



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ERKEN VE GEÇ ALKOL YOKSUNLUĞUNDA HPA
EKSEN AKTİVİTESİ, NÖROSTEROİDLER VE BUNLARIN
AGRESYON EĞİLİMİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SALİHA DEMİREL ÖZSOY

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. ERTUĞRUL EŞEL

KAYSERİ-2005



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ERKEN VE GEÇ ALKOL YOKSUNLUĞUNDA HPA
EKSEN AKTİVİTESİ, NÖROSTEROİDLER VE BUNLARIN
AGRESYON EĞİLİMİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. SALİHA DEMİREL ÖZSOY

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. ERTUĞRUL EŞEL

KAYSERİ 2005

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
DENEKLER VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR	27
TARTIŞMA.....	39
KAYNAKLAR	51
EKLER	63
TEZ ONAY SAYFASI	76

TEŞEKKÜR

Başta tez çalışmamda bana destek sağlayan tez yöneticisi hocam Doç. Dr. Ertuğrul Eşel olmak üzere uzmanlık eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma ve tüm psikiyatri kliniği personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Aileme de uzmanlık eğitimim boyunca destek ve sabırları için teşekkür ederim.

KISALTMALAR

3α, 5α TH DOC	: 3 α , 5 α Tetrahidrodeoksikortikosteron
3α,5α-THP	: 3 α ,5 α -Tetrahidroprogesteron (Allopregnanolon)
5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin ya da Serotonin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolepropionik Asit
AVP	: Arginin-Vazopressin
BDSÖ	: Buss-Durkee Saldırganlık Ölçeği
BG	: Brown-Goodwin Saldırganlığın Hayat Hikayesini Değerlendirme Anketi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CIWA-A	: Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği
Cl⁻	: Klor İyonu
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DA	: Dopamin
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM-IV	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Dördüncü Baskı
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
GR	: Glukokortikoid Reseptörü
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
ICD-10	: Hastalık Sınıflandırması Versiyon 10
LTP	: Long Term Potentiation
MADRS	: Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçüm Skalası
MAO	: Monoamin Oksidaz
MATT	: Michigan Alkolizm Tarama Testi
MR	: Mineralokortikoid Reseptörü
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NE	: Norepinefrin
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
RIA	: Radyoimmuno Assay
VP	: Vazopressin

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 : Alkolizmin beyindeki sonuçlarını açıklamayı amaçlayan hipotezler	7
Tablo 2 : Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	27
Tablo 3 : Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri.....	28
Tablo 4 : Yoksunluğun 1. günündeki hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri	28
Tablo 5 : Yoksunluğun 8. günündeki hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri	29
Tablo 6 : Yoksunluğun 28. günündeki hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri	29
Tablo 7 : Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki hormonal değerleri	30
Tablo 8 : Hasta ve kontrollerin DST’de kortizol cevabı oranları	31
Tablo 9 : Yoksunluğun 1. gününde agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların hormonal değerleri	33
Tablo 10 : Yoksunluğun 8. gününde agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların hormonal değerleri	34
Tablo 11 : Yoksunluğun 28. gününde agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların hormonal değerleri	34

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Nörosteroidlerin sentezi.....	16
Şekil 2: Steroid biyosentez yolunun, alkolün neden olduğu serebral kortikal 3 α ,5 α -THP artışını da içeren şematik diagramı.....	17
Şekil 3: Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki ve kontrollerin bazal DHEAS düzeyleri	30
Şekil 4: Erken ve geç yoksunluk dönemindeki DST pozitifliği oranları	31
Şekil 5: Hastalarda erken ve geç yoksunluk döneminde ve kontrollerde deksametazona kortizol cevabı.....	32
Şekil 6: Hastalarda erken ve geç yoksunluk döneminde ve kontrollerde deksametazona DHEAS cevabı.....	32
Şekil 7: Agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların ve kontrollerin DHEAS düzeyleri.....	35

ÖZET

Amaç: Alkol yoksunluk döneminde bazal kortizol düzeyinde artma, ACTH düzeyinde azalma, DST pozitifliği ve CRH'ya yetersiz ACTH cevabı en çok bildirilen HPA eksen bozukluklarıdır. Bunlardan bir kısmının agresyonla da ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte alkol bağımlılığında veya yoksunluk döneminde nöroaktif steroidlerden biri olan DHEAS düzeyi ve onun etkileri hakkında daha az şey bilinmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, alkol bağımlısı hastalarda, erken ve geç alkol yoksunluk dönemindeki muhtemel HPA eksen değişikliklerini, bu değişikliklerin agresyonla ilişkisinin olup olmadığını, varsa bu değişikliklerin akut alkol yoksunluk dönemine sınırlı “state” ya da uzun dönemde de devam eden “trait” özellikler olup olmadıklarını araştırmaktır.

Denekler ve Yöntem: Depresyonu olmayan alkol bağımlısı erkek hastalar (n=30) ve kontrol grubu olarak da sağlıklı erkekler (n=20) anlık ve yaşam boyu agresyonu ölçen nöropsikolojik testlerle değerlendirildi. Ayrıca hastalarda yoksunluğun erken ve geç dönemlerinde toplam üç kez, kontrollerde ise bir kez olmak üzere bazal kortizol, DHEAS ve testosteron düzeyleri ve deksametazona kortizol ve DHEAS cevaplarına bakıldı.

Bulgular: Hastaların erken yoksunluk döneminde kontrol grubuna göre bazal kortizol düzeyleri normalken, deksametazona kortizol cevabı %33.33 oranında kördü ve geç yoksunluk döneminde bu DST anormalliği düzelmekte idi. DHEAS'nin ise hem bazal düzeyi hem de DST'ye cevabı erken yoksunluk döneminde kontrollerinkine benzerken geç yoksunluk döneminde hem kontrollerinkinden hem de erken yoksunluk dönemindekinden daha düşük bulundu. Agresyon düzeyine göre hastalar iki gruba ayrılıp değerlendirildiğinde, DST pozitifliği oranı agresyon düzeyi düşük olanlarda erken yoksunluk döneminde yüksek, geç dönemde normal bulundu. Agresyon eğilimi yüksek bağımlılarda ise hem erken hem de geç yoksunluk dönemlerinde DST anormalliği vardı. Bazal DHEAS düzeyi agresyon düzeyi yüksek olanlarda erken yoksunluk döneminde, agresyon düzeyi düşük olanlarda ise geç yoksunluk döneminde düşüktü.

Sonuç: Alkolün yoksunluk döneminde kortizolün yeterince baskılanmaması ve DHEAS düşüklüğü gibi HPA eksen anormalliklerinin olduğu bulundu. Kortizolle ilişkili bozukluk alkol yoksunluğunun geç dönemine doğru düzelirken, DHEAS ile

ilişkili bozukluğun belirginleştigi görülmüştür. Her iki bozukluğun da agresyon eğilimi belirgin olan alkol bağımlılarında daha uzun sürme eğilimi gösterdiği bulunmuştur. Bu HPA eksen bozukluklarının uzun süre alkol kullanımına bağıli bozukluklar mı, yoksa en azından bir kısmının bu kişilerde önceden bulunan ve alkol bağımlılığının gelişmesine yatkınlık etkeni olabilecek bozukluklar mı olduğı konusu belli değildir.

Anahtar kelimeler: Agresyon, alkol yoksunluğu, HPA eksen, nörosteroidler.

HPA AXIS ACTIVITY, NEUROSTEROIDS AND THEIR RELATIONSHIP WITH AGGRESSION IN EARLY AND LATE ALCOHOL WITHDRAWAL

ABSTRACT

Aim: The most reported alterations in the HPA axis during alcohol withdrawal period are increased basal cortisol levels, reduced ACTH levels, non-suppression in DST, and blunted ACTH response to CRH. It is known that some of them are related to aggression. However, there are few reports about DHEAS level, which is one of the neurosteroids, and its effects on alcohol dependence or alcohol withdrawal. In this study, our aim was to investigate the probable alterations of HPA axis in early and late alcohol withdrawal, whether there is any relationship between these alterations and aggression, and if so, whether these alterations are “state” features restricted to the acute alcohol withdrawal or “trait” markers continuing during the protracted abstinence.

Subjects and Methods: Alcohol dependent males without depression (n=30) and healthy control male subjects (n=20) were rated with neuropsychological tests measuring immediate and life-long aggression. Basal cortisol, DHEAS and testosterone serum levels and cortisol and DHEAS response to dexamethasone were measured three times during the early and late withdrawal periods in the patients and once in controls.

Results: While basal cortisol levels of the patients were normal in early withdrawal period, cortisol response to dexamethasone was blunted proportional to 33.33% and this abnormality in DST was normalized in late withdrawal period. It was found that while both basal level and response to dexamethasone of DHEAS were similar to those of controls in early withdrawal period, in the late withdrawal these were lower than both those of the controls and those of early withdrawal period. When the patients were assessed in two separate groups according to aggression levels, it was found that the proportion of non-suppression in DST was higher in low-aggression group in early withdrawal period, and normal in late withdrawal period. In the high-aggression group, there was an abnormality in DST both early and late withdrawal periods. Basal DHEAS level was lower in high-aggression group in early withdrawal period, and in low-aggression group in late withdrawal period.

Conclusion: It was found that there were some abnormalities of HPA axis such as inadequate suppression of cortisol and reduced DHEAS in alcohol withdrawal period. While the abnormality related to cortisol was normalized towards late withdrawal, abnormality in DHEAS level appears to continue. Both abnormalities are tend to last longer in the more aggressive dependent patients than in the less aggressive ones. It is not clear whether these HPA axis abnormalities result from chronic alcohol consumption or, at least some of them, precede as a vulnerability factor in these individuals.

Key words: Aggression, alcohol withdrawal, HPA axis, neurosteroids.

GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol kullanımı insanın varoluş tarihi kadar eskidir. Ancak alkolizmin bir hastalık olarak kabul edilmesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar son yıllar içinde hız kazanmıştır. Alkol bağımlılığının etyolojisi, üzerinde çok çalışılan bir konu olmakla birlikte, halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda alkol bağımlılığının biyolojik temelleri, bunların özellikle beyindeki bir takım nörotransmitterler ile ilişkisi, endokrinolojik etkileri araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir.

Alkolün endokrinolojik etkileri karmaşıktır ve halen iyi anlaşılmış değildir. Alkolün akut olarak hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) eksen üzerine uyarıcı etki gösterdiği, alkol yoksunluk döneminde de genellikle HPA eksen hiperaktivitesi olduğu bilinir. Ancak alkolü bıraktıktan uzun süre sonraki HPA eksenle ilişkili bulgular çok tutarlı değildir.

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve bunun sülfat esteri (DHEAS) insanda dolaşan kanda en çok bulunan steroid yapısındaki hormonlardır. Bu hormon hem HPA eksenin önemli bir parçası olduğu için, hem de beynin çalışmasını etkileyen (nörosteroid) bir hormon olduğu için son yıllarda depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların gelişimindeki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Ayrıca DHEAS, gama-amino-bütirik-asit (GABA) reseptör işlevlerini etkilemektedir. Alkolün beyindeki etkilerinin en önemlilerinden birisi GABA reseptörlerini uyarması ve bu şekilde beynin inhibitör tonunu artırmasıdır. Dolayısıyla alkolizmin değişik dönemlerinde

DHEAS'nin ölçülmesi bize hem HPA eksen, hem de bunun GABA işlevi ile ilişkisi hakkında bilgi verebilecektir.

Alkolizmde agresyon sık görülen bir bulgudur. Testosteronun agresyonla ilişkisi de sık incelenmiş olan bir konudur. Ayrıca hem testosteron, hem de DHEAS gibi nörosteroidlerin beyindeki kendi reseptörleri vasıtasıyla bilişsel işlevleri etkiledikleri düşünülmektedir.

Tüm bu bulguların ışığında, biz de alkol bağımlısı hastalarda, yoksunluğun erken ve geç dönemlerinde, bazal hormon düzeylerine ve HPA eksen aktivitesini göstermek için deksametazona kortizol ve DHEAS cevabına baktık. Aynı dönemlerde agresyon düzeyini de ölçerek, alkol bağımlılığında HPA eksen işlevleri ve agresyon arasındaki ilişkileri incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmanın amacı:

- i) Alkol bağımlısı hastalarda, erken ve geç alkol yoksunluk dönemindeki muhtemel HPA eksen değişikliklerini,
- ii) Bu değişikliklerin agresyonla ilişkisinin olup olmadığını,
- iii) Varsa bu değişikliklerin akut alkol yoksunluk dönemine sınırlı “state” ya da uzun dönemde de devam eden “trait” özellikler olup olmadıklarını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

A. TANIM VE SINIFLANDIRMA

İnsanlar tarafından ilk keşfedilen ve kullanılan psikofarmakolojik ajan muhtemelen “alkol”dür. Alkol kullanımı ve onunla ilgili sorunlar tarihin çok eski dönemlerine kadar dayanmaktadır. 19. yüzyılda Magnus Huss ilk defa “alkolizm” sözcüğünü kullanmış ve alkolizmi bir klinik antite olarak incelemiştir. Ancak alkolizmin bir hastalık olarak tanımlanması zaman almıştır.

Alkolizm, bireyin beden ve ruh sağlığını, aile, toplum ve iş uyumunu bozacak derecede sık ve fazla alkol alma, alkol alma isteğini durduramama ile belirli bir bozukluktur (1).

Günümüzde alkolizm ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Toplumu ve bireyleri pek çok alanda etkileyen biyopsikososyal bir hastalıktır. Alkol çoğu kültürde çok sık kullanılan bir beyin depresanıdır ve önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Alkol bağımlısı bir kişinin yaşamı ortalama 10-15 yıl kadar azalmaktadır (2).

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 (3):

Alkolle İlişkili 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 adlandırılmayan alkolle ilişkili bozukluklar

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

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 belirgindir. 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 (delirium tremens) (4).

Uzamış yoksunluk sendromu:

Uzamış yoksunluk sendromunda görülebilecek belirtiler; solunum düzensizlikleri, kan basıncı ve nabızda değişkenlik, yavaş dalga uykusunda bozukluk, soğuk-stres yanıtında azalma, sedatif etkilere karşı toleransın olması ve tremor gibi fizyolojik değişikliklerdir. Aniden subjektif sıkıntı yakınması, sebepsiz durgunluk dönemleri ve hatta geçici psikotik atakların, bazı hastalarda akut yoksunluk sendromu sonlandıktan sonra uzamış yoksunluk sendromu ile ilişkili olarak görülebileceği bildirilmiştir. Bu sendromun, bir kaç ayla bir kaç yıl arasında sürebileceği öne sürülmüştür. Tanımlanan bu fizyolojik ve davranışsal değişikliklere ilaveten, hastada irritabilitede, aile bireyleri ve arkadaşlarla anlaşamamada artma, sık olarak halsizlikten yakınma ve sıkıntıya dayanma eşiğinde düşme görülebilir. Bazı hastalar bu belirtileri düzeltmek için alkol kullanmaya başlarlar. Konsantrasyon kaybı dönemleri ile birlikte unutkanlık ortaya çıkar. Yüksek düzeyde dikkat dağınıklığı vardır (5).

B. SIKLIK

Amerika Birleşik Devletleri'nde populasyonun %90'ı, çoğunluğu erken yaşlarda başlamak üzere, yaşamlarının herhangi bir döneminde alkol alıyorlar. Alkol bağımlılığının yaşam boyu görülme sıklığı erkekler için %10-15, kadınlar için %3-5'dir. Alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımının toplamı ise erkekler için %20 gibi yüksek bir orandadır. Bu yüksek oranlar tüm sosyoekonomik ve eğitim seviyeleri için bildirilmektedir. Alkolle ilgili sorunların alkol bağımlılığı tanısı koyduracak kadar belirginleştiği yaşlar, 20'li yaşların ortalarından 40'li yaşlara kadar uzanmaktadır. Bununla birlikte alkolle ilgili problemler daha erken yaşlara doğru kaymaktadır. Kolej öğrencilerinde yapılan bir çalışmada 12 aylık prevalansın alkol bağımlılığı için %6, kötüye kullanımı için ise %20'den fazla olduğu bildirilmiştir (2).

Ülkemizde alkol kullanım sıklığının araştırılmasına yönelik çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu konuda yapılan bir çalışmada, erkeklerde sosyal içicilik oranı %10.4, bağımlılık oranı ise %1.6 olarak; kadınlarda ise sosyal içicilik yaygınlığı %3.4, bağımlılık ise %0.03 oranında bildirilmiştir (6). Ankara’da 15.000 kişiyle yapılan bir araştırmada, alkol bağımlılığı nokta yaygınlığı %0.14 olarak bildirilmiştir (7).

C. ALKOLÜN ÖZELLİKLERİ VE METABOLİZMASI

Etanol sindirim sistemi mukozasından kolay emilen basit bir moleküldür. Çoğunluğu, aynı zamanda B vitaminlerinin de emilim yeri olan ince bağırsaklardan emilir. Etanol hızla kan dolaşımına geçer ve suda yüksek oranda çözünebilirliğinin sonucu olarak hemen hemen tüm vücuda yayılır. Alkol, orta düzeyde yağda çözünebilir olduğu için, nöron gibi yağdan zengin membranlar üzerinde etki gösterme eğilimindedir. Alkol kan dolaşımına geçtikten sonra %2-10’u akciğerler, böbrekler ve terle değişmeden atılır. Çoğunluğu karaciğerden alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz enzimleri vasıtasıyla metabolize edilir (2).

