve/veya pitüiter kortikotroflar üzerindeki inhibitör geri bildirime bağlı ortaya çıkan “hipoadrenal durumlar” olabileceğini öne sürmüştür. Bu türden hipoadrenal durumlar tipik depresyonda, kronik yorgunlukta, travma sonrası stres bozukluğunda ve fibromiyaljiye görülebilmektedir (229). Madde kullanım bozukluğuyla ilişkili olarak, hayvan modellerinde glukokortikoid verilmesinin mesolimbik dopaminejik nörotransmisyonla (230,231) madde alımını artırdığı (232,233) gösterilmiştir. Bunun aksine, Nash ve Maickel (1988) stres durumunda hipotalamik CRH ve pitüiter ACTH salınımının aşırı derecede artmasının (glukokortikoid yokluğunda) nedensel olarak içme davranışıyla ilişkili olduğunu ve eksojen glukokortikoid verilmesiyle artmış içme davranışının baskılandığını öne sürmüştür (234).

Sonuç olarak, uzun süre alkol kullanımı farklı mekanizmalarla HPA eksenin strese ve alkole verdiği cevabı ortadan kaldırıyor veya azaltıyor gibi görünmektedir. Bu çalışmadaki naltreksona kortizol yanıtının olmaması ve yetersiz ACTH yanıtının olması hipotalamik, pitüiter veya adrenal düzeydeki bir baskılanmadan kaynaklanıyor olabilir. Strese cevap sisteminde önemli rolü olan CRH'nın salgılanmasında veya CRH işlevindeki reseptör düzeyindeki kalıcı bir bozukluk, ACTH ve kortizol salınımındaki yetersizlikten sorumlu olabilir. Bunun yanında alkolün moleküler düzeyde POMC sentezi üzerine olumsuz etkisi ACTH düzeylerini azaltabilir. Ayrıca yetersiz ACTH yanıtı alkolün hipofiz bezine olan kronik etkilerine de bağlı olabilir. Alkol hipofiz bezinde adenilat siklaz aktivitesini azaltmak suretiyle hipofizin CRH'ya yanıt vermesini azaltabilir. Bunun sonucunda ACTH ve kortizol salınımı azalma gösterebilir. Alkole bağlı oluşan bu tür kalıcı HPA eksen bozuklukları kişinin strese yanıt sistemini bozarak başka bir ifadeyle kişinin strese dayanıklılığını azaltarak alkol bağımlısı hastalarda erken relaps riskiyle de ilişkili olabilir.

5.5. Hormonal Değişkenlerle Bilişsel Bozulmaların İlişkisi

Bu çalışmada erken yoksunluktaki hafıza işlevleriyle bazal kortizol, pik kortizol ve bazal ACTH düzeyleri arasında olumsuz ilişki bulunmaktaydı. Bu çalışmanın bulgularıyla tutarlı olarak Errico ve arkadaşlarının (2002) bir aydan uzun süredir alkol yoksunluğundaki hastalarda yaptığı çalışmada, sözel hafıza bozuklukları ve yoksunluk esnasında artmış kortizol düzeyleri saptanmıştır ve bilişsel bozulmaların artmış kortizol ve geçirilmiş yoksunluk dönemleriyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (235). Alkol bağımlılığı dışında Cushing hastalığında (236,237) ve klinik depresyondaki (238) hastalarda yapılan çalışmalarda da artmış kortizol düzeylerine bağlı olarak gelişen bilişsel bozulmaların olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde yaşları 51-60 arasında değişen sağlıklı erkeklerde yapılan bir çalışmada yüksek tükürük kortizol düzeylerinin hafızayı da içine alan bir çok bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (239). Wolf ve arkadaşları (2005) yaşlı ve subjektif hafıza sorunları olan kişilerde artmış bazal kortizol ve DST'ye artmış kortizol yanıtı olduğunu göstermiştir (240).

Bu çalışmanın bulgularıyla tutarlı olarak HPA eksen ve kognitif işlevlerin değerlendirildiği başka bir çalışmada, kronik olarak hafif şiddette strese maruz bırakılan farelerde birtakım nöroimmün ve nöroendokrin değişikliklerle birlikte, CRH ve ACTH düzeylerindeki artışla ilişkili bilişsel performansta düşme ve amnezi geliştiği tespit edilmiştir (241). Issa ve arkadaşları (1990) da sıçanlarda yaptıkları çalışmada yaşlı erkek sıçanlarda hafıza bozukluklarıyla ilişkili artmış bazal kortikosteron ve ACTH düzeyi bildirmiştir (242).

Bu çalışmalardan farklı olarak literatürde akut olarak meydana gelen kortizol artışlarının hafızada hem bozulma hem de düzelmeye yol açtığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (243-245).

HPA eksen, fiziksel ve psikolojik stres esnasında aktive olmaktadır ve glukokortikoidler akut strese adaptasyon sürecinde yer almaktadır. Kortizol salınımı ise glukokortikoid reseptörleri tarafından kontrol edilmektedir. İki tip reseptör HPA eksen aktivitesini düzenlemektedir (Tip 1 ve tip 2). Glukokortikoid reseptörleri hipokampus, septal, talamik ve paraventriküler nükleusta bulunur ve öğrenilmiş bilginin konsolidasyonu ve depolanmasında yer almaktadır. Kronik stres esnasında glukokortikoid reseptörlerinin aşağı ayarlanması negatif geri bildirimin bozulmasına

ve HPA eksenin aşırı aktivasyonuna neden olmaktadır. HPA eksenin aşırı aktivasyonunun uzun dönem potansiyasyonu (LTP) inhibe etmesi ve hipokampal nöronların dendritlerinde atrofiye neden olması gibi hipokampus üzerine birçok etkisi bulunmaktadır. Hipokampus yalnızca HPA eksenin negatif geri bildirimle düzenlenmesinde değil aynı zamanda hafıza işlevinde özellikle uzun dönem hafızanın depolanmasında önemli rol oynamaktadır (246). Bu nedenle glukokortikoidlere bağlı olarak gelişen hipokampal hasar hafıza bozukluklarının nedeni olabilmektedir (247).

Alkoliklerde öğrenme, hafıza ve problem çözme gibi bilişsel işlevlerdeki bozukluğun birçok nedeni olduğu gibi değişen HPA aktivitesine ikincil olarak gelişebileceği de öne sürülmüştür (79,217,248). Hipokampus dışında prefrontal korteks ve anterior singulat girus yapıları da tip 1 ve tip 2 kortizol reseptörleri açısından zengindir. Alkol alımı ve yoksunluk esnasında salınan aşırı kortizol alkoliklerde bu beyin bölgelerini etkileyerek bu alanlarda bozukluğa yol açmış olabilir (249).

Alkolik olmayan popülasyondaki HPA eksen işlevindeki düzensizlik de bilişsel bozulmalarla ilişkilidir (250,251). Ayrıca yaşlılardaki uzamış kortizol artışının hipokampal küçülme ve hafıza bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (250).

Sonuç olarak, yüksek miktardaki alkol tüketimi ve birbirini takip eden yoksunluk dönemleri esnasında fazla miktarda ve sık olarak kortizol ve ACTH salınımı, bahsedilen beyin bölgelerini etkileyerek hafıza işlevlerini bozuyor olabilir. Bunun yanında elde edilen bulgular premorbid HPA eksen değişiklikleri, limbik veya MSS işlevlerini de yansıtır olabilir.

5.6. Nikotin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hastaların tümü sigara içiyordu ve uzun süredir alkol kullanmaktaydı. İçilen günlük sigara sayısı alkol bağımlısı hastalarda yoksunluğun geç dönemlerindeki bellek, öğrenme ve dikkat işlevleri ile olumlu ilişki içindeydi.

Sigara kullanımı tek başına erişkinlerde hem nörobilişsel hem de motor işlevler üzerine olumsuz yönde etkilidir. Aktif olarak sigara içen kişilerde işitsel-sözel öğrenme ve hafıza (252,253), işlem belleği (254,255) ve yürütücü işlevlerle (256) ilgili bozukluklar bildirilmiştir. Birlikte kronik alkol ve sigara kullanımının aditif olarak bilişsel işlevlerdeki bozulmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (257). Bu çalışmanın bulgularından farklı olarak Durazzo ve arkadaşları (2006) 34±9 günlük

yoksunluğu takiben sigara içen hastaların işitsel-sözel öğrenme ve hafıza, işlem belleği ve diğer yürütücü işlevlerinde bozulma olduğunu göstermiştir (258). Yine Durazzo ve arkadaşlarının (2007) yaptığı başka bir çalışmada alkol bağımlısı sigara içen hastalarda, 6-9 aylık alkol yoksunluğunu takiben bilişsel işlevlerde belirgin bozulma olduğu bildirilmiştir (259). Friend ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2005) kronik alkol kullanımıyla birlikte uzun süre sigara kullanımının aditif etkiyle bilişsel işlevler üzerine olumsuz etki ettiği gösterilmiştir (257). Bunun yanında bazı çalışmalarda ise birlikte kronik alkol ve sigara kullanımının nöropsikolojik işlevlerle çok az ya da hiç ilişkili olmadığı bulunmuştur (260,261).

Nikotinin bilişsel işlevler üzerine olan olumlu etkisi nasıl gerçekleşmektedir?

Alkol kullananlarda fazla miktarda sigara içilmesi, nikotinin etanolün motor koordinasyon ve/veya bilişsel işlevler üzerine olan bazı yan etkilerini yok edebilmesine bağlı olabilir. Etanole bağlı oluşan apoptozisin nöronal toksisiteye katkı sağlayan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (262). Tizabi ve arkadaşları (2004 ve 2005) alkol verilen sıçanlarda yaptıkları iki çalışmada nikotinin etanole bağlı oluşan toksisiteyi azaltarak antiapoptotik etkiyle nörotoksisiteyi ve nörodejeneratif bozuklukları engelleyebileceğini göstermiştir (262,263).

Nikotin kortikal nöronları hücre ölümüne karşı korumakta da etkilidir. Ayrıca nikotin ve nikotin agonistleri kortikal ve hipokampal nöronlarda glutamat, kainik asit, NMDA ve kinolinik asit aracılı nöron ölümünü de azaltmaktadır. Nikotin, motor nöbetleri ve tüm vücutta tremoru başlatan glutamat analogu nörotoksin olan kainik asit aracılı nörotoksisiteyi engeller. Bununla birlikte kainik asitin nörotoksik olarak etki göstermesinde rolü olan NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu önler. Ayrıca alkole bağlı nörodejenerasyonda da nöroprotektif etkiyle mitokondrial işlevi stabilize eder ve apoptotik hücre ölümünü azaltır (264). Bazı çalışmalar nikotinin serbest radikal zincirini kırabilmesine ve/veya serbest radikal oluşumunu engellemesine (265) ve reaktif oksijen türevlerinin düzeylerini azaltmasına (266,267) bağlı olarak antioksidan gibi nöroprotektif olarak işlev gördüğünü de öne sürmektedir. İlave olarak, nikotin SitP450 enzim ailesinden Sit2E1, Sit2B6 ve Sit2E6'yı indükleyerek birçok toksinin katabolizmasını hızlandırmakta bu şekilde de dolaylı olarak nöroprotektif etki gösterebilmektedir (268-271).

Sonuç olarak, nikotin birçok farklı mekanizma üzerinden hücre koruyucu etkisini gösteriyor gibi görünmektedir. Alkol yoksunluğunda da nikotinin etkisini gösterdiği beyin bölgeleri ve nörotransmitter sistemlerinin etkilendiği göz önüne alınırsa, çalışmamızda nikotinin geç yoksunluktaki bilişsel işlevleri düzeltici etkisi, alkol yoksunluğunda artan glutamat aktivitesini de engelleyerek nörodejenerasyonu azaltmasına ve tanımlanan farklı mekanizmaları kullanarak nöroprotektif etki göstermesine bağlı olabilir.

Çalışmanın sınırlılıkları

Bu çalışmada hastalara yoksunluk dönemi boyunca diazepam tedavisi uygulanmıştır. Benzodiazepinlerin de HPA eksenini baskılayıcı etkilerinin olması (272), bu çalışmada bulduğumuz naltreksona azalmış ya da körleşmiş HPA eksen yanıtını etkilemiş olabilir. Benzodiazepinlerin hafıza başta olmak üzere bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkisinin olması, bu çalışmada saptanan bilişsel işlevlerdeki bozulmada bir ölçüde benzodiazepinlerin de rol oynayabileceğini düşündürebilir. Ancak hastalarda olağan benzodiazepin tedavisinin verilmemesi ya da kesilmesi etik olmayacağından benzodiazepin verilirken bu değerlere bakmaktan başka çaremiz yoktu. Ayrıca ACTH örnek alımı ve saklanmasıyla ilgili birçok değişkenden etkilenen hassas bir hormon olduğu için ACTH sonuçları ihtiyatla ele alınmalıdır. Bu çalışmada hastalar 28 gün boyunca takip edilmiştir. Hastaların daha uzun süreli takibi yoksunluğun daha geç dönemlerinde ortaya çıkan değişiklikleri saptamak açısından yararlı olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada uzun süre alkol kullanımının erken ve geç yoksunluk esnasında hafıza, dikkat ve öğrenme gibi bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkilediği ve yoksunluğun erken dönemlerinin hafıza, dikkat ve öğrenme işlevlerinde bozulmaya yol açabileceği bulunmuştur. Erken yoksunlukta görülen bu alanlardaki bilişsel bozulmaya hem önceki geçirilen yoksunluk dönemlerinin zemin hazırlayabileceği, hem de bu bozulmanın eksitotoksitenin aracılık ettiği farklı mekanizmalarla başta frontal lob olmak üzere beynin birçok bölgesinin etkilenmesine bağlı ortaya çıkabileceği düşünülmüştür.

2. BDNF düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı bulunmuş ve bu azalmadan alkolün hipokampusu etkileyerek BDNF ifadesini değiştirmesinin ve normal yaşlanma sürecinin birlikte sorumlu olabileceği kanaatine varılmıştır. Ayrıca yoksunluk şiddeti arttıkça BDNF düzeylerinde de artış meydana geldiği saptanmıştır. Bu artışın yoksunluğun hücre düzeyinde sebep olabileceği olası hasarın önlenmesine karşı bir tür nöroadaptasyon sürecini tetiklediği ve bu şekilde nöroprotektif etkiye olumlu katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada bulunan öğrenme işleviyle BDNF arasındaki olumsuz ilişkinin moleküler düzeyde değişik mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkabileceği ve erken ve geç yoksunluk dönemindeki öğrenme işlevlerindeki bozulmadan tanımlanan beyin yapılarına ek olarak bir ölçüde artmış BDNF düzeylerinin de sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

3. Bu çalışmada alkolün oksidatif stres mekanizmalarını harekete geçirerek erken yoksunlukta bazı oksidatif stres parametrelerinde artışa yol açtığı bulunmuştur ve bu

şekilde alkolün vücutta oksidatif stresin aracılık ettiği doku hasarına neden olabileceği kanaatine varılmıştır. Ayrıca insanlarda uzun dönem alkole maruziyetin oksidatif stres üzerine olan etkisinin incelenmesinin yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

4. Bu çalışmada naltreksona kortizol yanıtının olmadığı ve ACTH yanıtının da yetersiz düzeyde olduğu bulunmuştur. Alkol bağı olarak gelişen HPA eksen işlevindeki bu azalmanın:

- i) Uzun dönem alkole maruziyet sonucunda hipotalamik düzeyde CRH işlevinin bozulmasına, CRH sisteminin strese yanıt verme kapasitesinin düşmesine ve bu şekilde ACTH ve kortizol yanıtının da baskılanmasına bağlı olabileceği,
- ii) Alkolün ön hipofizde ACTH prekürsörlerinde (POMC) azalmaya yol açarak HPA yanıtını baskılaması sonucu ortaya çıkabileceği,
- iii) Yine alkolün hipofizer düzeyde birtakım moleküler değişikliklere yol açarak CRH yanıtını etkilemesine,
- iv) HPA eksenden ACTH salınmasını denetleyen yolların alkol tarafından etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

5. Yoksunluğun erken döneminde bulunan hafıza işlevleriyle hormonal değerler arasındaki olumsuz ilişkinin stres esnasında artmış kortizol ve ACTH sekresyonuna bağlı olarak hafıza işlevinde önemli yeri olan hipokampusun ve diğer beyin yapılarının etkilenmesi sonucu meydana gelmiş olabileceği düşünülmüştür.

6. Nikotinin yoksunluğun geç dönemlerindeki bilişsel işlevler üzerine olumlu etki gösterdiği saptanmıştır ve bu etkinin nikotinin alkolün etkilediği dokularda moleküler düzeyde apoptozisi engelleyerek nöroprotektif etki göstermesine, bir tür antioksidan gibi işlev görerek serbest radikal oluşumunu engellemesine ve değişik enzimatik yollarla birçok toksini etkisiz hale getirmesine bağlı olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2001.
2. Uluğ B. Alkol Kullanımı İle İlişkili Bozukluklar. Köroğlu E, Güleç C (eds.). Psikiyatri Temel Kitabı 2. baskı, HYB Basım Yayın, Ankara 2007,161-72.
3. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1998.
4. Schuckit MA. Alcohol-related disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed), Lippincott Williams & Wilkins, New York 2005, pp. 1168-88.
5. Yazman Ü. Lise gençliğinin psikoaktif maddelere bakışı ve kullanım oranlarının Türkiye-İstanbul örneği ile incelenmesi. 1995, Uzmanlık tezi, İstanbul, s.16.
6. Ögel K, Tamar D, Özmen E, ve ark. İstanbul'da alkollü içki kullanım sıklığı. 3P Dergisi 2003;11:123-28.
7. Chandler LJ, Sutton G, Norwood D, Sumners C, Crews FT. Chronic ethanol increases N-methyl-D-aspartate-stimulated nitric oxide formation but not receptor density in cultured cortical neurons. Mol Pharmacol 1997;51:733-40.
8. Turan MT. Alkol ve nöroplastisite. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:48-51.
9. Guerri C. Neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal alcohol exposure. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:304-12.
10. Wirkner K, Poelchen W, Köles L, et al. Ethanol-induced inhibition of NMDA receptor channels. Neurochem Int 1999;35:153-62.
11. Chandler LJ. Ethanol and brain plasticity: receptors and molecular networks of the postsynaptic density as targets of ethanol. Pharmacol Ther 2003;99:311-26.

12. Krystal JH, Petrakis IL, Mason G, Trevisan L, D'Souza DC. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward, dependence, treatment, and vulnerability. *Pharmacol Ther* 2003;99:79-94.
13. Tsai GE, Ragan P, Chang R, Chen S, Linnoila VM, Coyle JT. Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1998;155:726-32.
14. Gonzales R, Bungay PM, Kilanmaa K, Samson HH, Rosselti ZL. In vivo links between neurochemistry and behavioral effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:203A-9A.
15. Li HF, Kendig JJ. Ethanol withdrawal hyper-responsiveness mediated by NMDA receptors in spinal cord motor neurons. *Br J Pharmacol* 2003;139:73-80.
16. Dahchour A, De Witte P. Excitatory and inhibitory amino acid changes during repeated episodes of ethanol withdrawal: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 2003;459:171-8.
17. Smith BR, Boyle AEL, Amit Z. The effects of the GABA_B agonist baclofen on the temporal and structural characteristics of ethanol intake. *Alcohol* 1999;17:231-40.
18. Eşel E. Alkol Yoksunluğunun Nörobiyolojisi. *Türk Psikiyatri Derg* 2006;17:129-138.
19. Faingold CL, N'Gouemo P, Riaz A. Ethanol and neurotransmitter interactions-from molecular to integrative effects. *Prog Neurobiol* 1998;55:509-35.
20. Cagetti E, Liang J, Spigelman I, Olsen RW. Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABAA receptors. *Mol Pharmacol* 2003;63:53-64.
21. Malcolm RJ. GABA systems, benzodiazepines, and substance dependence. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 3:36-40.
22. Faingold C, Li Y, Evans MS. Decreased GABA and increased glutamate receptor-mediated activity on inferior colliculus neurons in vitro are associated with susceptibility to ethanol withdrawal seizures. *Brain Res* 2000;868:287-95.
23. Fadda F, Rossetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 1998;56:385-431.