D. ALKOLÜN BEYİN ÜZERİNE ETKİLERİ

Vücudun çoğu organı gibi beyin de alkolün zarar verici etkisine hassastır. Alkolün oluşturduğu beyin hasarı riski kişiden kişiye değişir. Nöropsikolojik bozulması olan çoğu alkol bağımlısı, alkolü bıraktıktan sonraki bir yıl içinde beyin yapıları ve işlevlerinde az da olsa iyileşme gösterir, bazı kişilerde ise bu daha fazla zaman alır (8).

Alkolle ilişkili beyin hasarını etkileyen risk faktörleri ve komorbid durumlar:

Alkolizmin beyin üzerine etkilerini açıklamaya çalışan pek çok faktör ileri sürülmektedir (9). Bunlar; alkol tüketiminin miktarı, içmeye başlama yaşı, içmenin süresi, hastanın yaşı, eğitim düzeyi, cinsiyeti, genetik alt yapısı ve ailede alkolizm öyküsü ve doğmadan önce alkole maruz kalma ve genel sağlık durumu gibi nöropsikiyatrik risk faktörleridir. Komorbid tıbbi, nörolojik ve psikiyatrik durumlar da alkolizmin beyin ve davranış üzerindeki etkilerini artıracak için, fiziksel ve ruhsal sağlık da önemli bir faktördür. Bu komorbid durumların yaygın örnekleri şunlardır:

- Malnütrisyon, karaciğer ve kardiovasküler sistem hastalıkları gibi tıbbi durumlar

- Kafa travması, beyin inflamasyonu (örn. ensefalopati) ve fetal alkol sendromu gibi nörolojik durumlar
- Depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu, şizofreni ve diğer maddelerin kullanımı gibi psikiyatrik durumlar (10)

Bu durumlar daha fazla içmeye de neden olurlar.

Alkolle ilişkili beyin hasarını açıklayan modeller:

Alkolle ilişkili beyin hasarlarındaki çeşitliliği açıklamak için spesifik modeller ve hipotezler geliştirilmiştir. Geçerli olan modeller aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (11).

Tablo 1: Alkolizmin beyindeki sonuçlarını açıklamayı amaçlayan hipotezler:

I. Kişisel özelliklerin duyarlılıkla ilişkisini önemseyen hipotezler:

Özellik	Hipotez
Yaşlanma	Erken yaşlanma hipotezi: Alkolizm yaşlanmayı hızlandırır. Alkol bağımlılarının beyni kronolojik olarak daha yaşlı alkolik olmayanların beynine benzer. Bu problem içiciliğin başlangıcında (hızlanmış yaşlanma) veya beynin daha hassas olduğu yaşamın sonraki dönemlerinde (artmış duyarlılık ya da toplanan etkiler) olabilir.
Cinsiyet	Alkolizm kadınları erkeklerden daha çok etkiler. Kadınlar ve erkekler alkolü farklı metabolize etmelerine rağmen, alkolizmin etkilerine kadınların beyninin erkeklerinkinden daha hassas olup olmadıkları henüz açık değildir.
Aile öyküsü	Alkolizm aileler üzerinde etkilidir. Bu nedenle alkol bağımlılarının çocukları alkolizm ve ilişkili beyin değişiklikleri için artmış risk ile yüzyüzedirler.
Vitamin eksikliği	Tiamin eksikliği beyin hasarının derinleşmesine katkıda bulunur ve ciddi bilişsel bozulmalara neden olur.

II. Beyin bölgeleri veya sistemlerinin duyarlılığını önemseyen hipotezler:

Bölge/Sistem	Hipotez
Tüm beyin	Serebral atrofiye duyarlıdır.
Limbik sistem, talamus ve hipotalamus	Alkolün yol açtığı kalıcı amnestik bozukluğa duyarlıdır (Wernicke-Korsakoff sendromu olarak da bilinir).
Frontal lob sistemleri	Alkolizmin etkilerine beynin diğer bölge ve sistemlerinden daha duyarlıdır.
Sağ hemisfer	Alkolizmin etkilerine sol hemisferden daha duyarlıdır.
Nörotransmitter sistemleri (GABA, glutamat, dopamin, asetilkolin ve serotonin sistemleri)	Pek çok nörotransmitter sistemi alkolizmin etkilerine duyarlıdır.

E. ALKOLÜN BEYİNDE NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Alkol hücresel düzeyde beyin işlevleri üzerine etkilerini farklı yollarla gösterir. Nörotransmitterlerin aktivitelerini değiştirir ve nöronların cevabına (uyarılma) veya cevabın engellenmesine (baskılanma) yol açar (12) ve alkolün farklı miktarları farklı nörotransmitter fonksiyonlarını etkileyebilir. Alkol akut olarak alındığında GABA, N-metil-D-aspartat (NMDA), serotonin, adenosin ve opioid sistemlerin işlevlerini değiştirir (13). Günler ve haftalar içinde reseptörler, kimyasal ve çevresel değişikliklere (kronik alkol kullanımı gibi) uyum sağlar. Nöron deoksiribonükleik asit (DNA)'lerindeki genlerin aktiviteleri, reseptör sentezini azaltacak veya artıracak şekilde değişir. Aşağı-ayarlar ve yukarı-ayarlar mekanizmaları ile nörotransmitter ve reseptör dengesi değişir. Nörotransmitter aktivitelerindeki dengesizlik de nöbet, sedasyon, depresyon, ajitasyon ve diğer mood ve davranış değişikliklerine neden olur (14,15). Sonuç olarak sürekli alkol alımı sırasında, alkolün beyin dengelerini bozucu etkilerine karşı telafi edici uyumsal (nöroadaptif) değişiklikler olur. Yoksunluk süresince görülen belirtilerin çoğu da, alkolün sürekli alınması sonucunda oluşan bu nörotransmitter, nöropeptid ve nöroendokrin sistemlerindeki uyumsal değişikliklerle ilişkili gibi görünmektedir (16). Böylece

alkol yoksunluğu, azalmış santral inhibisyon (azalmış GABA etkinliği ve magnezyuma bağlı) ve artmış eksitasyon (artan glutamat, dopamin ve norepinefrine bağlı) olarak karşımıza çıkar (17).

Alkolün beyindeki nörotansmisyon üzerine etkilerini şu şekilde özetleyebiliriz:

- Normal şartlar altında beyinde uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmisyon arasında bir denge vardır.
- Kısa süreli alkol alımında bu denge hem baskılayıcı nörotransmitter ve nöromodülatörlerin (örn. GABA, glisin ve adenosin) fonksiyonlarının artması hem de uyarıcı nörotansmitterlerin (örn. glutamat ve aspartat) fonksiyonlarının azalması nedeniyle baskılanma tarafına doğru kayar.
- Araştırmalar, uzun süreli alkol kullanımından sonra beynin, alkolün depresan etkilerini telafi etmeye yönelik restorasyon için çalıştığını göstermiştir. Böylece beyin baskılayıcı nörotransmisyonu azaltır ve uyarıcı nörotransmisyonu artırır.
- Alkol yoksunluğunda ise, bu telafi edici değişiklikler, alkol varlığı ortadan kalktığı için, daha fazla sürdürülemez ve bu denge yoğun bir uyarılma durumuna doğru kayar. Bu fazla uyarılmışlık durumu nöbet, deliryum ve anksiyete ile belgindir (18).

Glutamat

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 ve potasyum geçişinde hızlı değişimleri yöneten ligand kapılı iyon kanallarıdır. İonotropik olanların alt tipleri NMDA, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleridir. NMDA alt tip değişik kombinasyonlarda NR1, NR2 ve NR3 alt birimlerini içeren heteromultimerik bir kanaldır (19).

Glutamat, uzun süreli potansiyasyon (LTP) olarak adlandırılan ve bir nörotransmittere nöron cevabının etkisinde sürekli artış anlamına gelen hücrel

adaptasyonda temel bir rol oynar. LTP, öğrenme ve hafızanın mekanizmasında da önemli olabilir (14).

Az miktarda alkol glutamat aktivitesini engeller. Bu etki hafıza gibi çeşitli beyin fonksiyonlarını etkiler ve “alkolik blackout”a (fazla miktarda alkol alımından sonra görülen, anterograd amnezi ile giden durum) neden olabilir. Kronik alkol kullanımı ise, hafızanın ve epileptik nöbetlerin önemli merkezi olan limbik sistemdeki hipokampusdaki glutamat reseptörlerini artırır. Alkol yoksunluğunda, uzun süredir alkol varlığına uyum sağlamış olan glutamat reseptörleri fazlaca aktive olurlar ve bu fazla uyarılmışlık hızlı bir şekilde, inme ve nöbet gibi durumlarla ortaya çıkan hücre ölümüne neden olur. Malnütrisyonun neden olduğu tiamin eksikliği de bu potansiyel zarar verici aşırı uyarılmaya katkıda bulunabilir (20).

GABA

Beyindeki başlıca baskılayıcı nörotransmitter GABA’dır. GABA’nın GABA_A ve GABA_B olmak üzere iki reseptörü vardır. GABA_A reseptörü merkezi sinir sistemi (MSS)’ndeki sinaptik inhibisyonun major yeridir. GABA_A reseptör kompleksi bir klorid kanalına bağlıdır ve bu şekilde hücre içine klor iyonu (Cl⁻) geçişini düzenler. GABA_A reseptörleri, her biri birkaç izoformdan oluşan alt ünitelerden (α , β , γ , δ , ϵ) meydana gelen pentamerik komplekslerdir. Benzodiazepin ve barbitürat bağlanma bölgeleri GABA_A’nın bağlanma bölgesiyle pozitif allosterik etkileşim gösterir. GABA_B reseptörü ise G proteini ile ilişkilidir. GABA_A reseptör aktivasyonu Cl⁻ geçişinin artmasına neden olarak inhibisyon sağlar. MSS’de GABA_A reseptörleriyle karşılaştırıldığında GABA_B reseptörleri daha az sayıda bulunur. GABA_B reseptörünün aminlerin, eksitator aminoasitlerin, peptitlerin, hormonların ve GABA’nın salınımını azaltıcı rol oynayabileceği bildirilmiştir (21).

Alkol merkezi etkilerinin önemli bir kısmını (anksiyolitik, sedatif, antikonvulzan ve motor koordinasyonun bozulması gibi etkileri) GABA_A reseptörleri üzerine yaptığı agonist etki ile oluşturur. Mevcut deliller alkolün başlangıçta GABA’nın etkilerini artırdığını göstermektedir. Bununla birlikte uzun süreli ve fazla alkol kullanımı GABA reseptör sayısını azaltmaktadır. Kişi içmeyi durdurduğunda GABA reseptör azlığıyla birlikte azalmış baskılanma, tüm beyinde aşırı uyarılmaya neden olabilir. Bu da yoksunluk nöbetlerinin oluşmasına katkıda bulunur. GABA’nın baskılayıcı

etkisi ile glutamatın uyarıcı etkisi arasındaki dengenin, beynin belli bölgelerindeki aktivite düzeylerinin temel bir belirleyicisi olduğunu unutmamak gerekir (15).

Alkolün akut etkilerinden bir kısmı benzodiazepinler ve barbituratlar gibi GABA_A reseptör pozitif allosterik modölatörlerinin etkilerine benzer. Çünkü alkol GABA'erjik iletiyi artırarak anksiyolitik, sedatif-hipnotik, antikonvulzan ve motor koordinasyonu bozucu etkilerini gösterir (13). Bazı yazarlarca alkolün bu GABA'erjik etkilerinin, en azından kısmen, onun GABA agonisti olan nörosteroidleri [allopregnanolon = 3 α ,5 α -tetrahidroprogesteron (3 α ,5 α -THP) ve 3 α ,5 α -tetrahidrodeoksikortikosteron (3 α ,5 α -THDOC) gibi] artırmak suretiyle yaptığı öne sürülmüştür. GABA agonisti olan bu nörosteroidlerin GABA_A reseptörleri üzerindeki etkileri benzodiazepinlerden 20 kat, barbituratlardan ise 200 kat daha potenttir (22). Nitekim akut alkol plazma ve serebral kortekste 3 α ,5 α -THP düzeylerini belirgin biçimde artırır (23). Alkolün GABA aktivitesini artırarak oluşturduğu davranış değişikliklerinde nörosteroidlerin aracı rolü oynayabileceği görüşünü destekleyen önemli bulgulardan biri, finasterid (5 α -redüktazı inhibe ederek steroid sentez inhibitörü) denilen drogun alkolün antikonvulsan, sedatif-hipnotik ve bilişsel bozukluğa yol açma şeklindeki akut etkilerini geri çevirdiğinin gösterilmiş olmasıdır (13,24). Ancak finasterid alkolün motor inkoordinasyon yapıcı etkilerini azaltmamakta hatta artırmaktadır (22). Bu da alkolün GABA'erjik olduğu varsayılan her etkisinin aynı yolla olmadığını düşündürmektedir.

Stresin, allopregnanolon ve DHEAS gibi nörosteroidlerin plazma düzeyini artırdığı bilinir (25,26). Bazı yazarlar, etanolün de bir stresör olarak rol oynayarak hem HPA eksen aktivitesini hem de aynı yolla GABA işlevleri üzerine etkili olan nörosteroidlerin düzeylerini artırdığını ileri sürmektedirler (13,22). Alkol yoksunluğunda ise bazı nörosteroidlerin düzeylerinin azaldığı (örn. Allopregnenanolon ve 3 α ,5 α -THDOC'un azaldığı) (27), bazılarının değişmediği (örn. DHEA ve DHEAS) (28) ya da muhtemelen kronik alkol kullanımı sonucunda beynin nörosteroidlerin etkilerine duyarlılığının değiştiği (29) bilinmektedir. Yoksunluk da kendi başına kişi üzerine önemli bir stres oluşturunca etken olduğuna göre, yoksunlukta nörosteroid düzeylerinin düzenli olarak artışının gösterilemeyeşi, alkolle ilişkili nörosteroid artışının sadece stres hipotezi ile açıklanamayacağını düşündürür.

Diğer nörotransmitterler

Alkol emosyonların ifadesinde önemli bir nörotransmitter olan serotoninin salınımını uyarır. Opioidlerle ilişkili doğal maddeler olan ve alkol entoksikasyonu ve “aşerme” (craving)’ye katkısı olan endorfinlerin de salınımını artırır. Alkol, motivasyon ve alkolün ödüllendirici etkisinde rol oynayan bir nörotransmitter olan dopaminin salınımında da artırıcı rol oynar (30).

F. HPA EKSEN VE ALKOLÜN HPA EKSEN ÜZERİNE ETKİLERİ

Stres oluşturan uyarılara cevap olarak görülen temel endokrin reaksiyon HPA eksenin uyarılmasıdır. Stresin alkol bağımlılığının başlaması, sürmesi ve nükslerde önemli bir katkısının olduğu, ayrıca erken yaşam stresörlerinin alkol bağımlılığına yatkınlık oluşturmada etkili olabileceği bilinmektedir (31,32). Hayvanlarda aralıklı stres oluşturulması alkol arama davranışını artırmaktadır (33). Stresin alkolün ödüllendirici etkisini artırdığı, bunu serotonin ve endojen opioid sistemleri aracılığı ile yaptığı öne sürülmektedir (34). Tersine, sürekli alkol kullanımı da bedenin ve özellikle beynin strese cevap sisteminde, örneğin HPA ekseninde önemli bozukluklara yol açar. Zaten akut alkol alımında HPA ekseninde oluşan değişiklikler büyük oranda stresle oluşan değişikliklere benzemektedir. Kortikotropin salgılatıcı hormon (corticotropin-releasing hormone ya da CRH) sistemi alkolün hem ödüllendirici/pekiştirici etkisinde, hem de alkolün strese cevap sisteminde yaptığı değişikliklerde başlıca rollerden birini oynar. CRH dışında da strese cevap ve ödül sistemlerinin bir çok noktadan birbirleriyle etkileşimleri vardır. Nitekim, erken ve uzamış yoksunluk dönemlerindeki -uzun süre alkol kullanımına bağlı ya da doğuştan getirilen- strese dayanıksızlığın alkolün ödüllendirici etkisini artırarak nüks olasılığını artırdığı, bu dönemde stres sistemine yapılacak müdahalelerin alkol nükslerini önleyebileceği ileri sürülmektedir. Stres sırasında salınan glukokortikoidler ödülle ilişkili beyin yapılarında opioid, CRH, serotonin ve dopamin (DA) aktivitesini değiştirmektedir. Bu yüzden bazı yazarlar opioid işlev azlığının (yine alkolün etkisiyle oluşmuş ya da kalıtsal olarak getirilen bir defekt olabilir) hiperkortizolemiye yol açtığını, aynı zamanda mezolimbik DA üretiminin azalması yoluyla alkolün pekiştirici etkisinin aşırı olmasına neden olduğunu ileri sürmektedirler (35,36).

Birçok hayvan ve insan çalışması alkolün gerek akut olarak alınmasının, gerek

kronik olarak tüketilmesinin, gerekse yoksunluk döneminin HPA eksen aktivitesini etkilediğini göstermiştir. Hayvanlarda akut alkol verilmesi dolaşımdaki adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteronun artmasına yol açar (37,38). Bu etki anti-CRH antikörler verilirse ortadan kalkar. Bu da alkolün akut olarak HPA eksenini aktive edici etkisinin median eminensten CRH salınışını artırmasına bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (39,40). İnsanlarda da akut alkol alınmasının HPA eksenini uyarıcı etki yaptığı genel olarak kabul edilmektedir.

Kronik alkol kullanımının alkolün HPA eksenini uyarıcı etkisine karşı tolerans gelişmesine neden olduğu, ancak bazal HPA eksen hiperaktivitesinin sürekli olabileceği kabul edilir (38,40,41). Ayrıca alkolün kronik kullanımının HPA eksenin stresörlere cevap verme işlevini bozduğu, bunu da hipofizin CRH'ya yanıt vermesini azaltarak yapabileceği ileri sürülmüştür (42). Özetle, sürekli alkol kullanımı HPA eksenin bazal işlevini ve hipotalamustan CRH salgılanışını sürekli olarak artırırken, HPA eksenin gerek alkole, gerek diğer stres oluşturunuculara verdiği cevabı azaltmaktadır.

Kronik alkol kullanımı HPA eksenin strese cevabını azalttığı için bir yandan DA'de azalmaya neden olarak (çünkü glukokortikoidler mezolimbik DA aktivitesini artırır) depresyona neden olurken, bir yandan da glukokortikoidlerin GABA'erjik etkilerinin azalması sonucunda relaps riskini artırıyor da olabilir (43).

Alkol yoksunluk döneminde yapılan çalışmalarda ACTH ve β -endorfinin bazal düzeyleri düşük olarak bulunmuş ve bu düşüklük alkolün hipofiz bezindeki kronik etkilerine bağlanmıştır (44,45). Aktif olarak alkol almakta olan hastalarda (42) ya da alkolü bıraktıktan hemen sonra (46,47) CRH'ya ACTH ve kortizol cevaplarının yetersiz oluşu da, kronik bağımlılarda CRH işlevinin kalıcı bir şekilde bozulmuş olduğunun kanıtıdır. İnsanlarda yoksunluk döneminde beyin omurilik sıvısı (BOS) CRH düzeyi artmış olarak bulunmuş, bu artmış CRH'nın norepinefrin (NE) sistemi ile etkileşiminin yoksunluktaki anksiyeteye ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (40). Sonuç olarak alkolün HPA eksenine etkisinin önemli bir kısmı hipotalamik-hipofizer düzeyde gibi görünmektedir.

Bunun dışında erken alkol yoksunluk döneminde tutarlı biçimde bildirilen bulgulardan biri de bazal kortizol artışıdır (44,45,48,49). Çalışmaların büyük çoğunluğunda alkolü kestikten sonraki 3-4 hafta içinde bu kortizol düzeylerinin

normale döndüğü bildirilmektedir (48,50). Silva ve arkadaşlarının çalışmasında da (51) alkolün hipotalamik vazopressin (VP) ve CRH üretimi üzerine etkilerinin alkolü kestikten 2 ay sonra kısmen düzeldiği bulunmuştur. Buna rağmen bazı hayvan çalışmalarında HPA eksenindeki CRH'ya azalmış hipofizer duyarlılık ve strese karşı ACTH, β -endorfin ve kortizol cevabında azalma gibi değişikliklerin uzamış yoksunluk döneminde de sürdüğü bulunmuştur (52). Yine uzamış yoksunluk döneminde, kronik alkol alımının yol açtığı strese artmış CRH cevabı da sürmekte ve olasılıkla bu dönemdeki olumsuz duygu durumuna ve nökslere katkıda bulunmaktadır (53). Özet olarak alkolün yol açtığı HPA eksen bozukluklarının bir kısmı alkolü kesme ile düzeliyor, bir kısmı ise sürüp gidiyor gibi görünmektedir (54).

Erken alkol yoksunluk döneminde görülen hiperkortizolemi ile uyumlu olarak bu dönemde alkol bağımlılarının bir kısmında deksametazon süpresyon testi (DST)'nde baskılanmama durumu görülmektedir (55). Bu bulgu, yoksunluk döneminde HPA eksenin normal baskılayıcı geri bildirim sisteminde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Çoğunlukla DST pozitifliğinin de sadece yoksunluk döneminde olan bir bozukluk olduğu kabul edilir ve yoksunluk dönemindeki depresyonla ilişkili olabileceği öne sürülür (56).

Yoksunluk dönemindeki kortizol artışının saldırgan, impulsif olan bağımlılarda daha belirgin olduğu, dolayısıyla saldırganlık eğilimleri olan alkol bağımlısı hastaların HPA eksen işlevlerinin daha bozuk olduğu bazı çalışmalarda öne sürülmüştür (49,57). Ancak bunu doğrulamayan (50), ya da aksine saldırgan bağımlıların daha düşük kortizol düzeyine sahip olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (58).

Alkol bağımlılarının sık sık yoksunluk dönemine girdikleri bilindiğine göre, bu yoksunluk dönemlerinde ortaya çıkan epizodik kortizol artışlarının ileri dönemlerde hipokampal atrofiye neden olarak kronik alkol bağımlılarında görülen bilişsel gerilemeden ve depresyona eğilimli oluştan -en azından kısmen- sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (59,60). Nitekim alkol bağımlılarında hipokampus büyüklüğünün normallerden düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (61,62). Ayrıca ne kadar çok yoksunluk dönemi geçirilmişse o kadar çok bilişsel gerilemenin olması, bunun yoksunluklarda artan kortizolle ilişkili olabileceğini düşündürür (63).

Alkol bağımlılarındaki sürekli olan ya da yoksunlukta ortaya çıkan HPA eksen bozukluklarının bir kısmının kalıtımla getirilen, ya da erken çocukluk stresörlerinin

sonucunda oluşmuş olan ve alkol bağımlılığına yatkınlığa katkıda bulunan bozukluklar olabileceği ileri sürülür (44,64-66). Ya da alkolün kendi oluşturduğu kalıcı HPA eksen bozuklukları uzamış yoksunluk döneminde strese cevap sistemini bozarak, yani kişinin strese dayanıklılığını azaltarak nüks olasılığını artırabilir (43,67). Adrenal steroidler alkol alımını etkileyen maddelerdir (68). Ayrıca kortikosteroid sentez inhibitörü metirapon (69) ve glukokortikoid reseptör antagonisti mifepristonun hayvanlarda alkol alımını azalttığı (68) gösterilmiştir. CRH'nın strese bağlı nükslerde önemli bir rol oynadığı ve alkol alımının glukokortikoidlerin kontrolü altında olduğu düşünülmektedir. Hayvanlarda beyne doğrudan CRH antagonisti vermenin strese bağlı artmış CRH cevabını (53) ve nüksleri (70) önlemesi bunu desteklemektedir.

G. NÖROSTEROİDLER VE ALKOLLE İLİŞKİLERİ

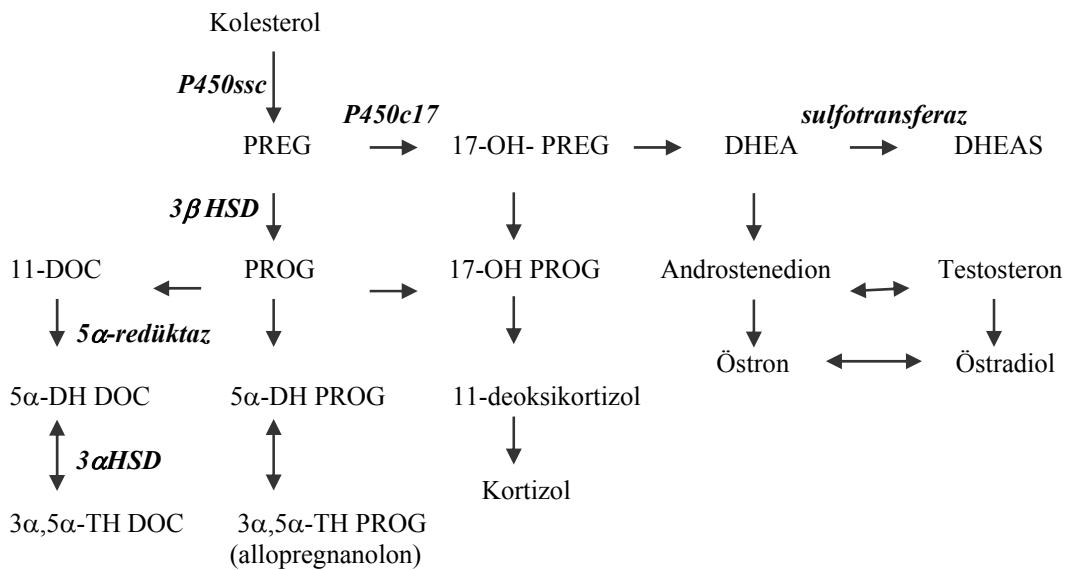
Bazı steroidlerin hücrenin yüzeyinde bulunan belirli nörotransmitter reseptörler ve bunların alt üniteleriyle (ligand kapılı iyon kanalları gibi) etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirebildikleri bulunmuştur. Bu özelliğe sahip olan steroidlere "nöroaktif steroidler" adı verilmiştir. "Nöroaktif steroid" ve "nörosteroid" terimleri genellikle nörotransmitter reseptörleri ile etkileşen steroidler için kullanılır (71). Nörosteroidlerin periferik dokulardan bağımsız olarak beyinde de yapıldığı bildirilmiştir (72).

3 α ,5 α -tetrahidrodeoksikortikosteron (3 α ,5 α -THDOC), pregnenolon ve bunun sülfat esteri olan pregnenolon sülfat, 3 α ,5 β -tetrahidroprogesteron (pregnanolon) ve bunun epimeri olan 3 α ,5 α -tetrahidroprogesteron (allopregnanolon), DHEA ve DHEAS, androsteron ve 3 α -androstendiol gibi steroidlerin klasik genomik yol dışında hücre yüzeyinde bulunan reseptörler yolu ile etki gösteren nöroaktif steroidler olduğu bildirilmiştir (71). Ayrıca progesteron, östradiol, testosteron gibi klasik steroidler de nöroaktiftir, çünkü bunlar da 5-HT₃ (5-hidroksitriptamin) reseptörlerinde, ligand kapılı iyon kanallarında ya da farklı glutamat reseptörlerinde işlevsel antagonist olarak davranabilirler (73).

Nörosteroidlerin akut ve kronik stres, depresyon, anksiyete, agresyon, bellek, uyku ve yeme davranışı gibi birçok önemli davranışsal ve biyokimyasal cevapları kontrol ettiği düşünülmektedir (74,75).

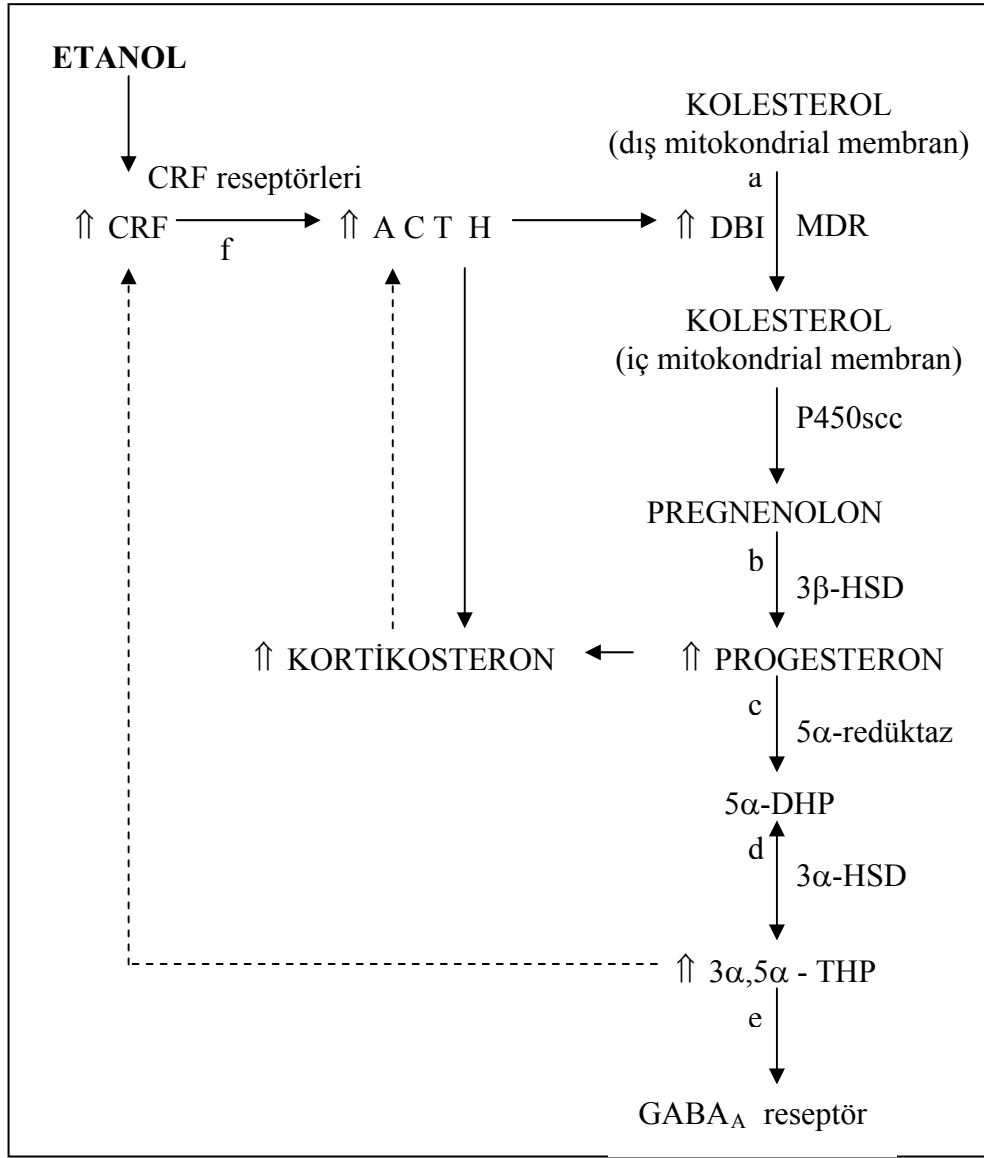
Nöroaktif steroidlerin GABA_A, NMDA, nikotinik ve muskarinik asetilkolin, serotonin, kainat, glisin ve sigma reseptörleri üzerine modülatör etkileri vardır. Ayrıca nöron koruyucu, nöron büyümesi ve sinaps oluşumunu artırıcı etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (76).

Steroid yapımı kolesterolü glukokortikoidlere, minerolokortikoidlere ya da cinsiyet hormonlarına çevirecek çeşitli zincirleme enzimatik tepkimeleri gerektiren bir işlemdir (Şekil 1) (75).



Şekil 1: Nörosteroidlerin sentezi: **DHEA:** dehidroepiandrosteron, **DHEAS:** dehidroepiandrosteron sülfat, **DOC:** deoksikortikosteron, **HSD:** hidroksisteroid dehidrogenaz, **PREG:** pregnenolon, **PROG:** progesteron

Son yıllarda alkolün akut GABA’erjik etkilerinin ve yoksunlukta görülen bazı belirtilerin nörosteroidler aracılığıyla ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (13,75,77). Etanolün hipnotik ve anksiyolitik etkileri gibi bazı davranışsal etkilerini $3\alpha,5\alpha$ -THP (yani allopregnanolon) ve $3\alpha,5\alpha$ -THDOC gibi nörosteroidlerin GABA’erjik etkileri sonucunda yaptığı, alkolün akut alımının bu maddelerin plazma düzeylerini artırdığı, alkol yoksunluğunda ise allopregnanolonun azaldığı ve bunun yoksunluk döneminde görülen depresyonla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (13,78). Bu nedenle alkol yoksunluğunun tedavisinde allopregnanolon verilmesinin uygun olabileceği düşünülmektedir ve hayvanlarda olumlu sonuçlar da alınmıştır (78). Ayrıca alkolün HPA eksenini uyararak akut bir stresör gibi davrandığı ve $3\alpha,5\alpha$ -THP düzeyini artırdığı öne sürülmektedir (Şekil 2) (13).



Şekil 2: Steroid biyosentez yolunun, alkolün neden olduğu serebral kortikal 3α,5α-THP artışı da içeren şematik diagramı. Sistemik etanol uygulanması bir stresör gibi etki eder ve beyindeki CRF'yi artırır, bu da pituitier bezden plazmaya ACTH salınımına neden olur. Artmış plazma ACTH'sı diazepam bağlayıcı inhibitör peptid (DBI = diazepam binding inhibitor peptide) seviyesinde artışla sonuçlanabilir. Artmış DBI kolesterolün dış mitokondrial membrandan iç mitokondrial membrana geçişini artırır ve böylece nöroaktif steroid biyosentezini başlatır. Bu steroid biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Nöroaktif steroidlerin biyosentezi çeşitli evrelerde rol alan farklı enzinler tarafından düzenlenir. Alfabetik isimlendirmeler etanolün neden olduğu serebral kortikal 3α,5α-THP düzeyindeki artışın mekanizmasını araştırmak için kullanılan drogları göstermektedir. Kesikli çizgi muhtemel feedback inhibisyonu göstermektedir. **a** = PF11195; **b** = trilostane; **c** = finasteride ve SKF 105 111; **d** = indomethacin; **e** = NPI 113; **f** = antialarmin; **MDR** = periferel mitokondrial diazepam bağlayıcı inhibitör reseptör; **P450scc** = sitokrom P450 yan zincir ayrılması; **3β-HSD** = 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz; **3α-HSD** = 3α-hidroksisteroid dehidrogenaz.