24. Bibel M, Barde Y-A. Neurotrophins: Key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev* 2000;14:2919-37.
25. Miller MW, Jacobs JS, Yokoyama R. Neg, a nerve growth factor-stimulated gene expressed by fetal neocortical neurons that is downregulated by ethanol. *J Comp Neurol* 2003;460:212-22.
26. Lipsky RH, Marini AM. Brain-derived neurotrophic factor in neuronal survival and behavior-related plasticity. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1122:130-43.
27. Sinson G, Perri BR, Trojanowski JQ, Flamm ES, McIntosh TK. Improvement of cognitive deficits and decreased cholinergic neuronal cell loss and apoptotic cell death following neurotrophin infusion after experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1997;86:511-8.
28. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:77-107.
29. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J* 2000;19:1290-1300.
30. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990;9: 2459-64.
31. Logrip ML, Janak PH, Ron D. Escalating ethanol intake is associated with altered corticostriatal BDNF expression. *J Neurochem* 2009;109:1459-68.
32. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 2001; 411:86-9.
33. Davis MI. Ethanol-BDNF interactions: still more questions than answers. *Pharmacol Ther* 2008;118:36-57.
34. Angelucci F, Brenè S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry* 2005;10:345-52.
35. Luo J, Miller MW. Growth factor-mediated neural proliferation: target of ethanol toxicity. *Brain Res Brain Res Rev* 1998;27:157-167.
36. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:73-8.
37. Uhl GR, Liu QR, Walther D, Hess J, Naiman D. Polysubstance abuse-vulnerability genes: genome scans for association, using 1,004 subjects and 1,494 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2001;69:1290-300.

38. Matsushita S, Kimura M, Miyakawa T, et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1609-12.
39. Pandey SC, Zhang D, Mittal N, Nayyar D. Potential role of the gene transcription factor cyclic AMP-responsive element binding protein in ethanol withdrawal-related anxiety. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:866-78.
40. Sakai R, Ukai W, Sohma H, et al. Attenuation of brain derived neurotrophic factor (BDNF) by ethanol and cytoprotective effect of exogenous BDNF against ethanol damage in neuronal cells. *J Neural Transm* 2005;112:1005-13.
41. Bonthius DJ, Karacay B, Dai D, Pantazis NJ. FGF-2, NGF and IGF-1, but not BDNF, utilize a nitric oxide pathway to signal neurotrophic and neuroprotective effects against alcohol toxicity in cerebellar granule cell cultures. *Brain Res Dev Brain Res* 2003;140:15-28.
42. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Digneon P, Arancibia S, Beaugé F. Effects of alcohol on brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in discrete regions of the rat hippocampus and hypothalamus. *J Neurosci Res* 2001;63:200-8.
43. Zafra F, Castrén E, Thoenen H, Lindholm D. Interplay between glutamate and gamma-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:10037-41.
44. Bhawe SV, Ghoda L, Hoffman PL. Brain-derived neurotrophic factor mediates the anti-apoptotic effect of NMDA in cerebellar granule neurons: signal transduction cascades and site of ethanol action. *J Neurosci* 1999;19:3277-86.
45. McGough NN, He DY, Logrip ML, et al. RACK1 and brain-derived neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. *J Neurosci* 2004; 24:10542-52.
46. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:565-98.
47. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:232-243.
48. Berhow MT, Hiroi N, Nestler EJ. Regulation of ERK (extracellular signal regulated kinase), part of the neurotrophin signal transduction cascade, in the

- rat mesolimbic dopamine system by chronic exposure to morphine or cocaine. *J Neurosci* 1996; 16:4707-15.
49. McGinnis JM, Foege WH. Mortality and morbidity attributable to use of addictive substances in the United States. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:109- 18.
 50. Goggi J, Pullar IA, Carney SL, Bradford HF. Modulation of neurotransmitter release induced by brain-derived neurotrophic factor in rat brain striatal slices in vitro. *Brain Res* 2002;941:34-42.
 51. Jeanblanc J, He DY, McGough NN, et al. The dopamine D3 receptor is part of a homeostatic pathway regulating ethanol consumption. *J Neurosci* 2006; 26:1457-64.
 52. Kovalchuk Y, Hanse E, Kafitz KW, Konnerth A. Postsynaptic induction of BDNF- mediated long-term potentiation. *Science* 2002;295:1729-34.
 53. Joe KH, Kim YK, Kim TS, et al. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1833-38.
 54. Huang MC, Chen CH, Chen CH, et al. Alterations of serum brain-derived neurotrophic factor levels in early alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2008;43:241-5.
 55. Chul BL, Choi IG, Kim YK, et al. Relation between plasma brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the male patients with alcohol dependence. *Alcohol* 2009;43:265-9.
 56. Huether G, Doering S, Rüger U, Rütger E, Schüssler G. The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks. *Psychiatry Res* 1999;87:83-95.
 57. Brady KT, Sonne SC. The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. *Alcohol Res Health* 1999;23:263-71.
 58. Rasmussen DD, Boldt BM, Bryant CA, Mitton DR, Larsen SA, Wilkinson CW. Chronic daily ethanol and withdrawal: 1. Long-term changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1836-49.
 59. Sillaber I, Rammes G, Zimmermann S, et al. Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors. *Science* 2002;296:931-3.

60. Olive MF, Mehmert KK, Koenig HN, et al. A role for corticotropin releasing factor (CRF) in ethanol consumption, sensitivity, and reward as revealed by CRF-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;165:181-7.
61. Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, et al. Impaired serum cortisol stress response is a predictor of early relapse. *Alcohol Alcohol* 2003;38:189-93.
62. Wand GS, Mangold D, El Deiry S, McCaul ME, Hoover D. Family history of alcoholism and hypothalamic opioidergic activity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1114-9.
63. Oswald LM, Wand GS. Opioids and alcoholism. *Physiol Behav* 2004; 81:339-58.
64. Ogilvie KM, Lee S, Rivier C. Role of arginine vasopressin and corticotropin-releasing factor in mediating alcohol-induced adrenocorticotropin and vasopressin secretion in male rats bearing lesions of the paraventricular nuclei. *Brain Res* 1997;744:83-95.
65. Zhou Y, Franck J, Spangler R, Maggos CE, Ho A, Kreek MJ. Reduced hypothalamic POMC and anterior pituitary CRF1 receptor mRNA levels after acute, but not chronic, daily "binge" intragastric alcohol administration. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1575-82.
66. Rivier C, Bruhn T, Vale W. Effect of ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat: role of corticotropin-releasing factor (CRF). *J Pharmacol Exp Ther* 1984;229:127-31.
67. Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001;53:209-43.
68. Spencer RL, Hutchison KE. Alcohol, aging, and the stress response. *Alcohol Res Health* 1999;23:272-283.
69. Wand GS, Dobs AS. Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1290-5.
70. Esel E, Sofuoglu S, Aslan SS, Kula M, Yabanoglu I, Turan MT. Plasma levels of beta endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2001;36:572-76.
71. Marchesi C, Chiodera P, Ampollini P, Volpi R, Coiro V. Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. *Psychiatry Res* 1997;72:187-94.

72. Vescovi PP, DiGennaro C, Coiro V. Hormonal (ACTH, cortisol, β -endorphin, and met-enkephalin) and cardiovascular responses to hyperthermic stress in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1195-98.
73. Ehrenreich H, Schuck J, Stender N, et al. Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1285-93.
74. Little HJ, Croft AP, O'Callaghan MJ, Brooks SP, Wang G, Shaw SG. Selective increases in regional brain glucocorticoid: a novel effect of chronic alcohol. *Neuroscience* 2008;156:1017-27.
75. Heinz A, Rommelspacher H, Gräf KJ, Kürten I, Otto M, Baumgartner A. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: comparison with healthy control subjects. *Psychiatry Res* 1995;56:81-95.
76. Esel E, Turan MT, Kula M, Sofuoğlu S, Aslan SS, Yabanoğlu İ. Erken ve geç alkol kesilme dönemlerinde kortizol düzeyleri saldırganlıkla ilişkili mi? *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakolojisi Dergisi* 2001;9:199-204.
77. Silva SM, Paula-Barbosa MM, Maderia MD. Prolonged alcohol intake leads to reversible depression of corticotropin-releasing hormone and vasopressin immunoreactivity and mRNA levels in the parvocellular neurons of the paraventricular nucleus. *Brain Res* 2002;954:82-93.
78. Zorrilla EP, Valdez GR, Weiss F. Changes in levels of regional CRF-like-immunoreactivity and plasma corticosterone during protracted drug withdrawal in dependent rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;158:374-81.
79. Costa A, Bono G, Martignoni E, Merlo P, Sances G, Nappi G. An assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis functioning in non-depressed, early abstinent alcoholics. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:263-75.
80. Majumdar SK, Shaw GK, Bridges PK. The dexamethasone suppression test in chronic alcoholics with and without depression and its relationship to their hepatic status. *Drug Alcohol Depend* 1988;21:231-5.
81. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:925-35.
82. Sala M, Perez J, Soloff P, et al. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:393-405.