Etanol, $3\alpha,5\alpha$ -THP düzeyini biyosentezin, katabolizmanın ve endojen steroid salınımının düzenlenmesi gibi çeşitli yollarla artırabilir (13). Pregnan steroid sentezi alkol tarafından uyarılıyorsa, DHEA ve DHEAS düzeylerinde de artış beklenir. Ancak sistemik etanol uygulanmasının DHEA veya DHEAS düzeylerini değiştirmede bulunmuştur (78). Aynı zamanda alkol bağımlılarında yoksunluk döneminde de DHEA ve DHEAS düzeylerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (28). Bu da androstan steroidlerin pregnan steroidlerden farklı şekilde ayarlandığını gösterir. Öte yandan alkol yoksunluk döneminde plazma DHEAS düzeyini ölçen bir araştırmada, plazma DHEAS düzeyleri ile yoksunluk sırasında görülen depresyon arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (79). Yoksunlukta artan DHEAS'nin, alkolden erken arınma döneminde artmış olan kortizolün (44) etkilerine karşıt olarak ya da serotonin aktivitesini artırarak yoksunluk dönemindeki depresyon riskini azaltabileceği öne sürülmektedir. Alkol yoksunluğunun bazı belirtileri pregnan nörosteroidlerine beynin duyarlılığının değişmesi ya da bunların sentezinin değişmesine bağlı olabilir. Bu nedenle nörosteroid sentezi alkollizmin tedavisinde hedef alınması gereken yeni bir yer olabilir (77).

H. AGRESYON VE ALKOLİZM

Agresyon ve alkol kullanımının güçlü bir şekilde ilişkili olduğuna inanılmasına rağmen, alkol kullanan çoğu insanın agresif şekilde davranmadığı görülür. Bazı araştırmacılar alkol alımı ile agresyon arasında açık bir ilişkinin varlığını göstermenin zorluğundan bahsederler. Çünkü alkol kullanımı bazı kişilerde saldırganlığı artırırken bazılarında azaltır (80,81). Bu çelişkili bulgular, araştırmacıların kişiler arasındaki farklılıklara odaklanmaktaki eksikliklerinden kaynaklanmaktadır. Çalışmalar, antisosyal kişilik (82), alkol bağımlılığı (83), bilişsel işlevlerde bozulma (84), önceden agresif epizodların varlığı (85) ve MSS'de beyin serotonin düzeyi düşüklüğü (86,87) gibi belli özellikleri olan kişilerde alkol kullanımı ve agresyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Hayvan modelleri çalışmaları, alkolün agresyonu nasıl etkilediğini ve mekanizmasını anlamamıza yardımcı olmuştur. Örneğin kemiricilerin kullanıldığı bir modelde, Miczek ve arkadaşları (88), alkolün agresyon üzerine etkilerinin doza bağlı olduğunu, düşük dozlarda agresyonu artırırken yüksek dozlarda azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar aynı dozdaki alkolün bazı deneklerde

agresyonu artırırken, bazılarında azalttığını, bazılarında ise hiç etkilemediğini bulmuşlardır.

Pihl ve arkadaşlarının (89) öne sürdüğü biyososyal modele göre; alkol, agresyon ifadesini artırma potansiyeline sahip, doz ve süreyle ilişkili dört farmakolojik etkiye sahiptir. Bu etkilerin ilki, davranışın tehlikeyle ilişkili inhibisyonunu azaltan anksiyolitik etki; ikincisi psikomotor aktiviteyi artıran uyarıcı etki, üçüncüsü bilişsel işlevlerin spesifik yönleri ile işe karışır ve dördüncüsü ağrı duyarlılığında artışa neden olmasıdır. Alkolün agresyon üzerine etkisi oldukça spesifik ve karmaşıktır. Bu etkiler oldukça fazla ölçüde kişisel farklılıklar göstermektedir.

Agresyonla en çok ilişkili nörokimyasal sistemlerden biri GABA_A reseptör sistemidir. GABA reseptörlerinin direk uyarılması genellikle agresyonu baskılamasına rağmen, bazı çalışmalarda GABA_A reseptörlerinin allosterik modülatörlerinin agresif davranışı artırabileceği bulunmuştur. Örneğin alkol, benzodiazepinler ve bazı nörosteroidler GABA_A reseptör allosterik modülatörleridir ve agresif davranışın artmasına neden olurlar. Bu etkiler doz-bağımlıdır ve yüksek dozları sedatif anti-agresif etki yaparlar (90). GABA'nın agresyonu baskılayıcı etkisi hem GABA_A hem de GABA_B reseptörleri üzerindedir. GABA_A reseptör agonisti muscimol ve GABA_B reseptör agonisti baklofen agresif davranışı etkili bir şekilde inhibe ederler (91,92).

Cloninger (93,94), tip I ve tip II şeklinde alkolizmin iki alt tipini tanımlamıştır. Tip I alkoliklerin primer olarak anksiyetelerini azaltmak için alkol aldıklarına inanılır. Tip II alkolikler ise impulsif ve antisosyal davranış paterninin bir parçası olarak alkol kullanırlar. Tip II alkolizm impuls kontrol bozukluğu, antisosyal özellikler, sosyal ilişkilerde zorluklar ve fiziksel agresif davranışlar gibi özelliklerle karakterizedir. Bergman ve Brismar (58) tip II alkolizmin hem alkolizm hem de şiddet için genetik yatkınlıkla belirlendiğini savunur. Tip II alkolizmin önemli bir nörobiyolojik özelliği MSS'de serotonin azlığıdır (95). Hem hayvan hem de insan çalışmaları azalmış serotonin işlevinin impuls kontrolünde bozulma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (96,97). Araştırmalar, beyinde serotonin düzeyinin düşük olduğu alkoliklerin, bozulmuş impuls kontrolünün göstergesi olan şiddet davranışına eğilimli olduklarını da göstermektedir (98). Ayrıca platelet monoamin oksidaz (MAO) aktivitesi düşüklüğünün (beyindeki serotonin düzeyinin bir göstergesi kabul edilir) tip II alkol bağımlılarında daha sık oluşu bunu destekler (99).

İnsana genetik açıdan oldukça yakın olan “rhesus macaques” isimli primatlarda yapılan çalışmada; düşük BOS 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) konsantrasyonlarının agresyonun tüm alanlarıyla korele olmadığı, sadece fiziksel zarar verici çatışmaları artıran spontan, impulsif agresyonun şiddetiyle orantılı olduğu bulunmuştur (97). Suçlularda yapılan bir araştırmada alkol bağımlısı olan ve olmayan suçlularda agresyon düzeyinin yüksek olduğu, alkol bağımlısı olmayan grupta BOS 5-HIAA konsantrasyonu düşük bulunurken alkol bağımlıları grubunda BOS testosteron düzeyi yüksek bulunmuştur (100).

Agresif davranışın düzenlenmesinde limbik sistemin rol oynadığına dair kanıtlar vardır. Agresyon kontrolünde bozukluğu olan kişilerin HPA fonksiyonları da önemli bir araştırma konusudur. Yaşam boyu şiddet öyküsü olan alkoliklerin HPA fonksiyonlarını araştıran bir çalışmada, agresyon veya mood problemi olmayan alkoliklerle karşılaştırıldığında, şiddet davranışı nedeniyle tutuklanmış olanlarda kortizol oranının daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin dört haftalık alkol bırakma döneminde de sürdüğü bulunmuştur (57). Bazı çalışmalarda düşük ve yüksek agresyon grupları arasında kortizol düzeyleri bakımından fark olmadığı (50), bazılarında da bunun aksine saldırgan alkol bağımlılarının daha düşük kortizol düzeyine sahip oldukları bildirilmiştir (58). Aynı çalışmada tekrarlayan agresif davranışları olan alkol bağımlılarında serum testosteron düzeyi düşük bulunurken tekrarlayan intihar girişimleri olan grupta DHEAS düzeyi düşük bulunmuştur. Erkek çocuk ve adolesanlarda da düşük HPA eksen aktivitesinin şiddetli ve sürekli agresyon ile korele olduğu tespit edilmiştir (101).

DENEKLER VE YÖNTEM

I. DENEKLER

Bu çalışmaya, Ocak 2004-Şubat 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören, DSM-IV (4) teşhis kriterlerine (Ek 1,2) göre alkol bağımlılığı tanısı alan ve alkol yoksunluğunda olan 20-60 yaşları arasında 32 erkek hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan aynı yaş gurubundaki 20 sağlıklı erkek dahil edildi. Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından konuldu. Hastalar çalışma boyunca hastanede kaldılar ve klinik ve psikometrik değerlendirmeleri aynı kişi (S.Ö.) tarafından yapıldı.

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 alındı.

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

Hastaların klinik özellikleri ve hasta ve kontrollerin demografik ve sosyal özellikleri tablo 2 ve 3’de sunulmuştur.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca onaylandı. Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alındı.

II. YÖNTEM

Aktif olarak alkol kullanmakta olan alkol bağımlısı hastalar, alkolü bırakmalarının 1. gününde hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatışlarının 1. gününde sabah alkolmetreye üfleterek alkol düzeyi ölçümü yapıldı. Düzeyi 0.05 promil ve altında olanlarda çalışmaya başlandı. Alkolmetre ile kontrol haftada bir tekrarlandı.

Yapılan işlemler, hastalar için şu şekilde idi:

Psikometrik ölçümler:

- Yatışlarının ilk haftasında, alkolizmin şiddetini belirlemek amacıyla “Michigan Alkolizm Tarama Testi” (MATT) (102) (Ek 3) uygulandı. Yoksunluk şiddetini belirlemek ve takip etmek için 1., 8., 21. ve 28. günlerde “Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme” (CIWA-A, Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) (103) (Ek 4) ölçeği yapıldı ve skorları kaydedildi.
- Yatışlarının ilk haftasında, anlık agresiviteyi ölçmek için “Buss-Durkee Saldırganlık Ölçeği” (BDSÖ) (104) (Ek 5) ve yaşam boyu agresyon eğilimini değerlendirmek için “Brown-Goodwin Saldırganlığın Hayat Hikayesini Değerlendirme Anketi” (BG) (105) (Ek 6) uygulandı.
- Depresyonun değerlendirilmesi için “Montgomery-Asberg Depresyon Ölçüm Skalası” (MADRS) (106) (Ek 7) 8. günde uygulandı, skoru 15’in üzerinde olan 2 hasta çalışmadan dışlandı.

Hormonal ölçümler:

- 1. gün, bir gece açlıktan sonra, antekübital venden bazal kortizol, DHEAS ve total testosteron düzeylerini ölçmek amacıyla saat 08:00'de kan örneği alındı.
- Aynı gün akşam DST uygulaması için saat 23.00'te 1 mg deksametazon verildi.
- 2. gün, saat 08:00, 16:00 ve 23:00'te deksametazon sonrası kortizol ve DHEAS düzeylerinin ölçümleri için kan örnekleri alındı.
- 8. gün, bazal kortizol, DHEAS ve total testosteron düzeylerini ölçmek amacıyla saat 08:00'de kan örneği alındı.
- 28. gün, bazal kortizol, DHEAS ve total testosteron düzeylerini ölçmek amacıyla saat 08:00'de kan örneği alındı. Aynı gün hastalara ikinci kez DST uygulaması için saat 23.00'te 1 mg deksametazon verildi.
- 29. gün, saat 08:00, 16:00 ve 23:00'te deksametazon sonrası kortizol ve DHEAS için kan örnekleri alındı.

Alınan tüm kan örnekleri alınışından itibaren iki saat içinde santrifüj edildikten sonra analiz edilinceye kadar -70°C 'de saklandı.

Hastalara yatışlarının 1. gününden itibaren polivitamin (200mg/gün Tiamin içerecek şekilde) ve diazepam (ortalama 40.83 ± 16.13 mg/gün dozlarında, 15-90 mg/gün aralığında) verildi. Günlük muayenelerle ve haftada bir CIWA-A değerlendirmesi ile yoksunluk takibi yapılarak tedavinin dozu belirlendi.

30 hasta içerisinden; bir hasta tedavisi sürmekte iken alkol aldığı alkolmetre ölçümünde belirlendiği için, 7 hasta da tedavisi tamamlanmadan taburcu olmak (çalışmadan çıkmak) istedikleri için toplam 8 hastanın tedavi sonrası ölçümleri yapılmadı.

Kontrol grubuna ise;

1. gün bazal hormon düzeyleri ölçümü için sabah saat 8:00'da kan alındıktan sonra aynı şekilde DST yapıldı. Agresyon testleri uygulandı.

Biyokimyasal analiz:

Serum kortizol, DHEAS ve testosteron düzeyleri radyoimmuno assay (RIA) yöntemi ile tayin edildi.

Serum kortizol düzeyi RIA (DSL-2100) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.3 µg/dl, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 19.21 µg/dl konsantrasyonda %5.3, 19.18 µg/dl konsantrasyonda %8.9 idi.

Serum DHEAS düzeyi RIA (DSL-3500) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 17 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 1870 ng/ml konsantrasyonda %7.8, 1734 ng/ml konsantrasyonda %10.0 idi.

Serum testosteron düzeyi RIA (DSL-4000) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.08 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 7.01 ng/ml konsantrasyonda %8.1, 5.95 ng/ml konsantrasyonda %9.1 idi.

Deksametazon sonrası serum kortizol düzeyleri 5 µg/dl'ye eşit veya daha fazla olanlarda DST anormal veya pozitif olarak değerlendirildi (107). Ayrıca deksametazona cevapları ve erken yoksunluktan geç yoksunluğa değişimleri hesaplanarak değerlendirildi:

1. DST'ye hormonların cevabını değerlendirmek için deksametazon sonrası kortizol ve DHEAS cevabındaki maksimum değişim (Δ değerleri) hesaplandı.

Δ kortizol : (bazal kortizol değeri) – (DST sonrası en küçük kortizol değeri)

Δ DHEAS : (bazal DHEAS değeri) – (DST sonrası en küçük DHEAS değeri)

2. Yoksunluğun erken döneminden geç dönemine Δ değerlerindeki değişim düzeyi ise $\Delta\Delta$ değerleri hesaplanarak yapıldı.

$\Delta\Delta$ kortizol : (Δ kortizol geç yoksunluk dönemindeki) – (Δ kortizol erken yoksunluk dönemindeki)

$\Delta\Delta$ DHEAS : (Δ DHEAS geç yoksunluk dönemindeki) – (Δ DHEAS erken yoksunluk dönemindeki)

3. Bazal hormon değerlerinin yoksunluk süresince değişim düzeyi ise Δ^2 değeri hesaplanarak yapıldı.

Δ^2 kortizol-geç : (28. gün bazal kortizol) – (1. gün bazal kortizol)

Δ^2 kortizol-erken : (8. gün bazal kortizol) – (1. gün bazal kortizol)

Δ^2 DHEAS-geç: (28. gün bazal DHEAS) – (1. gün bazal DHEAS)

Δ^2 DHEAS-erken: (8. gün bazal DHEAS) – (1. gün bazal DHEAS)

Δ^2 testosteron-geç: (28. gün bazal testosteron) – (1. gün bazal testosteron)

Δ^2 testosteron -erken: (8. gün bazal testosteron) – (1. gün bazal testosteron)

İSTATİSTİKİ ANALİZ

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, beden kitle indeksi (BKİ), günlük sigara sayısı gibi demografik özellikler açısından fark olup olmadığı bağımsız örnekler t-testi ile, agresyon testleri skorları bakımından fark olup olmadığı ise Mann Whitney-U testi ile araştırıldı.

Hastaların hem erken (1. ve 8. gün) hem de geç alkol yoksunluk (28. gün) dönemlerindeki bazal kortizol, DHEAS ve testosteron değerleri ile kontrollerin bazal hormon değerlerini karşılaştırmak için ANCOVA testi uygulandı. Hastalık durumu denekler arası faktör olarak, yaş, BKİ ve günlük sigara sayısı ise eş değişken (kovariate) olarak alındı.

Hastaların yoksunluk dönemi sürecindeki hormonal değerlerindeki değişimi araştırmak için tekrarlayan ölçümler ANOVA testi kullanıldı. Ölçüm zamanları (1., 8. ve 28. gün) denekler içi faktörler olarak; yaş, BKİ ve sigara sayısı eş değişken olarak alındı.

Ayrıca hormonların deksametazona verdikleri cevabı bir bütün olarak (hem cevabın anlamlılığını hem de hasta-kontrol farkını) değerlendirmek amacıyla, kan alma zamanı (bazal, deksametazon verildikten sonraki gün 8, 16, 24'üncü saatler) denekler içi faktörler olarak; hastalık varlığı denekler arası faktör olarak; yaş, BKİ ve sigara

sayısı eş değişken olarak alınarak tekrarlayan ölçümler ANOVA testi uygulandı. Greenhouse-Geisser düzeltmesi yapıldıktan sonra sonuçlar değerlendirildi.

Hasta ve kontrollerin Δ değerleri gibi hesaplanmış veriler karşılaştırılırken, nonparametrik Mann-Whitney U ve ANOVA testleri kullanıldı. Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki Δ değerlerinin karşılaştırması da nonparametrik Wilcoxon testi ile yapıldı. Aynı karşılaştırmalar aynı zamanda tekrarlayan ANCOVA testi ile de yapılarak yaş, BKİ, ve sigaranın etkisi kontrol altına alındı.

DST pozitifliğinin hasta ve kontrol grupları arasında ve hastaların erken ve geç alkol yoksunluk dönemdeki farkı ki-kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi.

Hastalar, “Brown-Goodwin Saldırganlığın Hayat Hikayesini Değerlendirme Anketi” skoru 8 ve üzerinde olanlar “saldırganlık düzeyi yüksek”, 8’in altında olanlar “saldırganlık düzeyi düşük” olarak değerlendirilerek iki gruba ayrıldı (57). Her iki hasta gurubunun değerlerinin kontrollerinkiyile karşılaştırılması ANCOVA testi ile; erken ve geç dönemdeki değerlerin karşılaştırması ise tekrarlayan ANOVA testi ile yapıldı. Saldırganlık düzeyi düşük olanlarla yüksek olanların karşılaştırmasında saldırganlık durumu sabit faktör olarak; yaş, BKİ ve sigara sayısı eş değişken olarak alınarak ANCOVA testi uygulandı. Δ değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Agresyon düzeyi yüksek ve düşük olanlarda DST pozitifliğinin karşılaştırması ise χ^2 testi ile yapıldı.

Hastaların demografik verileri, hormonal değerleri ve agresyon ölçeklerinden elde edilen skorlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

I. 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 (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Demografik veriler	Hasta grubu (n=30) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma	
Yaş (yıl)	43.03±8.62	37.70±9.65	t=1.99	p>0.05
BKİ (kg/m ²)	24.34±4.56	26.51±2.70	t=1.90	p>0.05
Sigara (sayı/gün)	31.66±14.58*	20.00±10.76	t=3.25	p<0.05

n: Denek sayısı, BKİ: Beden kitle indeksi

*: Hastaların günlük sigara içme sayıları kontrollerinkinden fazla.

Hasta ve kontrol grubunun tamamı sigara içiyordu, ancak günlük sigara sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (t=3.25, p<0.05). Bu nedenle bütün karşılaştırmalarda günlük sigara sayısı eş değişken olarak alınarak sigaranın etkisi kontrol altına alındı (Tablo 2).

Hastaların ve kontrollerin klinik özellikleri tablo 3’de özetlenmiştir. Hastaların % 46.7’sinin ailelerinde alkolizm öyküsü vardı.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri

Klinik veriler	Hasta grubu (n=30) Ort ± SS	Kontrol grubu (n=20) Ort ± SS	Karşılaştırma	
Alkole başlama yaşı	20.83±6.37	-		
Alkol kullanım süresi (yıl)	21.83±7.86	-		
Günlük alkol miktarı (ml)	330.41±145.99	-		
Bırakma sayısı	8.51±10.34	-		
MADRS skoru	7.45±6.03	-		
MATT skoru	29.06±10.96	-		
CIWA-A skoru (1. gün)	21.33±8.57	-		
CIWA-A skoru (28. gün)	3.50±5.40	-		
BDSÖ skoru	53.73±22.64*	30.70±10.66	Z=3.67	p<0.001
BG skoru	5.90±4.31*	1.00±1.45	Z=4.30	p<0.001

MADRS: Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçüm Skalası, **MATT:** Michigan Alkolizm Tarama Testi, **CIWA-A:** Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği, **BDSÖ:** Buss-Durkee Saldırganlık Ölçeği, **BG:** Brown-Goodwin Saldırganlığın Hayat Hikayesini Değerlendirme Anketi

*: Hastaların BDSÖ ve BG skorları kontrollerinkinden yüksek.

II. Hasta ve kontrol gruplarının hormonal değerlerinin karşılaştırması

Hastaların 1. gün bazal kortizol, DHEAS, testosteron düzeyleri ve Δ kortizol, Δ DHEAS, kortizol/DHEAS oranları ile kontrollerinki arasında fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Yoksunluğun 1. günündeki hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri

Hormonal değerler	Hasta grubu n=30 Ort ± SS	Kontrol grubu n=20 Ort ± SS	Karşılaştırma	
Bazal kortizol (µg/dl)	23.51±13.82	25.58±13.31	F=0.30	p>0.05
Bazal DHEAS (ng/ml)	3059.37±2051.79	3492.00±1902.14	F=0.17	p>0.05
Testosteron (ng/ml)	9.03±3.67	7.28±3.12	F=2.41	p>0.05
Kortizol/DHEAS	0.0167±0.0176	0.0095±0.0066	F=0.89	p>0.05
Δ Kortizol	28.98±17.24	22.89±12.68	F=1.12	p>0.05
Δ DHEAS	2401.86±1849.97	2697.38±1844.39	F=0.02	p>0.05

Hastalarda yoksunluğun 8. günündeki bazal serum DHEAS düzeyleri, kontrollerinkinden düşüktü (Şekil 3). Kortizol, testosteron ve kortizol/DHEAS değerleri ise anlamlı farklılık göstermiyordu (Tablo 5).

Tablo 5. Yoksunluğun 8. günündeki hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri

Hormonal değerler	Hasta grubu n=30 Ort ± SS	Kontrol grubu n=20 Ort ± SS	Karşılaştırma	
Bazal kortizol (µg/dl)	24.46±12.59	25.58±13.31	F=0.09	p>0.05
Bazal DHEAS (ng/ml)	2110.36±1054.22*	3492.00±1902.14	F=6.41	p<0.05
Testosteron (ng/ml)	9.03±3.64	7.28±3.12	F=1.97	p>0.05
Kortizol/DHEAS	0.0206±0.0279	0.0095±0.0066	F=1.63	p>0.05

*: Kontrollerinkinden düşük.

Hastalarda 28. gündeki bazal DHEAS düzeyleri ve ΔDHEAS değerleri kontrollerinkinden düşüktü (Şekil 3). Diğer hormon değerleri ise hasta ve kontrollerde benzerdi (Tablo 6).

Tablo 6. Yoksunluğun 28. günündeki hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri

Hormonal değerler	Hasta grubu n=30 Ort ± SS	Kontrol grubu n=20 Ort ± SS	Karşılaştırma	
Bazal kortizol (µg/dl)	32.00±17.81	25.58±13.31	F=0.83	p>0.05
Bazal DHEAS (ng/ml)	2275.27±1442.90*	3492.00±1902.14	F=4.39	p<0.05
Testosteron (ng/ml)	8.27±3.01	7.28±3.12	F=1.71	p>0.05
Kortizol/DHEAS	0.0195±0.0291	0.0095±0.0066	F=0.42	p>0.05
Δ Kortizol	22.46±12.66	22.89±12.68	F=0.24	p>0.05
Δ DHEAS	1700.63±1293.59*	2697.38±1844.39	F=4.02	p<0.05

*: Kontrollerinkinden düşük.

III. Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemlerindeki hormonal değerlerinin karşılaştırması

Hastaların DHEAS değerleri 8. günde düşmekteydi (F=3.69, p<0.05). Δ DHEAS değeri ise geç yoksunluk döneminde (28. günde) düşmekteydi (Tablo 7) (Şekil 3).

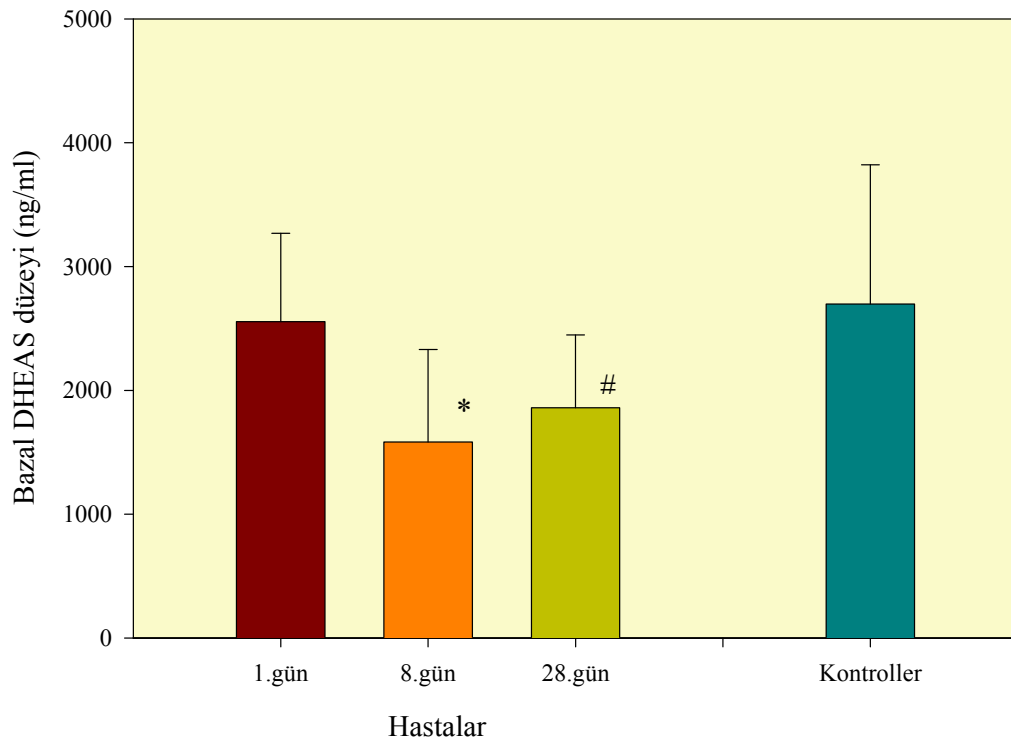
Diğer hormonal değerler erken ve geç yoksunluk döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermiyordu (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki hormonal değerleri

Hormonal değerler	1. gün n=30 Ort ± SS	8. gün n=25 Ort ± SS	28. gün n=22 Ort ± SS	Karşılaştırma	
Bazal kortizol (µg/dl)	23.51±13.82	24.46±12.59	32.00±17.81	F=1.87	p>0.05
Bazal DHEAS (ng/ml)	3059.37±2051.79*	2110.36±1054.22	2275.27±1442.90	F=4.22	p<0.05
Testosteron (ng/ml)	9.03±3.67	9.03±3.64	8.27±3.01	F=0.48	p>0.05
Kortizol/DHEAS	0.0167±0.0176	0.0206±0.0279	0.0195±0.0291	F=0.39	p>0.05
Δ Kortizol	28.98±17.24	-	22.46±12.66	Z=0.99	p>0.05
Δ DHEAS	2401.86±1849.97**	-	1700.63±1293.59	Z=1.89	p<0.05

*: 8. günden yüksek

**: 28. günden yüksek



*: 1. günden ve kontrollerinkinden düşük.

#: Kontrollerinkinden düşük.

Şekil 3: Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki ve kontrollerin bazal DHEAS düzeyleri

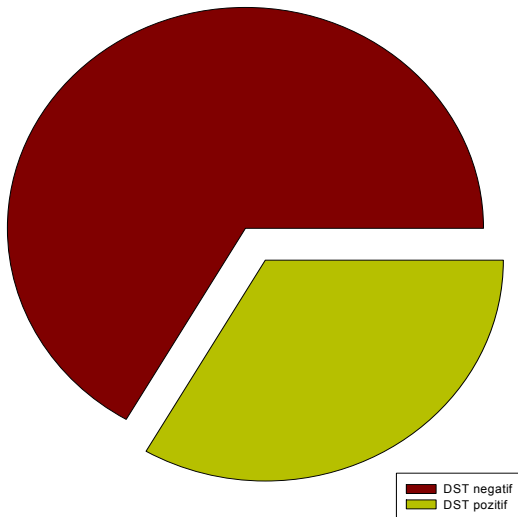
IV. DST'ye hormon cevaplarının değerlendirilmesi

DST'ye cevap açısından bakıldığında, erken yoksunluk döneminde 30 hastadan 10'unda (%33.33) pozitif cevap varken yani kortizol yeterince baskılanmazken, kontrol grubunda deneklerden hiçbirinde DST pozitifliği yoktu. Hasta ve kontroller arasında DST anormallliği oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($\chi^2=8.27$, $p<0.005$). Geç yoksunluk döneminde ise değerlendirilebilen 22 hastadan 3'ünde (%13.63) pozitif cevap vardı. Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki DST cevabının yüzdelerinde görünen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2=1.75$, $p>0.05$). Ancak geç yoksunluk dönemindeki DST'ye cevapta bir miktar düzelme oluyor gibi görünmektedir. Çünkü geç yoksunluk dönemindeki DST cevabı kontrollerinkinden farksızdı ($\chi^2=2.79$, $p>0.05$) (Tablo 8) (Şekil 4).

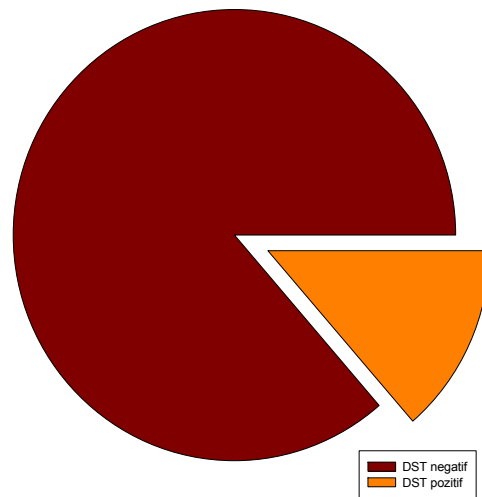
Tablo 8: Hasta ve kontrollerin DST'ye kortizol cevabı oranları

DST'ye cevap	Hastalar				Kontroller	
	Erken yoksunluk dönemi		Geç yoksunluk dönemi			
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
DST pozitif	10	%33.33	3	% 13.63	-	-
DST negatif	20	%66.66	19	% 86.37	20	%100
Toplam	30	%100	22	%100	20	%100

Erken yoksunluk döneminde DST pozitifliği

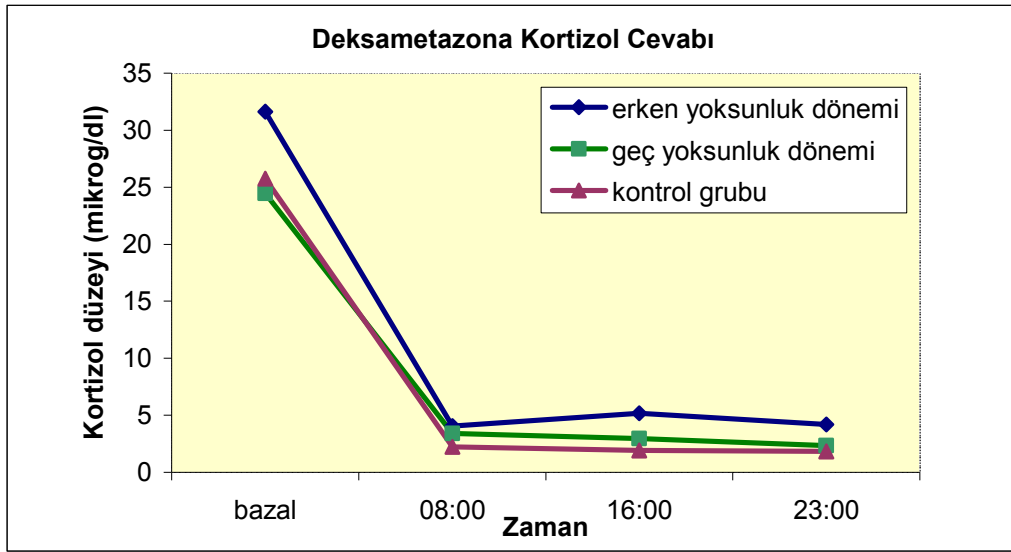


Geç yoksunluk dönemindeki DST pozitifliği

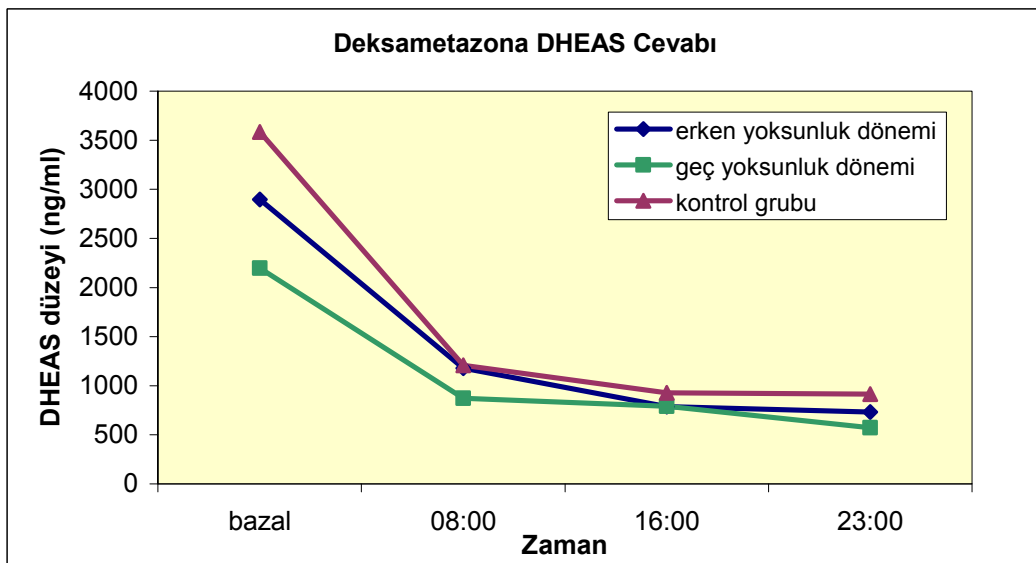


Şekil 4: Erken ve geç yoksunluk dönemindeki DST pozitifliği oranları

Hastaların erken ve geç yoksunluk dönemindeki DST'ye kortizol ve DHEAS cevapları tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile karşılaştırıldı. Greenhouse-Geisser düzeltmesi yapıldıktan sonra deksametazona kortizol ve DHEAS cevabında, hem erken yoksunluk (sırasıyla; $F=64.86$, $p<0.001$; $F=21.41$, $p<0.001$) hem de geç yoksunluk döneminde (sırasıyla; $F=51.09$, $p<0.001$; $F=22.03$, $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede baskılanma olduğu bulundu (Şekil 5,6). Kontrol grubunda da DST'ye kortizol ve DHEAS cevapları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde baskılanma şeklinde idi (sırasıyla; $F=28.54$, $p<0.001$; $F=15.51$, $p<0.001$) (Şekil 5,6).