83. Errico AL, King AC, Lovallo WR, Parsons OA. Cortisol dysregulation and cognitive impairment in abstinent male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1198-204.
84. Eşel E. Biological trait markers of alcohol dependence. *Turk Psikiyatri Derg* 2003;14:60-71.
85. Zimmermann U, Hundt W, Spring K, Grabner A, Holsboer F. Hypothalamic-pituitary-adrenal system adaptation to detoxification in alcohol-dependent patients is affected by family history of alcoholism. *Biol Psychiatry* 2003;53:75-84.
86. Valdez GR, Roberts AJ, Chan K, et al. Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence: regulation by corticotropin-releasing factor. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1494-501.
87. Naber D, Pickar D, Davis GC, et al. Naloxone effects on beta-endorphin, cortisol, prolactin, growth hormone, HVA and MHPG in plasma of normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;74:125-8.
88. Kreek MJ, Schaefer RA, Hahn EF, Fishman J. Naloxone, a specific opioid antagonist, reverses chronic idiopathic constipation. *Lancet* 1983;1:261-2.
89. Cohen MR, Cohen RM, Pickar D, Weingartner H, Murphy DL. High-dose naloxone infusions in normals. Dose-dependent behavioral, hormonal, and physiological responses. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:613-9.
90. Conaglen JV, Donald RA, Espiner EA, Livesey JH, Nicholls MG. Effect of naloxone on the hormone response to CRF in normal man. *Endocr Res* 1985;11:39-44.
91. Delitala G, Trainer PJ, Oliva O, Fanciulli G, Grossman AB. Opioid peptide and alpha- adrenoceptor pathways in the regulation of the pituitary-adrenal axis in man. *J Endocrinol* 1994;141:163-8.
92. Schluger JH, Ho A, Borg L, et al. Nalmefene causes greater hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation than naloxone in normal volunteers: implications for the treatment of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1430-6.
93. King AC, Schluger J, Gunduz M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis response and biotransformation of oral naltrexone: preliminary

- examination of relationship to family history of alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:778-88.
94. Adinoff B, Junghanns K, Kiefer F, Krishnan-Sarin S. Suppression of the HPA axis stress-response: implications for relapse. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1351-5.
 95. Kemper A, Koalick F, Thiele H, Retzow A, Rathsack R, Nickel B. Cortisol and beta- endorphin response in alcoholics and alcohol abusers following a high naloxone dosage. *Drug Alcohol Depend* 1990;25:319-26.
 96. Farren CK, O'Malley S, Grebski G, Maniar S, Porter M, Kreek MJ. Variable dose naltrexone-induced hypothalamic-pituitary-adrenal stimulation in abstinent alcoholics: a preliminary study. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:502-8.
 97. O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Farren C, Sinha R, Kreek MJ. Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Psychopharmacology* 2002;160:19-29.
 98. Ray LA, Mackillop J, Leggio L, Morgan M, Hutchison KE. Effects of naltrexone on cortisol levels in heavy drinkers. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;91:489-94.
 99. Fink R, Clemens MR, Marjot DH, et al. Increased free-radical activity in alcoholics. *Lancet* 1985;2:291-4.
 100. Dianzani MU. Lipid peroxidation in ethanol poisoning: a critical reconsideration. *Alcohol Alcohol* 1985;20:161-173.
 101. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. *Keio J Med* 1999;48:184-8.
 102. Mantle D, Preedy VR. Free radicals as mediators of alcohol toxicity. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999;18:235-252.
 103. Cederbaum AI. Introduction-serial review: alcohol, oxidative stress and cell injury. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1524-6.
 104. Niemelä O. Aldehyde-protein adducts in the liver as a result of ethanol-induced oxidative stress. *Front Biosci* 1999;4:506-13.
 105. Ronis MJJ, Lindros KO & Ingelman-Sundberg M. The CYP2E family. In *Cytochromes P450: Metabolic and Toxicological Aspects*, 1996, pp. 211-39.
 106. Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:278-90.

107. Hidalgo FJ, Alaiz M, Zamora R. A spectrophotometric method for the determination of proteins damaged by oxidized lipids. *Anal Biochem* 1998;262:129-36.
108. Martínez-Cruz F, Guerrero JM, Osuna C. Melatonin prevents the formation of pyrrolized proteins in human plasma induced by hydrogen peroxide. *Neurosci Lett* 2002;326:147-50.
109. Clemens MR, Schied HW, Daiss W, Waller HD. Lipid abnormalities in plasma and red cell membranes of chronic alcoholics. *Klin Wochenschr* 1986;64:181-5.
110. Misra UK, Bradford BU, Handler JA, Thurman RG. Chronic ethanol treatment induces H₂O₂ production selectively in pericentral regions of the liver lobule. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:839-42.
111. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997;272:20313-6.
112. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003;9:169-76.
113. Brooks PJ. DNA damage, DNA repair, and alcohol toxicity--a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1073-82.
114. Bindoli A, Rigobello MP. Mitochondrial thioredoxin reductase and thiol status. *Methods Enzymol* 2002;347:307-16.
115. Netto LES, Kowaltowski AJ, Castilho RF, Vercesi AE. Thiol enzymes protecting mitochondria against oxidative damage. *Methods Enzymol* 2002;348:260-70.
116. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997;324:1-18.
117. Rouach H, Fataccioli V, Gentil M, French SW, Morimoto M, Nordmann R. Effect of chronic ethanol feeding on lipid peroxidation and protein oxidation in relation to liver pathology. *Hepatology* 1997;25:351-5.
118. Mutlu-Türkoğlu U, Doğru-Abbasoğlu S, Aykaç-Toker G, Mirsal H, Beyazyürek M, Uysal M. Increased lipid and protein oxidation and DNA damage in patients with chronic alcoholism. *J Lab Clin Med* 2000;136:287-91.
119. Grattagliano I, Vendemiale G, Sabbà C, Buonamico P, Altomare E. Oxidation of circulating proteins in alcoholics: role of acetaldehyde and xanthine oxidase. *J Hepatol* 1996;25:28-36.

120. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J Clin Med* 1992;119:598-620.
121. Aratani Y, Koyama H, Nyui S, Suzuki K, Kura F, Maeda N. Severe impairment in early host defense against *Candida albicans* in mice deficient in myeloperoxidase. *Infect Immun* 1999;67:1828-36.
122. Bustos D, Greco G, Yapur V, et al. Quantification of fecal neutrophils by MPO determination (myeloperoxidase) in patients with invasive diarrhea. Cuantificación de neutrofilos fecales mediante la de MPO (Mieloperoxidasa) en pacientes con diarrea invasiva. *Gastroenterol Latinoam* 2000;30:85-7.
123. Graff G, Gamache DA, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Improved myeloperoxidase assay for quantitation of neutrophil influx in a rat model of endotoxin- induced uveitis. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1998;39:169-78.
124. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997;89:3503-21.
125. Faurschou M, Sorensen OE, Johnsen AH, Askaa J, Borregaard N. Defensin-rich granules of human neutrophils: characterization of secretory properties. *Biochim Biophys Acta* 2002;1591:29-35.
126. McFarland W, Libre EP. Abnormal leukocyte response in alcoholism. *Ann Med* 1963;59:865-77.
127. Tamura DY, Moore EE, Partrick DA, et al. Clinically relevant concentrations of ethanol attenuate primed neutrophil bactericidal activity. *J Trauma* 1998;44:320-24.
128. Fitzgerald DJ, Radek KA, Chaar M, Faunce DE, DiPietro LA, Kovacs EJ. Effects of acute ethanol exposure on the early inflammatory response after excisional injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:317-23.
129. Colombel JF, Hällgren R, Venge P, Mesnard B, Rambaud JC. Neutrophil and eosinophil involvement of the small bowel affected by chronic alcoholism. *Gut* 1988; 29:1656-60.
130. Aytacoglu BN, Calikoglu M, Tamer L, et al. Alcohol-induced lung damage and increased oxidative stress. *Respiration* 2006;73:100-4.
131. Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S, Saygılı R. Michigan Alkolizm Tarama Testinin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi* 1995;34:15-18.

132. Sullivan JT, Swift RM, Lewis DC. Benzodiazepine requirements during alcohol withdrawal syndrome: Clinical implications of using a standardized withdrawal scale. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:291-295.
133. Can S. Aggression Questionnaire adlı ölçeğin Türk Populasyonunda geçerlilik ve güvenirlik çalışması. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri, İstanbul 2002. Uzmanlık Tezi.
134. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-61.
135. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD & Barber JP. Hamilton Anxiety Rating Scale interview guide: joint interview and test-retest methods for interpreter reliability. *Psychiatry Res* 1994;53:191-202.
136. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST). Bir önçalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992;29:196-206.
137. Wechsler D. WAIS-R manual. The Psychological Corporation, New York 1981.
138. Spreen O, Strauss E. A Compendium of neuropsychological test-administration, norm and commentary. Oxford University Press, New York 1991.
139. Öktem Ö. Hidrosefalide bellek bozukluğu. Bozulma başlıca hangi süreçleri tutar? *Nöropsikiyatri Arşivi* 1993;30:281-96.
140. Demir B, Göğüş A, Savaşır I. Depresyon hastalarında bilişsel işlevler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000;11:179-89.
141. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, ve ark. Stroop Testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1999;2:75-88.
142. Mann K, Günther A, Stetter F, Ackermann K. Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study. *Alcohol Alcohol* 1999;34:567-74.
143. Seifert J, Seeland I, Borsutzky M, et al. Effects of acute alcohol withdrawal on memory performance in alcohol-dependent patients: a pilot study. *Addict Biol* 2003; 8:75-80.

144. Green A, Garrick T, Sheedy D, Blake H, Shores EA, Harper C. The effect of moderate to heavy alcohol consumption on neuropsychological performance as measured by the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:443-50.
145. Clements KM, Girard TA, Ellard CG, Wainwright PE. Short-term memory impairment and reduced hippocampal c-Fos expression in an animal model of fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1049-59.
146. Farr SA, Scherrer JF, Banks WA, Flood JF, Morley JE. Chronic ethanol consumption impairs learning and memory after cessation of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:971-82.
147. Kish GB, Hagen JM, Woody MM, Harvey HL. Alcoholics' recovery from cerebral impairment as a function of duration of abstinence. *J Clin Psychol* 1980;36:584-9.
148. Manning V, Wanigaratne S, Best D, et al. Changes in neuropsychological functioning during alcohol detoxification. *Eur Addict Res* 2008;14:226-33.
149. Loeber S, Duka T, Welzel Márquez H, et al. Effects of repeated withdrawal from alcohol on recovery of cognitive impairment under abstinence and rate of relapse. *Alcohol Alcohol* 2010;45:541-7.
150. Noël X, Van der Linden M, et al. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1152-8.
151. Cordovil De Sousa Uva M, Luminet O, Cortesi M, Constant E, Derely M, De Timary P. Distinct effects of protracted withdrawal on affect, craving, selective attention and executive functions among alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2010;45:241-6.
152. Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN. Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1563-72.
153. Eckardt MJ, Stapleton JM, Rawlings RR, Davis EZ, Grodin DM. Neuropsychological functioning in detoxified alcoholics between 18 and 35 years of age. *Am J Psychiatry* 1995;152:53-9.
154. Grant I. Alcohol and the brain: neuropsychological correlates. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:310-24.