Şekil 5: Hastalarda erken ve geç yoksunluk döneminde ve kontrollerde deksametazona kortizol cevabı



Şekil 6: Hastalarda erken ve geç yoksunluk döneminde ve kontrollerde deksametazona DHEAS cevabı

V. Agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların değerlendirilmesi

Hastalar agresyon düzeyi düşük olanlar ve yüksek olanlar şeklinde ikiye ayrıldıktan sonra benzer karşılaştırmalar tekrarlandı.

Yoksunluğun 1. gününde agresyon düzeyi düşük olanlarla kontroller arasında herhangi bir değer açısından fark bulunmazken, agresyon düzeyi yüksek olan hastalarda erken yoksunluk dönemindeki bazal DHEAS düzeyleri kontrollerinkinden düşüktü ($F=4.46$, $p<0.05$). Bunun dışında her iki grubun ne kontrollerle karşılaştırılması ne de birbiri ile karşılaştırılmasında hormonal değerler arasında fark vardı (Tablo 9).

Tablo 9: Yoksunluğun 1. gününde agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların hormonal değerleri

Hormonal değerler	Agresyon düzeyi düşük olan hastalar n=18 Ort ± SS	Agresyon düzeyi yüksek olan hastalar n=12 Ort ± SS	Kontroller n=20 Ort ± SS
Bazal kortizol (µg/dl)	32.95±20.03	30.45±14.19	25.58±13.31
Bazal DHEAS (ng/ml)	3423.00±2227.70	2464.36±1650.35*	3492.00±1902.14
Testosteron (ng/ml)	8.60±3.61	9.72±3.82	7.28±3.12
Kortizol/DHEAS	0.0137±0.0118	0.0216±0.0244	0.0095±0.0066
Δ Kortizol	29.59±19.45	27.97±13.69	22.89±12.68
Δ DHEAS	2711.55±2012.46	1895.09±1497.53	2697.38±1844.39

*: Kontrollerinkinden düşük

8. gün bazal DHEAS düzeyleri her iki grupta da kontrollerden düşük idi (agresyon düzeyi düşük olanlar için $F=2.28$, $p<0.05$; yüksek olanlar için $F=4.24$, $p<0.05$). Hem agresyon düzeyi düşük olan hem de yüksek olan hasta grubunun kortizol/DHEAS oranı kontrollerinkinden yüksekti (sırsıyla; $F=4.28$, $p<0.05$; $F=4.33$, $p<0.05$). İki grubun kortizol ve testosteron düzeyleri hem kontrollerinkiyle hem de birbiriyle farksızdı (Tablo 10).

Tablo 10: Yoksunluğun 8. gününde agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların hormonal değerleri

Hormonal değerler	Agresyon düzeyi düşük olan hastalar n=18 Ort ± SS	Agresyon düzeyi yüksek olan hastalar n=12 Ort ± SS	Kontroller n=20 Ort ± SS
Bazal kortizol (µg/dl)	23.32±13.43	23.29±15.10	25.58±13.31
Bazal DHEAS (ng/ml)	2015.64±962.22*	2230.90±1197.97*	3492.00±1902.14
Testosteron (ng/ml)	8.08±3.25	10.23±3.91	7.28±3.12
Kortizol/DHEAS	0.0242±0.0354**	0.0156±0.0114**	0.0095±0.0066

*: Kontrollerinkinden düşük.

**: Kontrollerinkinden yüksek.

Geç yoksunluk döneminde agresyon düzeyi yüksek olan hasta grubunun kortizol/DHEAS oranı kontrollerinkinden yüksekti ($F=6.45$, $p<0.05$), bazal testosteron düzeyleri de kontrollerden yüksekti ($F=4.76$, $p<0.05$). Diğer hormonal değerlerde anlamlı fark yoktu. Agresyon düzeyi düşük olan hastalarda ise; bazal DHEAS ve Δ DHEAS değerleri kontrollerinkinden düşük ($F=5.42$, $p<0.05$; $F=3.63$, $p<0.05$), kortizol/DHEAS oranı yüksekti ($F=4.45$, $p<0.05$). İki grubun birbiri ile karşılaştırılmasında ise agresyon düzeyi yüksek olanların bazal testosteron düzeyi, agresyon düzeyi düşük olanlarınkinden yüksekti ($F=4.33$, $p<0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Yoksunluğun 28. gününde agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların hormonal değerleri

Hormonal değerler	Agresyon düzeyi düşük olan hastalar n=18 Ort ± SS	Agresyon düzeyi yüksek olan hastalar n=12 Ort ± SS	Kontroller n=20 Ort ± SS
Bazal kortizol (µg/dl)	23.80±12.62	25.26±13.18	25.58±13.31
Bazal DHEAS (ng/ml)	2023.83±1337.49*	2577.00±1576.73	3492.00±1902.14
Testosteron (ng/ml)	6.95±2.54	9.87±2.84***	7.28±3.12
Kortizol/DHEAS	0.0245±0.0386**	0.0135±0.0095**	0.0095±0.0066
Δ Kortizol	21.74±12.84	23.33±13.07	22.89±12.68
Δ DHEAS	1521.91±1308.36*	1915.10±1310.96	2697.38±1844.39

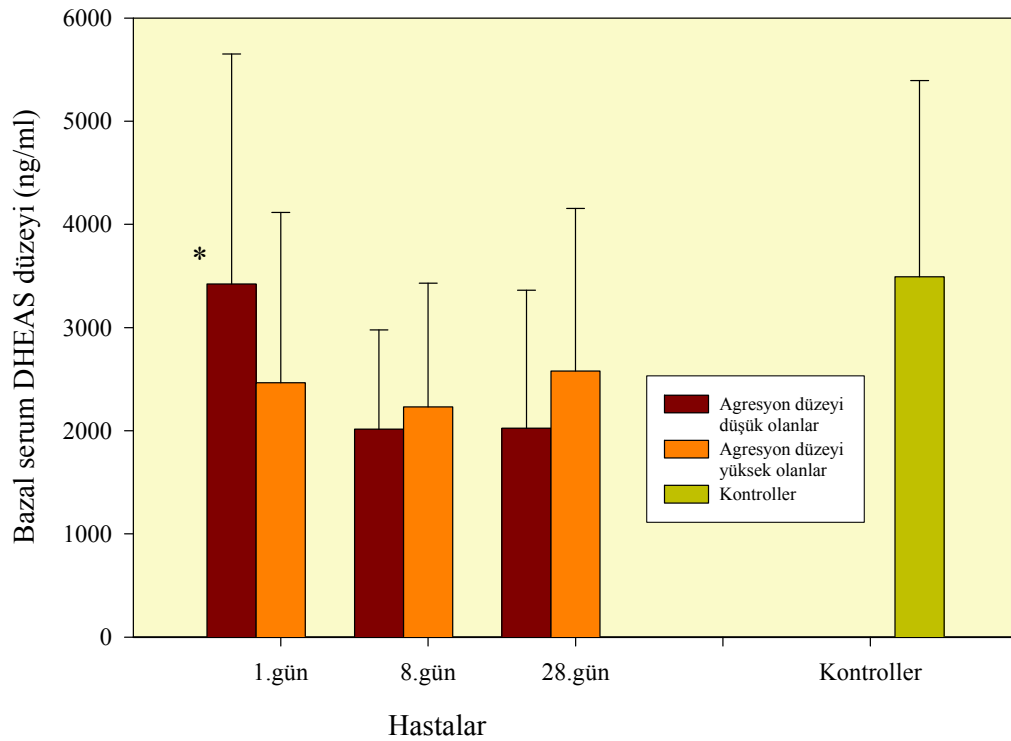
*: Kontrollerinkinden düşük.

**: Kontrollerinkinden yüksek.

***: Kontrollerinkinden ve agresyon düzeyi düşük olanlarınkinden yüksek.

Yoksunluk boyunca olan değişim değerlendirildiğinde, agresyon düzeyi yüksek olan hastalarda; bazal hormon düzeyleri, Δ değerleri ve kortizol/DHEAS oranı erken ve geç yoksunluk dönemlerinde değişiklik göstermiyordu (Şekil 7).

Agresyon düzeyi düşük olan hastalarda ise 1. gün bazal DHEAS düzeyi hem 8. gün, hem de 28. günkü bazal DHEAS düzeyinden yüksekti (sırasıyla; $F=4.43$, $p<0.05$; $F=4.83$, $p<0.05$) (Şekil 7). Bazal testosteron düzeyi ise 1. gün 28. günden daha yüksekti ($F=13.92$, $p<0.05$).



*: Hem 8. hem de 28. günden yüksek.

Şekil 7: Agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastaların ve kontrollerin DHEAS düzeyleri

Erken yoksunluk döneminde agresyon düzeyi düşük olan hastalarda DST pozitifliği oranı agresyon düzeyi yüksek olanlardan anlamlı düzeyde fazlaydı ($\chi^2=3.44$, $p<0.05$). Dekametazonla baskılanmama (DST pozitifliği) yine erken yoksunluk döneminde hem agresyon düzeyi düşük olanlar hem de yüksek olanlarda kontrollerden daha yüksekti (sırasıyla; $\chi^2=10.77$, $p<0.005$; $\chi^2=3.70$, $p<0.05$). Geç

yoksunluk döneminde ise agresyon düzeyi düşük olanlarda DST pozitifliği kontrollerinkinden farksız olurken ($\chi^2=1.63$, $p>0.05$), agresyon düzeyi yüksek olanlarda geç dönemde de halen kontrollerden yüksek oranda DST anormallliği mevcuttu ($\chi^2=4.08$, $p<0.05$).

Hesaplanmış $\Delta\Delta$ ve Δ^2 değerleri her iki grupta karşılaştırıldığında; her 3 hormon için de iki grubun $\Delta\Delta$ ve Δ^2 değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

Hasta grubunda BDSÖ yaşla negatif yönde ilişkiliydi ($r=-0.57$, $p<0.001$). Yani yaş arttıkça anlık agresyonun şiddeti azalıyor gibi görünmekteydi. Alkole başlama yaşı ile BDSÖ ve BG skorları arasında da negatif ilişki mevcuttu (sırasıyla $r=-0.47$, $p<0.01$; $r=-0.36$, $p<0.05$). Alkol kullanmaya erken yaşlarda başlayan hastaların agresyon şiddeti daha yüksekti. Yaşla diğer hormon düzeyleri arasında ilişki görülmezken sadece 1. gün bazal kortizol düzeyi ile negatif ilişki görülmekteydi ($r=-0.50$, $p<0.005$). Yoksunluğun şiddeti ile erken yoksunluk döneminde alkolinin şiddeti (MATT skoru) arasında, geç yoksunluk döneminde ise MADRS skorları arasında pozitif ilişki vardı (sırasıyla $r=0.55$, $p<0.05$; $r=0.66$, $p<0.05$). Yani depresyonun şiddeti arttıkça yoksunluk dönemi uzuyor gibi görünmekteydi. Agresyonun şiddeti ise (BDSÖ skoru) hem depresyonun şiddeti hem de alkolinin şiddeti ile ilişkiliydi (sırasıyla $r=0.56$, $p<0.05$; $r=0.45$, $p<0.05$). Ayrıca BDSÖ skorunun yüksekliği hem erken hem de geç dönemde yoksunluk şiddetini arttırmaktaydı (sırasıyla $r=0.53$, $p<0.005$; $r=0.58$, $p<0.05$). Günlük alkol miktarı arttıkça erken dönemdeki yoksunluk şiddeti de artmaktaydı ($r=0.56$, $p<0.05$). Günlük kullanılan sigaranın fazlalığı da erken dönemde yoksunluğun şiddetini artırıyor gibi görünmekteydi ($r=0.40$, $p<0.05$). Başlangıçtaki yoksunluk ne kadar şiddetli ise yoksunluk o kadar uzun sürmekteydi. Erken ve geç yoksunluk dönemlerindeki CIWA skorları ilişkiliydi ($r=0.74$, $p<0.005$). Alkol kullanım süresi ile diğer klinik ve hormonal değişkenler arasında ilişki yoktu.

Erken yoksunluk döneminde (8. gün) bazal DHEAS düzeyi agresyon şiddeti (BDSÖ) ile doğru orantılıydı ($r=0.51$, $p<0.05$). Geç yoksunluk döneminde ise BG skoru ile bazal kortizol düzeyleri pozitif ilişkiliydi ($r=0.47$, $p<0.05$). Kortizol ve DHEAS'nin erken yoksunluk dönemindeki bazal düzeyleri ile DST ile değişimleri arasında da

pozitif ilişki mevcuttu. Yani yüksek değerlerdeki değişim daha fazla olmaktaydı (sırasıyla $r=0.99$, $p<0.001$; $r=0.99$, $p<0.001$). Tedavi sonrasında da aynı ilişki vardı (sırasıyla $r=0.99$, $p<0.001$; $r=0.98$, $p<0.001$). Ayrıca kortizoldeki deksametazonla baskılanma oranı ile DHEAS'deki baskılanma oranı da pozitif ilişkiliydi ($r=0.49$, $p<0.05$). Erken yoksunluk döneminde bazal kortizol ve DHEAS düzeyleri pozitif ilişkili iken ($r=0.4$, $p<0.05$) geç yoksunluk döneminde bu ilişki ortadan kalkmakta idi. Hem erken hem de geç yoksunluk döneminde bazal DHEAS düzeyi ile testosteron düzeyleri arasında pozitif ilişki vardı (sırasıyla $r=0.60$, $p<0.001$; $r=0.47$, $p<0.05$). Geç yoksunluk dönemindeki bazal testosteron düzeyi ile agresyon şiddeti pozitif ilişkiliydi ($r=0.47$, $p<0.05$).

Özetle çalışmamızın ana bulguları şunlardır:

- i) Alkol bağımlısı hastalarda erken ve geç yoksunluk döneminde serum kortizol düzeyleri kontrollerden farklı olmamakla birlikte, erken yoksunluk döneminde DST'ye yüksek oranda kör cevap vardı. Geç yoksunluk döneminde ise bu DST anormalliği düzelip, kontrollere yaklaşmakta idi.
- ii) Yoksunluğun başlangıcında kontrollerinkinden farksız olan DHEAS düzeyleri 8. günden itibaren düşme göstermekte ve geç yoksunluk döneminde de kontrollerinkinden düşük seyretmekte idi.
- iii) Geç yoksunluk döneminde deksametazonla DHEAS düzeyindeki baskılanma (Δ DHEAS) kontrol grubundan daha azdı. Ayrıca erken yoksunluk dönemindekine göre de, geç yoksunluk döneminde DHEAS deksametazonla daha az baskılanıyordu.
- iv) Erken yoksunluk döneminde DST pozitifliği (anormalliği) oranı hem agresyon düzeyi düşük olanlar hem de yüksek olanlarda kontrollerden, agresyon düzeyi düşük olan hastalarda ise agresyon düzeyi yüksek olanlardan anlamlı düzeyde fazlaydı.
- v) Geç yoksunluk döneminde ise agresyon düzeyi düşük olanlardaki DST pozitifliği düzelirken, agresyon düzeyi yüksek olan hastalarda DST anormalliği devam etmekteydi.

- vi) Agresyon düzeyi yüksek olan hastalarda erken yoksunluk döneminde (1. ve 8. günlerde) DHEAS düzeyi kontrollerinkinden düşüktü.
- vii) Agresyon düzeyi düşük olanlarda ise 8. ve 28. günlerde DHEAS düzeyi kontrollerinkinden düşüktü. Ayrıca erken yoksunluk döneminde de 8. ve 28. günkü değerlerinden yüksekti. Yani 8. günden itibaren geç yoksunluk döneminde DHEAS düzeyi düşüyor gibi görünmekteydi. Agresyon düzeyi yüksek olanlarda ise DHEAS düzeyi yoksunluk sürecinde değişmiyor gibi görünmekte idi.
- viii) Kortizol/DHEAS oranı ise erken dönemde farklılık arz etmezken, geç yoksunluk döneminde hem agresyon düzeyi düşük olan hem de yüksek olan hasta gruplarında kontrollerden yüksekti.
- ix) Agresyon düzeyi yüksek olan hastalarda geç yoksunluk döneminde testosteron düzeyi hem kontrollerinkinden hem de agresyon eğilimi düşük alkol bağımlılarinkinden yüksekti.
- x) Alkolizmin şiddeti ile yoksunluğun şiddeti ve agresyonun şiddeti birbirleriyle ilişkili bulundu. Yoksunluğun şiddeti ise günlük alkol miktarı, günlük sigara sayısı, depresyonun, alkolizmin ve agresyonun şiddeti ile ilişkiliydi.
- xi) Bazal kortizol ve DHEAS düzeyleri erken yoksunluk döneminde pozitif ilişkiyken geç yoksunluk döneminde bu ilişki ortadan kalkmakta idi.

TARTIŞMA

Çalışmamızın temel bulguları:

- i) Alkol bağımlısı hastalarda bazal serum kortizol düzeyleri kontrollerden farklı olmamakla birlikte, erken yoksunluk döneminde DST’de anormal cevap söz konusuydu ve bu anormallik geç yoksunluk döneminde düzelmekteydi.
- ii) Bazal serum DHEAS düzeyleri yoksunluğun akut döneminde değişiklik göstermezken, 8. günden itibaren geç yoksunluk döneminde kontrollerinkinden düşük seyretmekte idi. Aynı zamanda deksametazonla DHEAS düzeyindeki baskılanma da geç yoksunluk döneminde hem kontrollerinkinden hem de erken yoksunluk dönemindekinden daha azdı. Yani kortizoldeki erken yoksunluk dönemindeki deksametazonla baskılanmama cevabı, DHEAS için geç yoksunluk döneminde söz konusuydu.
- iii) Erken yoksunluk döneminde hem agresyon düzeyi düşük olan hastalarda hem de agresyon düzeyi yüksek olanlarda var olan DST anormalliği, geç yoksunluk döneminde agresyon düzeyi düşük olanlarda normale dönerken agresyon düzeyi yüksek olanlarda devam etmekteydi.
- iv) Agresyon düzeyi yüksek olanlarda DHEAS düzeyi yoksunluk sürecinde kontrollerinkinden düşük seyrederken, agresyon düzeyi düşük olanlarda erken yoksunluk döneminde normal, geç yoksunluk döneminde düşüktü.

- v) Kortizol/DHEAS oranı ise erken dönemde farklılık arz etmezken, geç yoksunluk döneminde hem agresyon düzeyi düşük olan hem de yüksek olan hasta guruplarında kontrollerden yüksekti.
- vi) Agresyon düzeyi yüksek olan hastalarda geç yoksunluk döneminde testosteron düzeyi yüksekti.
- vii) Tüm hastalar için bazal kortizol ve DHEAS düzeyleri erken yoksunluk döneminde birbirleriyle pozitif ilişkiliyken geç yoksunluk döneminde bu ilişki ortadan kalkmakta idi.

Tüm hastalar için hormonal bulgular:

I. Bazal kortizol ve DST'ye kortizol cevabı

Birçok hayvan ve insan çalışmaları alkolün hem akut hem kronik olarak alınmasının, hem de yoksunluk döneminin HPA eksen aktivitesini etkilediğini göstermiştir. Alkolün akut olarak alınması stres cevabına benzer değişiklikler oluştururken, kronik alkol kullanımının HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açtığı, ancak zamanla bu hiperaktivasyonda baskılanma olduğu kabul edilir. Bir çok çalışmada uzun süreli alkol kullanılması sonucunda, alkolün HPA eksenini uyarıcı etkisine karşı tolerans geliştiği öne sürülmektedir (38,45). Ayrıca uzun süreli alkol kullanımının normal stres cevabını da bozduğu bilinmektedir (108). Wand ve Dobs'un yaptıkları çalışmada (42), alkol almakta olan hastaların bazal kortizol değerleri yüksekken ACTH'ya azalmış kortizol cevabı verdikleri gözlenmiş ve alkolün kronik kullanımının HPA eksen bazal işlevlerini uyarıcı etkisi olmasına rağmen, HPA eksenin stresörlere cevap verme işlevini bozduğu ileri sürülmüştür. Özetle sürekli alkol kullananlarda bazal HPA aktivitesi sürekli olarak artmış olmasına rağmen, HPA eksenin alkole ve diğer stresörlere verdiği stres cevabında bir azalma oluşmaktadır. Dolayısıyla akut alkol yoksunluk döneminde de, HPA eksenle ilişkili bulgulara gördüğümüz değişiklikler; ya kişinin sürekli alkol kullanımına bağlı bozuklukların yansımasıdır, ya da yoksunluk dönemine özel olarak ortaya çıkan sürekli alkol kullanımının yol açtığı hormonların/nörotransmitterlerin salınım ya da reseptör aktivitesindeki telafi edici düzenlemelerin (up ya da down regülasyon) sonucunda ortaya çıkan değişiklikler olmaktadır.

Yoksunluk dönemindeki çalışmaların çoğunda bazal kortizol yüksekliği bildirilmektedir (45,48-50,57,109,110). Yine çoğu çalışmada alkolü kestikten sonraki 3-4 hafta içinde bu kortizol düzeylerinin normale döndüğü (48,50,57,109-111), bazılarında ise kortizol yüksekliğinin uzun süre devam ettiği (45,46) bildirilmiştir. Bu çalışmaların aksine alkol yoksunluk döneminde bazal kortizol düzeyinin normal olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (55,112). Bizim hem erken hem de geç yoksunluk döneminde bazal kortizol düzeyinin kontrollerden farklı olmayışı bulgumuz, bu son iki çalışmayla uyumlu gibi görünmektedir.

Bu çalışmalardan biri olan Costa ve arkadaşlarının çalışmasında (55), depresyonun dışlandığı alkol bağımlılarında yoksunluğun 1. ve 2. haftasında bazal ACTH ve kortizol düzeylerinin kontrollerinkinden farksız olduğu, CRH'ya kortizol ve ACTH cevabının azalmış ve DST'de kortizol cevabında baskılanmama olduğu bulunmuştur. Bu sonucu da yoksunluk dönemindeki hipotalamik ve pituiter cevabın bozulmasının depresyondan bağımsız olduğu ve bazal adrenal sekresyonun korunmasıyla birlikte HPA eksen aktivitesinde artış olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Inder ve arkadaşları (112) ise bazal kortizol, ACTH, CRH ve arjinin-vazopressin (AVP) düzeylerinin kontrollerinkinden farksız olduğunu ve CRH'ya kör ACTH, ancak normal kortizol cevaplarının olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak alkol bağımlılarında CRH'ya pituiter cevabın azalmış olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunun da alkolün doğrudan hipofize etkisinin sonucu ya da hipotalamik-hipofizer vazopressin düzeyindeki düşmeyle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Sonuç olarak CRH yüksek ve ACTH cevabı azalmış olduğu halde kortizol düzeyinin normal kalması adrenal bezin ACTH'ya aşırı duyarlı olabileceğini düşündürür. Bu bizim önceki çalışmamızda da ileri sürdüğümüz bir hipotezdir (44) ve depresyonda da varolduğu bilinen bir bozukluktur (113).

Bizim çalışmamızda bazal kortizol düzeyi kontrollerinden farksızken ve geç yoksunluk döneminde değişmezken, DST cevabı erken dönemde anormal, geç dönemde normal idi. Erken yoksunluk döneminde hastaların bir kısmında DST'de baskılanmama sıkça bildirilen bir bulgudur (55,56). Bir çalışmada yoksunluk döneminde alkol bağımlılarının %62'sinde DST anormalliği olduğu ve yoksunluk döneminden sonra da %28 oranında devam ettiği bildirilmiştir (114). Diğer bazı çalışmalar deksametazon sonrasında kortizol salınımının baskılanmama oranını %22

(115) ve %33 (116) olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise hastalarda erken yoksunluk döneminde DST’de pozitif cevap oranı %33.33 iken geç yoksunluk döneminde %13.63 olarak bulunmuştu. Son yıllardaki bir çalışmada ise, HPA eksen aktivitesini daha iyi değerlendirdiği düşünülen deksametazon-süpresyon/CRH-stimülasyon testi birlikte yapılarak alkol yoksunluk dönemindeki HPA fonksiyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yoksunluk döneminde bazal kortizol düzeyi yüksek ve DST/CRH testine artmış kortizol ve ACTH cevabı tespit edilmiş, yoksunluk dönemi geçtikten sonra ise kortizol cevabı normalleşirken ACTH değerinin düşük kaldığı bulunmuştur. Bu artmış kortizol düzeyi, yine ACTH stimülasyonuna karşı artmış adrenal sensitivitenin göstergesi olarak yorumlanmıştır (117).

Çeşitli çalışmalarda, HPA sistem anormalliğinin sadece akut yoksunluk dönemine sınırlı olmadığı, primer veya sekonder uzamış bir HPA sistem regülasyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Bazı yazarlar DST pozitifliğinin alkol kesildikten sonra aylarca devam edebileceğini ve uzamış alkol yoksunluğunun bir göstergesi olduğunu iddia etmişlerdir (118). Endokrin stimülasyon testlerine, yoksunluk dönemi geçtikten 3 gün (55), 3 hafta (119) ve 6 hafta (110) sonra dahi kör cevabın devam ettiğini tespit eden çalışmalar vardır. Ancak çoğunlukla DST pozitifliğinin sadece yoksunluk döneminde olan (state özellik) bir bozukluk olduğu kabul edilir (56,115). Bizim çalışmamızda da DST’de kortizol cevabının erken dönemde anormal iken, geç dönemde normale dönmesi, bunun bir durum belirleyicisi olduğunu yani akut yoksunluk sendromunun düzelmesi ile düzelen bir bulgu olduğunu göstermektedir.

Erken alkol yoksunluk döneminde görülen DST’de baskılanmama durumu yoksunluk döneminde HPA eksenin normal baskılayıcı geri bildirim sisteminde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Majumdar ve arkadaşları (56) artmış kortizol düzeyi ve anormal DST cevabının, depresif semptomatolojinin düzelmesiyle birlikte yoksunluk döneminin tamamlanmasından sonra normale döndüğünü göstermişlerdir. Mizaç ve uykunun düzelmesiyle birlikte DST cevabının da düzeldiği ve DST pozitifliğinin yoksunluk dönemindeki depresyonla ilişkili olabileceği öne sürmüşlerdir. Ancak bizim çalışmamızda depresyonun varlığı dışlanmıştı. Ama hastalarda buna rağmen var olan az miktarda depresyon ve anksiyete bulgusu ile bu DST pozitifliğinin ilişkili olabileceği düşünülebilir. CRH’nın hayvan deneylerinde anksiyojenik olduğu gösterilmiştir ve ayrıca insanlarda da HPA eksen aşırı

aktivitesinin depresyonun oluşumunda işe karışan bir bozukluk olduğu, hatta belki de en önemli patofizyolojik etken olabileceğine dair ileri sürümler son yıllarda giderek artmaktadır (113,120). Dolayısıyla, alkol yoksunluğundaki anksiyete ve depresif semptomlardan bu HPA eksen hiperaktivitesi sorumlu olabilir diye düşünülebilir. Nitekim, insanlarda yoksunluk döneminde BOS CRH düzeyi artmış olarak bulunmuş, bu artmış CRH'nın NE sistemi ile etkileşiminin yoksunluktaki anksiyeteye ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (40).

Alkol yoksunluk döneminde yapılan çalışmalarda ACTH ve β -endorfinin bazal düzeylerinin düşük olarak bulunuşu (44,45), CRH'ya ACTH ve kortizol cevaplarının yetersiz oluşu (46,47), BOS CRH düzeyinin artmış olarak bulunuşu (40) alkolün HPA eksen üzerine etkisinin önemli bir kısmının hipotalamik-hipofizer düzeyde olduğunu göstermektedir. Aslında bizim çalışmamızda bazal kortizol düzeyi normalken DST cevabının anormal oluşu da, bozukluğun adrenal düzeyden ziyade hipotalamik-hipofizer düzeyde olduğunu düşündürmektedir.

Bu düzeydeki bozukluk ne olabilir? Akut alkol yoksunluk dönemindeki HPA eksen bozukluklarının bir çoğu depresyondakine benzemektedir (CRH artışı, ACTH cevabında azalma, adrenal hipersensitivite, MSS'deki glukokortikoid reseptörler (GR) direnci, DST pozitifliği). Dolayısıyla, alkol yoksunluğunda da depresyondaki gibi temel bozukluk GR direnci olabilir. Deksametazonun HPA eksen üzerine inhibitör etkisi muhtemelen hipofizdeki GR üzerinden olmaktadır (121). GR reseptör direncinden dolayı DST pozitif çıkmakta, hem de CRH salınımı sürekli hiperaktif kalmaktadır. Sonuçta da CRH yüksek olduğu için hipofizer CRH reseptörlerinin duyarlılığı azalmakta ve dolayısıyla da ACTH cevabı azalmaktadır. Fakat adrenal hipersensitivitesi olduğu için kortizol düşmüyor, belki de sürekli yüksek kalıyor olabilir. Dolayısıyla teorik olarak GR direncini düzelttiği bilinen antidepresanlar (122,120), alkolün akut yoksunluk döneminde, hatta aktif alkol kullanım süresince de HPA eksenindeki bahsettiğimiz bozuklukları düzelterek faydalı olabilirler. Depresyonda faydalı olduğu araştırma düzeyinde de olsa kanıtlanmış olan CRHR₁ antagonistlerinin (123,113) alkol yoksunluk dönemindeki anksiyeteyi azaltmaları (124,54) da bu düşüncüyü doğrulamaktadır.

II. Bazal DHEAS ve DST'ye DHEAS cevabı.

Başlıca adrenal bezlerden kaynaklanan DHEAS'nin gonadlar ve beyinde de yapıldığı bildirilmiştir. Serumdaki DHEAS düzeyleri beyindeki düzeylerinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (125). Büyük oranda adrenal bezlerden salgılandığı bilinen DHEAS'nin düzenlenmesinden sorumlu olan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Hipofizden salınan ACTH'nin adrenal bezlerden DHEA yapımını uyardığı genel olarak kabul edilse de, belirli durumlarda kortizol ve DHEA salınışı arasında bir takım farklılıklar olduğu bilinmektedir (125). Alkol yoksunluğunda DHEAS salınışının nasıl kontrol edildiği, deksametazona cevabı ve bu cevabın yoksunluk dönemi geçtikten sonra değişip değişmediği ise halen açıklığa kavuşturulamamıştır.

Akut alkol verilmesinin DHEA ve DHEAS düzeylerini çok etkilemediği, daha çok GABA'erjik oldukları bilinen allopregnanolon ve THDOC'u artırdığı bildirilmiştir (78). Ayrıca bazı yazarlar tarafından alkolün hem akut GABA'erjik etkilerinin, hem de yoksunluktaki azalmış GABA aktivitesinin bu nörosteroidler vasıtasıyla olduğu ileri sürülmektedir (78,13). Ancak, bizce kolesterolden allopregnanolon ve THDOC sentezi yolları DHEAS sentez yolu ile ilişkili olduğu için, bu yolların birindeki aktivite değişikliği diğer yolu da etkileyecektir (126). Bu nedenle alkol yoksunluğunda allopregnanolon ve THDOC gibi GABA agonist nörosteroidler azalmış bulunuyor ve yoksunluktaki anksiyete bulguları bununla ilişkilendiriliyor ise (78,13), yoksunluk döneminde DHEAS düzeyinin de değişeceği, ve bu değişimin yoksunluktaki GABA aktivitesini dolaylı olarak gösterebileceği, ya da –DHEAS GABA antagonisti özelliklere sahip olduğu için- doğrudan etkileyebilen bir etken olarak karşımıza çıkabileceği düşünülebilir.

Adinoff ve arkadaşları kısa (1. ve 3. haftalar) ve uzun süreli (3 hafta-6 ay ve 6 aydan fazla) alkol bırakma dönemlerinde bazal DHEA ve DHEAS düzeylerinin ve CRH'ya DHEA ve ACTH cevaplarının değişmemiş olduğunu, ancak CRH'nın stimüle ettiği DHEA cevabının, CRH'nın uyardığı ACTH cevabına oranla artmış olduğunu bulmuşlardır (28). Bu da alkol bağımlısı hastalarda önceden bahsettiğimiz adrenal bezin ACTH'ya aşırı duyarlı olduğu, ya da adrenalde DHEA salınımını uyaran ACTH dışı başka salgılatıcılar olabileceğini düşündürür. Bu sonuç depresyon hastalarında da olduğu bildirilen bir bulgudur (126).

Heinz ve arkadaşları da yoksunluğun dördüncü haftasında serum kortizol, DHEAS düzeylerini ve DHEAS/kortizol oranının kontrollerden farksız olduğunu ve depresyonun şiddeti ile kortizol arasında pozitif, DHEAS arasında ise negatif ilişki olduğunu bulmuşlardır. Alkolü bırakan hastalarda mizaç durumunun, düşük DHEAS/kortizol oranı ile düzenlenebileceğini söylemişlerdir (79). Bazı yazarlar DHEA ve DHEAS'nin kortizolün etkilerini antagonize ettiğini, DHEAS/kortizol oranını incelemenin tek tek bu hormonları incelemekten daha iyi bilgi verebileceğini söylemişlerdir (127).

Bizim çalışmamızda ise erken yoksunluk döneminde (1. gün) DHEAS düzeyi kontrollerden farksızken 8. ve 28. günlerde kontrollerden düşüktü. Bu bulgu yukarıdaki çalışmalarla uyumsuz gibi görünmektedir. Yoksunluğun 1. haftasından sonra DHEAS düzeyinin düşük seyretmesi muhtemelen kronik alkol kullanımı süresince de DHEAS düzeyinin düşük olduğunun göstergesi olabilir. Yoksunluğun ilk günlerinde artan kortizole antagonist olarak DHEAS de bir stres hormonu olarak artıyor olabilir ve bu dönemden sonra adrenalde DHEAS rezervi tükeniyor olabilir (28). Yine Δ DHEAS'nin yani deksametazonla baskılanmanın geç yoksunluk döneminde azalmış olması da alkolün kronik etkileriyle ilişkili olabilir.