155. Yohman JR, Parsons OA, Leber WR. Lack of recovery in male alcoholics' neuropsychological performance one year after treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1985;9:114-7.
156. Davies SJ, Pandit SA, Feeney A, et al. Is there cognitive impairment in clinically 'healthy' abstinent alcohol dependence? *Alcohol Alcohol* 2005;40:498-503.
157. Beatty WW, Hames KA, Blanco CR, Nixon SJ, Tivis LJ. Visuospatial perception, construction and memory in alcoholism. *J Stud Alcohol* 1996;57:136-43.
158. Nixon SJ, Bowlby D. Evidence of alcohol-related efficiency deficits in an episodic learning task. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:21-4.
159. Bergman H. Cognitive deficits and morphological cerebral changes in a random sample of social drinkers. *Recent Dev Alcohol* 1985;3:265-76.
160. Nicolás JM, Catafau AM, Estruch R, et al. Regional cerebral blood flow-SPECT in chronic alcoholism: relation to neuropsychological testing. *J Nucl Med* 1993;34:1452-9.
161. Brown SA, Tapert SF, Granholm E, Delis DC. Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:164-71.
162. Grant I, Adams KM, Reed R. Aging, abstinence, and medical risk factors in the prediction of neuropsychologic deficit among long-term alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:710-8.
163. Di Sclafani V, Ezekiel F, Meyerhoff DJ, et al. Brain atrophy and cognitive function in older abstinent alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1121-6.
164. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001;36:357-68.
165. Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:611-21.
166. Noël X, Paternot J, Van der Linden M, et al. Correlation between inhibition, working memory and delimited frontal area blood flow measure by 99mTc-Bicisate SPECT in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2001;36:556-63.

167. Adinoff B, O'Neill K, Ballenger JC. Alcohol withdrawal and limbic kindling. *Am J Addict* 1994;4:5-17.
168. Stephens DN, Brown G, Duka T, Ripley TL. Impaired fear conditioning but enhanced seizure sensitivity in rats given repeated experience of withdrawal from alcohol. *Eur J Neurosci* 2001;14:2023-31.
169. Pinel JP. Alcohol withdrawal seizures: implications of kindling. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;13 Suppl 1:225-31.
170. Stephens DN. A glutamatergic hypothesis of drug dependence: extrapolations from benzodiazepine receptor ligands. *Behav Pharmacol* 1995;6:425-446.
171. George MS, Tenebäck CC, Malcolm RJ, et al. Multiple previous alcohol detoxifications are associated with decreased medial temporal and paralimbic function in the postwithdrawal period. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1077-84.
172. Lovinger DM. Excitotoxicity and alcohol-related brain damage. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:19-27.
173. Tsai G, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med* 1998;49:173-84.
174. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997;79:983-98.
175. Loeber S, Duka T, Welzel H, et al. Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications. *Alcohol Alcohol* 2009;44:372-81.
176. Miki T, Kuma H, Yokoyama T, et al. Early postnatal ethanol exposure induces fluctuation in the expression of BDNF mRNA in the developing rat hippocampus. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2008;68:484-93.
177. Heberlein A, Muschler M, Wilhelm J, et al. BDNF and GDNF serum levels in alcohol-dependent patients during withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1060-4.
178. von Bohlen und Halbach O. Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Front Aging Neurosci* 2010;2:1-11.
179. Nawa H, Carnahan J, Gall C. BDNF protein measured by a novel enzyme immunoassay in normal brain and after seizure: partial disagreement with mRNA levels. *Eur J Neurosci* 1995;7:1527-35.

180. Katoh-Semba R, Takeuchi IK, Semba R, Kato K. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *J Neurochem* 1997;69:34-42.
181. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005;26:115-23.
182. Croll SD, Ip NY, Lindsay RM, Wiegand SJ. Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance. *Brain Res* 1998;812:200-8.
183. Silhol M, Bonnichon V, Rage F, Tapia-Arancibia L. Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. *Neuroscience* 2005;132:613-24.
184. Bueller JA, Aftab M, Sen S, Gomez-Hassan D, Burmeister M, Zubieta JK. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 2006;59:812-5.
185. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *Neurosci* 2010;30:5368-75.
186. Ryabinin AE. Role of hippocampus in alcohol-induced memory impairment: implications from behavioral and immediate early gene studies. *Psychopharmacology* 1998;139:34-43.
187. Deitrich RA, Dunwiddie TV, Harris RA, Erwin VG. Mechanism of action of ethanol: initial central nervous system actions. *Pharmacol Rev* 1989;41:489-537.
188. Tanaka J, Horiike Y, Matsuzaki M, Miyazaki T, Ellis-Davies GC, Kasai H. Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. *Science* 2008;319:1683-7.
189. Zanardini R, Fontana A, Pagano R, et al. Alterations of brain-derived neurotrophic factor serum levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1529-33.
190. Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, Elmér E, Kokaia M. Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci* 1994;17:490-6.
191. Littleton JM, Lovinger D, Liljequist S, Ticku R, Matsumoto I, Barron S. Role of polyamines and NMDA receptors in ethanol dependence and withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(5 Suppl ISBRA):132-6.

192. Crews FT, Collins MA, Dlugos C, et al. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:350-64.
193. Bekinschtein P, Cammarota M, Katzev C, et al. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2711-6.
194. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2008;89:312-23.
195. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci* 2002;70:735-44.
196. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257-69.
197. Farhadi HF, Mowla SJ, Petrecca K, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA. Neurotrophin-3 sorts to the constitutive secretory pathway of hippocampal neurons and is diverted to the regulated secretory pathway by coexpression with brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 2000;20:4059-68.
198. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, et al. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem* 2001;276:12660-6.
199. Croll SD, Suri C, Compton DL, et al. Brain-derived neurotrophic factor transgenic mice exhibit passive avoidance deficits, increased seizure severity and in vitro hyperexcitability in the hippocampus and entorhinal cortex. *Neuroscience* 1999;93:1491-1506.
200. Cunha C, Angelucci A, D'Antoni A, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) overexpression in the forebrain results in learning and memory impairments. *Neurobiol Dis* 2009;33:358-68.
201. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:603-14.
202. Woo NH, Teng HK, Siao CJ, et al. Activation of p75^{NTR} by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci* 2005;8:1069-77.
203. Zagrebelsky M, Holz A, Dechant G, Barde YA, Bonhoeffer T, Korte M. The p75 neurotrophin receptor negatively modulates dendrite complexity and spine density in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2005;25:9989-99.

204. Rösch H, Schweigreiter R, Bonhoeffer T, Barde YA, Korte M. The neurotrophin receptor p75NTR modulates long-term depression and regulates the expression of AMPA receptor subunits in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7362-7.
205. Jahovic N, Erkanli G, Işeri S, Arbak S, Alican I. Gastric protection by alpha-melanocyte-stimulating hormone against ethanol in rats: involvement of somatostatin. *Life Sci* 2007;80:1040-5.
206. Farias-Silva E, Cola M, Calvo TR, et al. Antioxidant activity of indigo and its preventive effect against ethanol-induced DNA damage in rat gastric mucosa. *Planta Med* 2007;73:1241-6.
207. Li X, Schwacha MG, Chaudry IH, Choudhry MA. Acute alcohol intoxication potentiates neutrophil-mediated intestinal tissue damage after burn injury. *Shock* 2008;29:377-83.
208. Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Ozdil S, Bolkent S. Combined effects of vitamin C, vitamin E, and sodium selenate supplementation on absolute ethanol-induced injury in various organs of rats. *Int J Toxicol* 2007;26:513-23.
209. Zhao W, Zhu F, Shen W, et al. Protective effects of DIDS against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Acta Biochim Biophys Sin* 2009;41:301-8.
210. Seiva FR, Amauchi JF, Rocha KK, et al. Alcoholism and alcohol abstinence: N-acetylcysteine to improve energy expenditure, myocardial oxidative stress, and energy metabolism in alcoholic heart disease. *Alcohol* 2009;43:649-56.
211. Jayaraman J, Veerappan M, Namasivayam N. Potential beneficial effect of naringenin on lipid peroxidation and antioxidant status in rats with ethanol-induced hepatotoxicity. *J Pharm Pharmacol* 2009;61:1383-90.
212. Das SK, Mukherjee S. Long term ethanol consumption leads to lung tissue oxidative stress and injury. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3:414-20.
213. Bardag-Gorce F, Li J, French BA, French SW. The effect of ethanol-induced CYP2E1 on proteasome activity: the role of 4-hydroxynonenal. *Exp Mol Pathol* 2005;78:109-15.
214. Wang Y, Millonig G, Nair J, et al. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;50:453-61.

215. Sampey BP, Korourian S, Ronis MJ, Badger TM, Petersen DR. Immunohistochemical characterization of hepatic malondialdehyde and 4-hydroxynonenal modified proteins during early stages of ethanol-induced liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1015-22.
216. Kaviarasan S, Sundarapandiyan R, Anuradha CV. Epigallocatechin gallate, a green tea phytochemical, attenuates alcohol-induced hepatic protein and lipid damage. *Toxicol Mech Methods* 2008;18:645-52.
217. Adinoff B, Iranmanesh A, Veldhuis J, Fisher L. Disturbances of the stress response: the role of the HPA axis during alcohol withdrawal and abstinence. *Alcohol Health Res World* 1998;22:67-72.
218. Martin del Campo AF, Dowson JH, Herbert J, Paykel ES. Effects of naloxone on diurnal rhythms in mood and endocrine function: a dose-response study in man. *Psychopharmacology* 1994;114:583-90.
219. Volavka J, Mallya A, Bauman J, et al. Hormonal and other effects of naltrexone in normal men. *Adv Exp Med Biol* 1979;116:291-305.
220. Kiefer F, Jahn H, Otte C, Naber D, Wiedemann K. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity: a target of pharmacological anticraving treatment? *Biol Psychiatry* 2006;60:74-6.
221. Ooteman W, Koeter MW, Verheul R, Schippers GM, van den Brink W. The effect of naltrexone and acamprosate on cue-induced craving, autonomic nervous system and neuroendocrine reactions to alcohol-related cues in alcoholics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:558-66.
222. Geraciotti TDJ, Loosen PT, Ebert MH, et al. Concentrations of corticotropin-releasing hormone, norepinephrine, MHPG, 5-hydroxyindoleacetic acid and tryptophan in the cerebrospinal fluid of alcoholic patients: Serial sampling studies. *Neuroendocrinology* 1994;60:635-42.
223. Inder WJ, Joyce PR, Ellis MJ, Evans MJ, Livesey JH, Donald RA. The effects of alcoholism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Interaction with endogenous opioid peptides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:283-90.
224. Adinoff B, Krebaum SR, Chandler PA, Ye W, Brown MB, Williams MJ. Dissection of hypothalamic-pituitary-adrenal axis pathology in 1-month-abstinent alcohol-dependent men, part 2: response to ovine corticotropin-releasing factor and naloxone. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:528-37.

225. Lee S, Schmidt ED, Tilders FJ, Rivier C. Effect of repeated exposure to alcohol on the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat: I. Role of changes in hypothalamic neuronal activity. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:98-105.
226. Dave JR, Eiden LE, Karanian JW, Eskay RL. Ethanol exposure decreases pituitary corticotropin-releasing factor binding, adenylate cyclase activity, proopiomelanocortin biosynthesis, and plasma beta-endorphin levels in the rat. *Endocrinology* 1986;118:280-6.
227. Wand GS, Dobs AS. Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1290-5.
228. Heuser I, von Bardeleben U, Boll E, Holsboer F. Response of ACTH and cortisol to human corticotropin-releasing hormone after short-term abstention from alcohol abuse. *Biol Psychiatry* 1988;24:316-21.
229. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:1554-65.
230. Barrot M, Marinelli M, Abrous DN, Rouge-Pont F, Le Moal M, Piazza PV. The dopaminergic hyperresponsiveness of the shell of the nucleus accumbens is hormone-dependent. *Eur J Neurosci* 2000;12:973-79.
231. Piazza PV, Marinelli M, Rouge-Pont F, et al. Stress, glucocorticoids, and mesencephalic dopaminergic neurons: A pathophysiological chain determining vulnerability to psychostimulant abuse. *NIDA Res Monogr* 1996;163:277-99.
232. Goeders NE. The HPA axis and cocaine reinforcement. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:13-33.
233. Piazza PV, Deroche V, Deminiere JM, et al. Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: Implications for sensation-seeking behaviors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11738-42.
234. Nash JFJ, Maickel RP. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in post-stress induced ethanol consumption by rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:653-71.
235. Errico AL, King AC, Lovallo WR, Parsons OA. Cortisol dysregulation and cognitive impairment in abstinent male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1198-204.

236. Mauri M, Sinforiani E, Bono G, et al. Memory impairment in Cushing's disease. *Acta Neurol Scand* 1993;87:52-5.
237. Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA. Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom Med* 1981;43:3-18.
238. Rubinow DR, Post RM, Savard R, Gold PW. Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:279-83.
239. Franz CE, O'Brien RC, Hauger RL, et al. Cross-sectional and 35-year longitudinal assessment of salivary cortisol and cognitive functioning: The Vietnam Era Twin Study of Aging. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1040-52.
240. Wolf OT, Dziobek I, McHugh P, et al. Subjective memory complaints in aging are associated with elevated cortisol levels. *Neurobiol Aging* 2005;26:1357-63.
241. Li S, Wang C, Wang W, Dong H, Hou P, Tang Y. Chronic mild stress impairs cognition in mice: from brain homeostasis to behavior. *Life Sci* 2008;82:934-42.
242. Issa AM, Rowe W, Gauthier S, Meaney MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci* 1990;10:3247-54.
243. Buchanan TW, Lovallo WR. Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:307-17.
244. de Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 2000;3:313-4.
245. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;24:1-27.
246. Jameison K, Dinan TG. Glucocorticoids and cognitive function: from physiology to pathophysiology. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:293-302.
247. Newcomer JW, Craft S, Hershey T, Askins K, Bardgett ME. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J Neurosci* 1994;14:2047-53.

248. van Thiel DH, Lester R. Further evidence for hypothalamic-pituitary dysfunction in alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 1978;2:265-70.
249. Feldman S, Conforti N. Modifications of adrenocortical responses following frontal cortex stimulation in rats with hypothalamic deafferentations and medial forebrain bundle lesions. *Neuroscience* 1985;15:1045-7.
250. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998;1:69-73.
251. Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger RL. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. *Behav Neurosci* 1999;113:420-30.
252. Hill RD, Nilsson LG, Nyberg L, Bäckman L. Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults. *Age Ageing* 2003;32:548-50.
253. Schinka JA, Belanger H, Mortimer JA, Borenstein Graves A. Effects of the use of alcohol and cigarettes on cognition in elderly African American adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:690-7.
254. Ernst M, Heishman SJ, Spurgeon L, London ED. 18. Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 200;25:313-9.
255. Spilich GJ, June L, Renner J. Cigarette smoking and cognitive performance. *Br J Addict* 1992;87:1313-26.
256. Razani J, Boone K, Lesser I, Weiss D. Effects of cigarette smoking history on cognitive functioning in healthy older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:404-11.
257. Friend KB, Malloy PF, Sindelar HA. The effects of chronic nicotine and alcohol use on neurocognitive function. *Addict Behav* 2005;30:193-202.
258. Durazzo TC, Rothlind JC, Gazdzinski S, Banys P, Meyerhoff DJ. A comparison of neurocognitive function in nonsmoking and chronically smoking short-term abstinent alcoholics. *Alcohol* 2006;39:1-11.
259. Durazzo TC, Rothlind JC, Gazdzinski S, Banys P, Meyerhoff DJ. Chronic smoking is associated with differential neurocognitive recovery in abstinent alcoholic patients: a preliminary investigation. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1114-27.
260. Leibovici D, Ritchie K, Ledéser B, Touchon J. The effects of wine and tobacco consumption on cognitive performance in the elderly: a longitudinal study of relative risk. *Int J Epidemiol* 1999;28:77-81.

261. Schinka JA, Vanderploeg RD, Rogish M, Graves AB, Mortimer JA, Ordoric PI. Effects of the use of alcohol and cigarettes on cognition in elderly adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:811-8.
262. Tizabi Y, Manaye KF, Taylor RE. Nicotine blocks ethanol-induced apoptosis in primary cultures of rat cerebral cortical and cerebellar granule cells. *Neurotox Res* 2005;7:319-22.
263. Tizabi Y, Manaye KF, Smoot DT, Taylor RE. Nicotine inhibits ethanol-induced toxicity in cultured cerebral cortical cells. *Neurotox Res* 2004;6:311-6.
264. Ferrea S, Winterer G. Neuroprotective and neurotoxic effects of nicotine. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:255-65.
265. Guan ZZ, Yu WF, Nordberg A. Dual effects of nicotine on oxidative stress and neuroprotection in PC12 cells. *Neurochem Int* 2003;43:243-49.
266. Cormier A, Morin C, Zini R, et al. In vitro effects of nicotine on mitochondrial respiration and superoxide anion generation. *Brain Res* 2000;900:72-9.
267. Cormier A, Morin C, Zini R, et al. Nicotine protects rat brain mitochondria against experiential injuries. *Neuropharm* 2003;44:642-52.
268. Howard LA, Ahliwalia JS, Lin SK, et al. Brain CYP2E1 is induced by nicotine and ethanol in rat and is higher in smokers and alcoholics. *Br J Pharmacol* 2003;138:1376-86.
269. Miksys S, Hoffmann E, Tyndale RF. Regional and cellular induction of nicotine metabolizing CYP2B1 in rat brain by chronic nicotine treatment. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1501-11.
270. Miksys S, Tyndale RF. Nicotine induces brain CYP enzymes: relevance to Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006;70:177-80.
271. Newman MB, Arendash GW, Shytle RD, et al. Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sci* 2002;71:2807-20.
272. Fries E, Hellhammer DH, Hellhammer J. Attenuation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsivity to the Trier Social Stress Test by the benzodiazepine alprazolam. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:1278-88.

EKLER

EK 1

Alkol Bağımlılığı Tanı Ölçütleri (DSM-IV-TR)

12 aylık bir dönem içinde herhangi bir zaman ortaya çıkan, aşağıdakilerden üçü (ya da daha fazlası) ile kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz alkol kullanım örüntüsü:

- (1) aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere tolerans gelişmiş olması:
 - (a) entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda alkol kullanma gereksinmesi
 - (b) sürekli olarak aynı miktarda alkol kullanılması ile belirgin olarak azalmış etki sağlanması
- (2) aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere yoksunluk gelişmiş olması:
 - (a) alkole özgü yoksunluk sendromu
 - (b) yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için alkol (ya da yakın benzeri) alınır
- (3) alkol, çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem süresince alınır
- (4) alkol kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar vardır
- (5) alkölü sağlamak, alkol kullanmak ya da alkolün etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama
- (6) alkol kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinlikleri bırakılır ya da azaltılır
- (7) alkolün neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği, sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorunun olduğu bilinmesine karşın alkol kullanımı sürdürülür (örn. alkol tüketimi ile kötüleştiğini bildiği ülseri olmasına karşın içmeyi sürdürme)

EK 2

Alkol Yoksunluğu Tanı Ölçütleri (DSM-IV-TR)

- A. Çok fazla ya da uzun süreli alkol kullanımının sonlandırılması (ya da azaltılması)
- B. A tanı ölçütünden sonra, bir kaç saatten bir kaç güne dek değişen bir zaman içinde gelişen aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:
 - (1) otonomik hiperaktivite (örn. terleme ya da 100'ün üzerinde bir nabız hızı)
 - (2) artmış el tremoru
 - (3) uykusuzluk
 - (4) bulantı ya da kusma
 - (5) gelip geçici görsel, dokunsal ya da işitsel hallüsinasyonlar ya da illüzyonlar
 - (6) psikomotor ajitasyon
 - (7) anksiyete
 - (8) grand mal konvülsiyonlar
- C. B tanı ölçütündeki semptomlar klinik olarak belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- D. Bu belirtiler genel tıbbi bir duruma bağlı değildir ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

EK 3

Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)

Puan: **Sorular:**

- (0) 0. Şimdi veya biraz sonra bir kadeh atmak hoşunuza gider mi?
- (2) 1. Kendinizi normal bir içici olarak hissediyor musunuz? (Normal kavramı ile diğer insanlar kadar veya onlardan daha az içme veya hiç içki içmeme kastedilmektedir) (*)
- (2) 2. Akşam içki içtikten sonra sabah uyandığınızda akşamın bir bölümünü hatırlayamadığınız oldu mu?
- (1) 3. İçki içmeniz konusunda eşinizin, anne-babanızın veya yakınlarınızın endişe ettikleri veya yakındıkları oldu mu?
- (2) 4. Bir kaç kadeh attıktan sonra mücadele etmeden içki içmeyi durdurabiliyor musunuz ? (*)
- (1) 5. İçki içtiğiniz için hiç suçluluk duydunuz mu ?
- (2) 6. Arkadaşlarınız ve yakınlarınız sizin normal bir içici olduğunuzu düşünüyorlar mı? (*)
- (2) 7. İstedığınızde içki içmeyi durdurabiliyor musunuz? (*)
- (5) 8. Adsız Alkoliklerin (AA) bir toplantısına hiç katıldınız mı?
- (1) 9. İçtiğinizde hiç kavga ettiğiniz oldu mu?
- (2) 10. İçki içmeniz sizinle; eşiniz, anne-babanız veya yakınlarınız arasında sorun oluşturdu mu?
- (2) 11. Eşiniz veya yakınlarınız içmeniz konusunda başkalarından yardım istediler mi?
- (2) 12. İçtiğiniz için arkadaşlarınızı kaybettiğiniz oldu mu?
- (2) 13. İçtiğiniz için işte veya okulda sorunlarla karşılaştığınız oldu mu?
- (2) 14. İçtiğiniz için işinizi kaybettiğiniz oldu mu?
- (2) 15. İçtiğiniz için arka arkaya bir kaç gün sorumluluklarınızı, ailenizi veya işinizi ihmal ettiğiniz oldu mu?
- (1) 16. İçki içmeye sıklıkla öğleden önce mi başlarsınız ?

- (2) 17. Hiç alkolle bağlantılı bir karaciğer sorununuzun olduğu söylendi mi?
- (2) 18. Aşırı içki içtikten sonra hiç Deliryum Tremens veya aşırı titreme tablosuna girdiniz mi, gerçekte olmadığı halde sesler işitip, hayaller gördüğünüz oldu mu? (**)
- (5) 19. İçmeniz konusunda başkasından yardım istediniz mi?
- (5) 20. İçki nedeniyle hastaneye yattığınız oldu mu?
- (2) 21. Bir psikiyatri kliniğine hiç yattınız mı? Eğer yattıysanız içki içmenizin yatışta rolü var mıydı?
- (2) 22. Sinirsel sorunlarınızdan dolayı psikiyatri polikliniğine, bir psikolog veya doktora başvurduunuz mu? Eğer başvurduysanız içki içmenizin bunda rolü var mıydı?
- (2) 23. Aşırı alkollü olarak veya alkollü içeceklerin etkisi altında araba kullandığınız için hiç tutuklandınız mı? (Evet ise kaç kere?:) (***)
- (2) 24. İçkiliyken davranışlarınızdan dolayı tutuklandığınız veya birkaç saat dahi olsa göz altına alındığınız oldu mu? (Evet ise kaç kere?:) (***)

(*) Alkol bağımlılarının yanıtı olumsuzdur.

(**) Alkol yoksunluğu deliryumunda 5 puan.

(***) Her tutuklanma için 2 puan.

EK 4

Alkol İçin Klinik Yoksunluk Değerlendirmesi (CIWA-A)

Hasta:.....	Tarih:...../...../ 200 G A Y	Zaman:.....:..... (24 saatlik zaman/ Gece Yarı=00:00
Nabız veya Kalp Hızı/Dakika:.....		Kan basıncı:.....

MİDE BULANTISI VE KUSMA→*Soru* “Midenizde rahatsızlık hissediyor musunuz? Kusmanız var mı?” *Gözlem*

- 0 Bulantı ve kusma yok
- 1 Kusma olmaksızın hafif bulantı
- 2
- 3
- 4 Kuru öğürtü ile aralıklı bulantı
- 5
- 6
- 7 Sürekli bulantı, sık sık kuru öğürtü ve kusma

TREMOR→Kollar uzatılmış ve parmaklar birbirinden ayrılmış durumda. *Gözlem.*

- 0 Tremor yok
- 1 Görünür değil, fakat parmak ucunda hissedilebilir
- 2
- 3
- 4 Orta düzeyde, hastanın kolları uzatılmışken
- 5
- 6
- 7 Şiddetli, kollar uzatılı olmadığı halde de

PAROKSİZMAL TERLEME→*Gözlem*

- 0 Görünen terleme yok
- 1 Zor fark edilir terleme, avuç içleri nemli
- 2
- 3
- 4 Alında belirgin ter boncukları
- 5
- 6
- 7 Sırılsıklam terleme

ANKSİYETE→*Soru* “Sıkıntılı (endişeli) mısınız?” *Gözlem*

- 0 Anksiyete yok, rahat
- 1 Hafif anksiöz
- 2
- 3
- 4 Orta derecede anksiöz veya anksiyete anlaşılır şekilde tedirgin
- 5
- 6
- 7 Şiddetli deliryum veya akut şizofrenik reaksiyonlarda görüldüğü gibi akut paniğe benzer durumlar

AJİTASYON→*Gözlem*

- 0 Normal aktivite
- 1 Normal aktiviteden biraz fazla
- 2
- 3
- 4 Orta derecede hareketli ve huzursuz
- 5
- 6
- 7 Görüşme boyunca bir aşağı bir yukarı yürüyor veya sürekli çırpınıp duruyor

TAKTİL RAHATSIZLIKLAR→*Soru* “Hiç kaşıntı, karıncalanma ve iğnelenme hissi, yanma, uyuşukluk var mı veya derinizin altında veya üzerinde böcek yürüyormuş hissi oluyor mu?” *Gözlem*

- 0 Hiç biri yok
- 1 Çok hafif, karıncalanma ve iğnelenme, yanma veya uyuşukluk
- 2 Hafif, karıncalanma ve iğnelenme, yanma veya uyuşukluk
- 3 Orta derecede karıncalanma ve iğnelenme, yanma veya uyuşukluk
- 4 Orta şiddette hallüsinasyonlar
- 5 Şiddetli hallüsinasyonlar
- 6 Oldukça şiddetli hallüsinasyonlar
- 7 Sürekli hallüsinasyonlar

İŞİTSEL RAHATSIZLIKLAR→*Soru* “Etrafınızdaki seslerin fazlaca farkında mısınız? Onlar kaba mı? Onlar sizi korkutuyor mu? Sizi rahatsız eden herhangi bir şey duyuyor musunuz? Olmadığını bildiğiniz şeyler duyuyor musunuz?” *Gözlem*

- 0 Yok
- 1 Çok hafif kabalık ve korkutuculuk
- 2 Hafif kabalık ve korkutuculuk
- 3 Orta derecede kabalık ve korkutuculuk
- 4 Orta derecede şiddetli hallüsinasyonlar
- 5 Şiddetli hallüsinasyonlar
- 6 Oldukça şiddetli hallüsinasyonlar
- 7 Sürekli hallüsinasyonlar

GÖRSEL RAHATSIZLIKLAR→*Soru* “Işık fazla parlak olarak görünüyor mu? Onun rengi farklı mı? O gözlerinizi rahatsız ediyor mu? Sizi rahatsız eden herhangi bir şey görüyor musunuz? Olmadığını bildiğiniz şeyler görüyor musunuz?” *Gözlem*

- 0 Yok
- 1 Çok hafif hassasiyet
- 2 Hafif hassasiyet
- 3 Orta derecede hassasiyet
- 4 Orta derecede şiddetli hallüsinasyonlar
- 5 Şiddetli hallüsinasyonlar
- 6 Oldukça şiddetli hallüsinasyonlar
- 7 Sürekli hallüsinasyonlar

BAŞ AĞRISI, BAŞTA DOLGUNLUK HİSSİ→*Soru* “Başınızı farklı hissediyor musunuz? Başınızın etrafında bir bant varmış gibi hissediyor musunuz?” (Baş dönmesi veya sersemliği değerlendirmeyin)

- 0 Yok
- 1 Çok hafif
- 2 Hafif
- 3 Orta derecede
- 4 Orta derecede şiddetli
- 5 Şiddetli
- 6 Çok şiddetli
- 7 Oldukça şiddetli

ORYANTASYON ve BİLİNÇ SİSLENMESİ→*Soru* “Bugün ne? Neredesiniz? Ben kimim?”

- 0 Oryante ve seri halindeki ilaveleri yapabiliyor
- 1 Seri halindeki ilaveleri yapamıyor veya tarih konusunda belirsiz
- 2 2 günden fazla olmayan tarihe dezoryante
- 3 2 günden fazla tarihe dezoryante
- 4 Yer ve/veya kişiye dezoryante

Total CIWA-A Skor:.....

Hastanın İsminin Baş Harfleri:.....

Maksimum Mümkün Skor 67

EK 5

Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği

Puan: 0 1 2 3 4

	KARAKTERİNİZE EN UYGUN OLAN YANITI (X) ŞEKLİNDE İŞARETLEYİNİZ.	Hiç	Çok az	Biraz	Çok	Tam
1.	Arkadaşlarım çok münakaşacı olduğumu söylerler					
2.	Şans hep başkalarına gülüyor, onlardan yana oluyor					
3.	Birden parlarım, ama çabuk sakinleşirim					
4.	Kendimi sık sık diğer insanlarla tartışırken bulurum.					
5.	Bazen hayatın bana adaletli davranmadığını düşünürüm					
6.	İnsanlarla aynı fikirde olmazsam, onlarla tartışmaktan kendimi alıkoyamam					
7.	Bazen ortada hiçbir neden yokken parlarım					
8.	Kız ya da erkek birisi beni kışkırtırsa ona vurabilirim					
9.	Bazen niye bu kadar katı olduğumu merak ediyorum					
10.	Tanıdığım insanları tehdit ettiğim olmuştur					
11.	Biri çok üzerime geldiğinde, sıkıştırdığında ona vurabilirim					
12.	Öfkemi kontrol etmekte zorluk çekerim					
13.	Eğer çok kızarsam o kişinin yaptığı işleri berbat edebilirim					
14.	Kapıyı arkadan gelenin yüzüne çarpacak kadar çıldıırabilirim					
15.	İnsanlar bana patronluk tasladıklarında, onların inadına, işi ağırdan alırım					
16.	İnsanlar bana nazik davrandıklarında, ne isteyeceklerini merak ederim					
17.	Her şeyi dağıtacak kadar çılgınlaşabilirim					
18.	Bazen sevmediklerim hakkında dedikodu yayar, çamur atarım					
19.	Ben sakin biriyim.					

20.	İnsanlar beni kızdıırırlarsa, onlara gerçek düşüncelerimi söyleyebilirim					
21.	Bazen insanların arkamdan bana güldüklerini hissedirim					
22.	İstediğimi elde edemediğim zaman, kızgınlığımı gösteririm					
23.	Bazen birine vurma isteğimi kontrol edemem					
24.	Pek çok insandan daha sık kavga ederim					
25.	Eğer biri bana vurursa ben de ona vururum.					
26.	Arkadaşlarımla aynı fikirde olmadığımda açıkça söylerim					
27.	Haklarımı korumak için şiddete başvurmam gerekirse, hiç çekinmem					
28.	Fazla dostça davranan yabancılara güvenmem					
29.	Bazen kendimi patlamaya hazır bir bomba gibi hissedirim					
30.	Beni gerçekten rahatsız edenlere susarak, ilgilenmeyerek tepki veririm					
31.	Arkadaşlarımla, arkamdan, benim hakkımda konuştuklarını bilirim					
32.	Bazı arkadaşlarım, benim düşünmeden hareket ettiğimi düşünürler					
33.	Bazen hiçbir şey düşünemeyecek kadar kıskanç olurum					
34.	El şakası yapmaktan hoşlanırım					

EK 6

HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)

1. Depresif Ruh Hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0= Yok.

1= Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor.

2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3= Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor.

4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk Duygusu

0= Yok.

1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü sanıyor.

2= Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.

3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk hezeyanları gösteriyor.

4= Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0= Yok.

1= Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2= Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

3= intiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.

4= intihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya Dalamamak

0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

2= Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.

5. Geceyarısı Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yalanıyor.

2= Gece yarısı uyanıyor. Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir.

6. Sabah Erken Uyanmak

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor.

2= Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. İş ve Aktiviteler

0= Herhangi bir sorunu yok.

1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da bos zamanlarda meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2= Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve karasızlığı ile gösterir. Kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hisseder.

3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastanedeki değerlendirmesinde, eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.
4= Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapıyorsa 4 puan ile değerlendirin.

8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0= Normal konuşma ve düşünce.
1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3= Görüşme yapmakta güdük çekiyor.
4= Tam stupor.

9. Ajitasyon

0= Yok
1= Yerinde duramama.
2= Eller, saçlar v.b. ile oynama.
3= Ayakta dolaşma, sakın oturamama.
4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. Psikişik Anksiyete

0= Güçlük yok.
1= Sübjektif gerilim ve iritabilite.
2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
3= Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4= Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik Anksiyete

0= Yok.
1= Hafif
2= Orta
3= Şiddetli
4= Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. Kardiyovasküler: Palpitasyon, bas ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.

12. Somatik Semptomlar - Gastrointestinal

0= Yok.
1= İştahsız, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gastrointestinal semptomlar için ilaç veya bağırsaklar için laksatif ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik Semptomlar-Genel

0= Yok.

1= Ekstremitelerinde, sırtında ya da basında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, bas ağrısı, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2= Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital Semptomlar (libido kaybı, menstruel bozukluklar gibi semptomlar)

0=Yok.

1=Hafif

2=

Şiddetli

15. Hipokondriasis

0= Yok.

1= Evhamlılık

2= Sağlıkla ilgili evhamlar

3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb.

4= Hipokondriak delüzyonlar.

16. Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A. Anamneze göre değerlendirirken:

0= Kilo kaybı yok.

1= Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.

0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1= Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

2= Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

17. Durumu Hakkında Görüşü

0= Hasta ve depresyonda olduğunu farkında.

1= Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, asın çalışmaya, istirahata ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK 7

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HADÖ)

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)

3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

Birini işaretleyin

0 1 2 3 4

1. ANKSİYETELİ MİZAC: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, iritabilite

2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe

3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan

4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları

5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması

6. DEPRESİF MİZAC: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar

7. BEDENSEL (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. (Duygusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu

8. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.

9. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.

10. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, barsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyumları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.

11. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, frijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.

12. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.

13. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.

TOPLAM PUAN _____

PSİŞİK (1,2,3,5,6) _____ :

SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13) :

Değerlendiren Dr _____

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)
A LİSTESİ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
	Top Hat=															

SBST A LİSTESİ ÇOKTAN SEÇME

DUVAR	AY
DAVUL	AYVA
ZURNA	GÜNEŞ
ZİL	TARLA
KAPI	ÇİFTÇİ
PENCERE	ÇİFTLİK
PERDE	BOĞAZ
ÇAY	BURUN
KAHVE	AĞIZ
KAHVALTI	HİNDİ
OYUN	TAVUK
OKUL	HENDEK
ÖĞRETMEN	RESİM
ABLA	RENK
ANNE	REKLAM
BABA	ODA
AĞAÇ	EL
ÇİÇEK	EV
BAHÇE	DENİZ
KAŞKOL	NEHİR
ŞAPKA	DERE
KASKET	

SBST A LİSTESİ PUANLAMA TABLOSU

SBST Puanları	
Anlık bellek	
Öğrenme puanı	
Kritere ulaşma	
En yüksek öğrenme	
Öğrenme yanlış puanı	
Kendiliğinden hatırlama	
Tanıma	
Toplam hatırlama	
USB yanlış puanı	

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)

B LİSTESİ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Sıra	Bekçi	Kuş	Ayakkabı	Ocak	Dağ	Gözlük	Havlu	Bulut	Kayık	Kuzu	Tüfek	Kalem	Cami	Balık	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
	Top Hat=															

SBST B LİSTESİ ÇOKTAN SEÇME

SİR	BULUT
SIRA	YAĞMUR
SINIF	BURUN
BEKÇİ	KAYDIRAK
POLİS	SANDAL
BEKAR	KAYIK
KUŞ	KUZU
KUMRU	KURT
ANAHTAR	KOYUN
AYAKKABI	TÜFEK
ÇORAP	TÜNEK
OCAK	SİLAH
ATEŞ	KALE
BIÇAK	SİLGİ
DAĞ	KALEM
OVA	CAMİ
TEPE	CAM
GÖZ	HOCA
GÖZLÜK	DENİZ
HAVAN	BALIK
SABUN	BALİNA
HAVLU	

SBST B LİSTESİ PUANLAMA TABLOSU

SBST Puanları	
Anlık bellek	
Öğrenme puanı	
Kritere ulaşma	
En yüksek öğrenme	
Öğrenme yanlış puanı	
Kendiliğinden hatırlama	
Tanıma	
Toplam hatırlama	
USB yanlış puanı	

WAIS-R SAYI MENZİLİ ALT TESTİ

SAYI MENZİLİ TESTİ							
İLERİ DOĞRU SAYI MENZİLİ		Geçti Kaldı	Puan 2, 1, 0	GERİYE DOĞRU SAYI MENZİLİ		Geçti Kaldı Puan 2, 1, 0	
1	5-8-2			1	2-4		
	6-9-4				5-8		
2	6-4-3-9			2	6-2-9		
	7-2-8-6				4-1-5		
3	4-2-7-3-1			3	3-2-7-9		
	7-5-8-3-6				4-9-6-8		
4	6-1-9-4-7-3			4	1-5-2-8-6		
	3-9-2-4-8-7				6-1-8-4-3		
5	5-9-1-7-4-2-8			5	5-3-9-4-1-8		
	4-1-7-9-3-8-6				7-2-4-8-5-6		
6	5-8-1-9-2-6-4-7			6	8-1-2-9-3-6-5		
	3-8-2-9-5-1-7-4				4-7-3-9-1-2-8		
7	2-7-5-8-6-2-5-8-4			7	9-4-3-7-6-2-5-8		
	7-1-3-9-4-2-5-6-8				7-2-8-1-9-6-5-3		
İLERİ DOĞRU SAYI MENZİLİ PUANI			Maks. Puan 14	GERİYE DOĞRU SAYI MENZİLİ PUANI			Maks. Puan 14
				İLERİ+GERİ SAYI MENZİLİ TOPLAM PUANI			Maks. Puan 28

EK 11

STROOP TESTİ

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

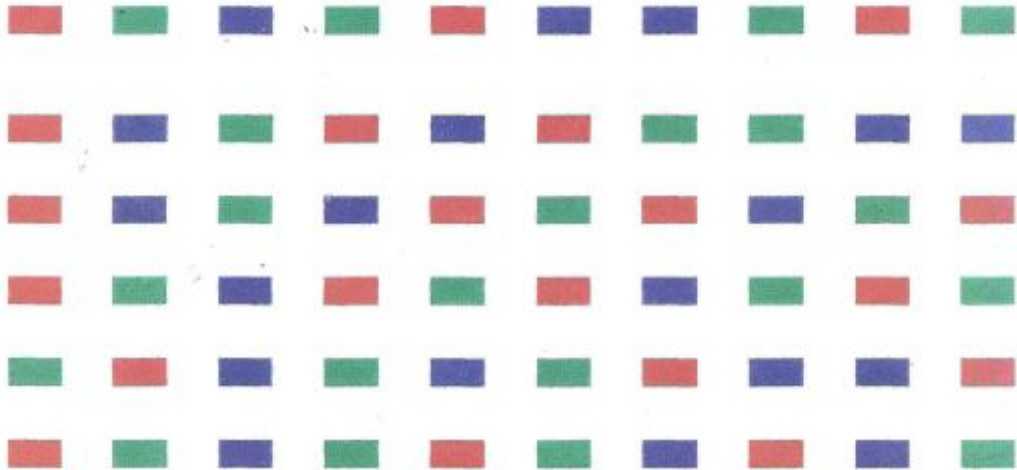
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



STROOP TESTİ DEĞERLENDİRME FORMU

STROOP TESTİ

SİYAH / BEYAZ OKUMA

YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİ OKUMA

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

Açıklama

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Aslı Beşirli'ye ait “Erken ve Geç Alkol Yoksunluğunda Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Düzeyi Değişiklikleri ve Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri, Bazı Oksidatif Stres Parametrelerinde Meydana Gelen Değişiklikler ve Oral Naltreksona Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Eksen Cevabı” adlı çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Ana Bilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 19.10.2011

İmza

Başkan: Prof. Dr. M. Tayfun Turan İmza

Üye: Prof. Dr. Ertuğrul Eşel İmza

Üye: Prof. Dr. Mustafa Baştürk İmza

Üye: Doç. Dr. Saliha Demirel Özsoy İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Didem Behice Öztö İmza