Alkol yoksunluğunun akut döneminde DHEAS düzeyinin düşük olmayışı bulgumuz akut dönemdeki HPA eksen hiperaktivitesinin bir yansıması olduğu şeklinde açıklanabilir. Bir başka açıklama, antidepresan ve antistres özelliği olduğu iddia edilen (127) DHEAS'nin akut yoksunluk dönemindeki anksiyete, depresyon ve stres etkisini ve/veya HPA eksen hiperaktivitesinin etkilerini telafi için geçici olarak artmış olabileceği şeklinde olabilir. Yani kronik alkol kullanımı sırasında düşük olan DHEAS, yoksunluktaki kortizol artışını telafi edici olarak yükselmiş olabilir. Akut alkol yoksunluğunu stresör olarak değerlendirirsek, HPA eksen hiperaktivitesine karşı DHEAS'nin antiglukokortikoid etkilerinin devreye girdiği düşünülebilir. Çalışmamızdaki erken yoksunluk döneminde kortizol ile DHEAS arasında pozitif ilişki olması bulgusu da bu hipotezi desteklemektedir. Yani DHEAS aynen CRH, ACTH ve kortizol gibi bir stres hormonu olmasına rağmen, etkisi bunlara karşıt olabilir. Burada DHEAS düzeylerini artıran, ACTH'dan bağımsız başka bir faktörün olması da muhtemeldir. Varlığını ve salınış yerini henüz bilmediğimiz bu faktör akut yoksunluk döneminde artarak DHEAS düzeylerini artırıyor olabilir. Nitekim adrenal

androjen saliverici hormon olarak da adlandırılan böyle bir maddenin varlığı ileri sürülmüştür (128).

Alkolün anksiyolitik etkisi GABA_A reseptörleri üzerine yaptığı agonist etki ile ortaya çıkmaktadır. Alkolün başlangıçta GABA'nın etkilerini artırdığı, ancak uzun süreli ve fazla alkol kullanımının GABA reseptör sayısını azalttığı ileri sürülmektedir. Yoksunluk döneminde ise GABA reseptör azlığıyla birlikte azalmış baskılanma, tüm beyinde aşırı uyarılmaya neden olur (15). Alkolün bu GABA'erjik etkilerini, GABA agonisti olan nörosteroidleri (3 α ,5 α -THP ve 3 α ,5 α -THDOC gibi) artırmak suretiyle yaptığı, alkol yoksunluğunda ise bu GABA benzeri etki gösteren nörosteroidlerin azaldığı ve bunun yoksunluk döneminde görülen anksiyete ve depresyonla ilişkili olabileceği öne sürüldüğü için (78,13), kolesterolden nörosteroid sentezinin iki kolundan diğeri olan DHEAS sentezinin alkol yoksunluğunun ilk günlerinde, diğer yoldaki azalmanın sonucu olarak artmış olabileceği ve bu nedenle normal kontrollerinkine yakın bulunmuş olabileceği ileri sürülebilir. GABA_A reseptörünü negatif yönde modüle eden DHEAS'nin (78,13,129) etanolün anksiyolitik etkisini azalttığı görülmüştür (130). Sonuç olarak, sürekli alkol kullanımı sırasında düşük seyreden DHEAS düzeyi akut alkol yoksunluğu sırasında (sentez yolundaki GABA'erjik nörosteroid yolundan GABA antagonist DHEAS yoluna geçiş nedeniyle, ya da artmış kortizolün etkilerini telafi için) bir miktar artıyor ve normal düzeylere ulaşıyor ise, bu alkol yoksunluğundaki eksitasyon belirtilerini artırıyor olabilir, ayrıca yoksunluğun ilk günlerinde alkolün anksiyolitik etkilerini (dolayısıyla negatif pekiştirici etkilerini) azaltarak daha yüksek doz alkol alımına, dolayısıyla yoksunluğun relapsı artırıcı etkisine katkıda bulunuyor olabilir.

Önemli bir konu da DHEAS gibi adrenal androjenlerin salınışını kontrol eden faktörlerin henüz tam olarak bilinmemesidir. Alkolizmde bu kontrol mekanizmalarının nasıl bir değişim gösterdiği konusunda ise çok daha az bilgi mevcuttur. Adrenal androjenler ve kortizolün salınışını düzenleyen etmenlerin hem benzer hem de farklı olduğu bildirilmiştir (131). Akut ACTH verilmesini takiben adrenal androjenler ve kortizolün paralel bir artış gösterdiği ve ACTH'nın kortizol gibi adrenal androjenler için de başlıca modülatör olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte deksametazon adrenal androjenlerin salınışını baskıladığı halde bu baskılanma kortizolden farklıdır. Çünkü adrenal androjenler deksametazon

verilmesini takiben genellikle bazal değerlerinin %20 altına baskılanmaz. Adrenarş, puberte ve normal yaşlanma sürecindeki DHEA düzeyleri büyük oranda değişiklik gösterirken kortizol düzeylerinin nispeten çok daha az değişiklik göstermesi, adrenal androjen ve kortizol metabolizması arasındaki farklılığın delilleri olarak sunulmuştur. Bütün bunların sonucu olarak, ACTH'nın adrenal androjenler üzerinde mutlak düzenleyici olmadığı, başka düzenleyici faktörlerin de işe karıştığı düşünülmektedir (132). Cushing hastalığındaki yüksek ACTH düzeyine rağmen DHEA'nın düzeyinin normal kalması da bunun en önemli delilidir (133).

Çalışmamızda deksametazon verilmesini takiben DHEAS düzeylerindeki baskılanma düzeyi (Δ DHEAS) erken yoksunluk döneminde kontrollerinkinden anlamlı bir farklılık göstermezken geç yoksunluk döneminde hem kontrollerinkine kıyasla hem de erken yoksunluk dönemine kıyasla düşüktü. Kortizol cevabıyla kıyaslayacak olursak DST'de kortizol cevabında erken yoksunluk döneminde baskılanmama söz konusu iken DHEAS cevabında geç yoksunluk döneminde baskılanmada azalma oluyor gibi görünmektedir. Bu durum yine kortizol ve DHEA salınışını düzenleyen etkenlerin farklı oluşuyla açıklanabilir. ACTH'nın DHEA'nun kısmi bir düzenleyicisi olduğu ve deksametazonun ACTH'dan bağımsız bir mekanizmayla DHEA seviyelerini baskılıyor olabileceği ileri sürülmüştür (134). Yukarıda da ileri sürdüğümüz gibi, nereden salındığını bilmediğimiz ve ACTH'dan bağımsız başka DHEA salgılatıcılarının varlığı söz konusu olabilir. Geç yoksunluk döneminde, bekli de kronik alkol kullanımı sırasında bu salgılatıcının deksametazonla daha fazla baskılanıyor olması mümkündür. Erken yoksunluk döneminde ise deksametazon glukokortikoid reseptörlerindeki direnç nedeniyle kortizolü baskılamakta yetersiz kalırken, sözü edilen ve muhtemelen GR'lerden farklı reseptörlerle baskılanması kontrol edilen bu faktör deksametazonla baskılandığı için DHEAS düzeylerinde beklenen baskılanma gerçekleşiyor olabilir.

Agresyon düzeyi düşük ve yüksek olan hastalardaki hormonal bulgular

HPA eksen bozukluğunun bulunduğu depresif bozukluklarda limbik sistem ve hipotalamusun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Limbik sistemin agresif davranışın yönetilmesinde de önemli rolü olduğuna dair kanıtlar vardır. HPA eksenin duygudurumun kontrolü dışında, agresif davranışın yönetilmesinde de rol oynadığı bildirilmekle birlikte, agresyon regülasyonu ile ilişkili bozukluklardaki HPA eksenin

ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır (57). Bu konuda az sayıdaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Erken ergenlik çağından itibaren görülen tekrarlayan şiddet davranışlarının ve antisosyal eylemlerin, erişkinlik döneminde düşük bazal kortizol düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). Bazı yazarlar şiddet davranışı gösteren alkol bağımlılarının alkol yoksunluk dönemi boyunca, şiddet davranışı olmayanlara göre daha belirgin HPA eksen bozuklukları (daha yüksek bazal kortizol düzeyleri) gösterdiklerini bildirirken (57,49), bazı çalışmalarda ise bunun aksine saldırgan alkol bağımlılarının daha düşük kortizol düzeyine sahip oldukları bildirilmiştir (58). Öte yandan düşük ve yüksek agresyon düzeyi olan alkol bağımlılarının yoksunluk döneminde kortizol düzeyleri arasında fark olmadığını bulan çalışmalar da vardır (50). Alkol bağımlılarının çocuklarının deneysel olarak tetiklenmiş olan agresyon sırasında daha yüksek plazma kortizol düzeylerine sahip oldukları da bildirilen bir başka bulgudur (135).

Bizim çalışmamızda bazal kortizol düzeyi yoksunluk süresi boyunca hem agresyon düzeyi düşük olan hem de yüksek olan hasta grubunda değişmiyordu. Ancak her iki grup için de erken yoksunluk döneminde istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmayan hafif bir hiperkortizolemi söz konusuydu. Bu durumu anlamlı kılan asıl önemli bulgu ise şuydu: Erken yoksunluk döneminde hem agresyon düzeyi düşük olan hastalarda hem de agresyon düzeyi yüksek olanlarda DST pozitifliği oranı kontrollerden yüksekti. Ayrıca agresyon düzeyi düşük olanlarda agresyon düzeyi yüksek olanlara göre daha fazlaydı. Daha da önemlisi başlangıçta var olan bu DST anormallliği, geç yoksunluk döneminde agresyon düzeyi düşük olanlarda normale dönerken agresyon düzeyi yüksek olanlarda devam etmekteydi. Yani agresyon düzeyi düşük olan alkol bağımlıları akut yoksunluk döneminde HPA eksen hiperaktivasyonu şeklinde cevap oluştururken, “state” özellik olduğu düşünülen DST pozitifliği bu hasta grubunda da aynı özelliği göstermekteydi. Oysa ki agresyon düzeyi yüksek olan grupta hem erken hem de geç yoksunluk döneminde bu özellik devam etmekteydi. Yani agresif alkol bağımlılarında HPA eksen bozukluğu yoksunluğa özgü olmaktan ziyade kalıcı bir özellik gibi görünmekteydi. Bu durumun ya kronik alkol kullanımının agresyona aşırı eğilimle birlikteliği ile, ya da -akla daha yatkın olanı- bu hastalarda kortizolün baskılanmamasının alkolizme yatkınlık oluşturan bir “trait” özellik olabileceği ile açıklanabilir. Ya da agresif alkol bağımlıları daha uzun süredir ve daha fazla alkol almış oldukları için, alkolün bunlarda oluşturduğu HPA eksen bozukluğu daha

şiddetli oluyor ve daha uzun sürüyor olabilir. Ya da ikisinin altında yatan ortak bir mekanizma, örneğin hem HPA eksenin bir modulatörü olan, hem de agresyonla ilişkili olan serotonin sistemindeki bir bozukluk iki durumun bir arada görülmesine neden oluyor olabilir.

Agresif kişilerde agresif olmayanlara göre daha yüksek oranda antisosyal kişilik, alkolizm ve seks hormon yüksekliği olduğu bildirilmiştir (136,137). Agresif davranış ile seks hormon düzeylerinin ilişkisi ve agresyon eğilimi yüksek bireylerde yüksek testosteron düzeyi bildirilmiştir (138,100). Bergman ve Brismar (58), suicidal davranışı da kendine yönelik bir şiddet davranışı değerlendirerek başkalarına ve kendine yönelik şiddet davranışı olan alkol bağımlılarını incelemişlerdir. Tekrarlayan şiddet davranışı olanlarda, olmayan gruba göre testosteron düzeyini yüksek, kortizol düzeyini düşük bulmuşlardır. DHEAS ise tekrarlayan suicidal girişimleri olan grupta diğerlerinden düşük bulunmuştur. Yine, testosteronun agresyonu artırıcı etkisini, serotonin sistemini etkilemek suretiyle olabileceği de ileri sürülmektedir (100).

Bizim çalışmamızda ise agresyon düzeyi yüksek olan grupta geç yoksunluk döneminde bazal testosteron düzeyi hem kontrollerinkinde hem de agresyon düzeyi düşük olanlarınkinden yüksekti. Bu bulgu genel olarak bildirilen agresyon ile testosteron yüksekliği ilişkisiyle uyumlu gibi görünmektedir. Ancak erken dönemde bu farklılığın neden görülmediği tartışma konusudur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızdaki hastalar yoksunluk dönemi boyunca diazepam tedavisi aldılar. Benzodiazepinler steroidleri etkiliyor ise özellikle geç yoksunluk bulgularımız doğru olmayabilir. Ayrıca, toplamda hasta sayımız az olmamakla birlikte agresyon düzeyine göre hastaları gruplara ayırdığımızda her bir gruptaki hasta sayımızın azalması nedeniyle hesaplamalarımızda tip II istatistiksel hata olmuş olabilir.

Sonuç:

Alkolün akut yoksunluğunda bulduğumuz HPA eksen bozukluklarının genel olarak depresyondakilere benzemekte olduğunu gördük: DST pozitifliği, göreceli DHEAS yüksekliği gibi. Geç dönemde ise kortizolün baskılanmaması düzelirken DHEAS’de salınım azlığı şeklindeki anormalliğin ortaya çıktığı bulundu. Dolayısıyla, HPA

eksenin kortizölü kontrol eden mekanizmaları daha çok erken yoksunluğa sınırlı iken, DHEAS salınımındaki bozukluk daha uzun sürüyor, ya da önceden de var olan bir bozukluk (yani trait özellik) gibi görünmektedir. Ayrıca alkol bağımlılarında yoksunluk döneminde görülen HPA eksen bozuklukları, daha agresif olan grupta daha uzun sürüyor, ya da yine sürekli var olan bir özellik gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları (10. basım). Feryal Matbaası, Ankara 2004.
2. 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. 1168-1188.
3. 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.
4. 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.
5. Coşkunol H, Ersoy MA. Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar. Ed. Hancı İH. Adli Psikiyatri. Medyay, İzmir 1997.
6. Özel MA, Güleç C. Kronik alkol epidemiyolojisi üzerine bir araştırma. 23. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı, İstanbul 1987, ss. 179-183.
7. Ceylan ME, Göka E. Araştırma Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 2. Cilt Alkol Kullanım Bozuklukları, Yaşlılık Psikiyatrisi, Demans (1. Baskı). 1998 İstanbul.
8. Bates ME, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: Implications for treatment. Exp Clin Psychopharm 2002;10(3):193-212.
9. Parsons OA. Alcohol abuse and alcoholism. In: Nixon SJ (ed), Neuropsychology for Clinical Practise. American Psychological Press, Washington DC 1996, pp. 175-201.
10. Petrakis LL, Gonzalez G, Rosenheck R, Krystal JH. Comorbidity of alcoholism and psychiatric disorders. Alcohol Res Health 2002;26:81-89.

11. Oscar-Berman M. Neuropsychological vulnerabilities in chronic alcoholism. In: Noronha A, Eckardt MJ, Warren K (eds), Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio, National Research and Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) Research Monograph No. 34. Bethesda MD: NIAAA 2000, pp. 437-471.
12. Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: Recent advances and challenges. *J Neurosci* 2002;22:3332-3337.
13. Khisti RT, Penland SN, VanDoren MJ, Grobin AC, Morrow AL. GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:87-95.
14. Oscar-Berman M, Shagrin B, Evert DL, Epstein C. Impairments of brain and behavior, the neurological effects of alcohol. *Alcohol Health Res World* 1997;21(1):65-75.
15. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the brain: An Overview. *Alcohol Res Health* 2003;27(2):125-133.
16. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:232-243.
17. Nutt D. Alcohol and the brain. *Br J Psychiatry* 1999;175:114-119.
18. Valenzuela CF. Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health Res World* 1997;21(2):144-148.
19. Bisaga A, Popik P. In search of a new pharmacological treatment for drug and alcohol addiction: N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Drug Alcohol Depend* 2000;59:1-15.
20. Crews FT. Neurotoxicity of alcohol: Excitotoxicity, oxidative stress, neurotrophic factors, apoptosis, and cell adhesion molecules. In: Noronha A, Eckardt MJ, Warren K (eds), Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio, National Research and Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) Research Monograph No. 34. Bethesda MD: NIAAA 2000, pp. 189-206.
21. 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(3):231-240.

22. Khisti RT, VonDoren MJ, Matthews DB, Morrow AL. Ethanol-induced elevation of 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one does not modulate motor incoordination in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(8):1249-1256.
23. Morrow AL, Janis GC, VanDoren MJ, et al. Neurosteroids mediate pharmacological effects of ethanol: A new mechanism of ethanol action? *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1933-1940.
24. Tokunaga S, McDaniel JR, Morrow AL, Matthews DB. Effect of acute ethanol administration and acute allopregnanolone administration on spontaneous hippocampal pyramidal cell neural activity. *Brain Res* 2003;967:273-280.
25. Zimmerberg B, Brown RC. Prenatal experience and postnatal stress modulate the adult neurosteroid and catecholaminergic stress responses. *Int J Dev Neurosci* 1998;16:217-228.
26. Wolkowitz OM, Reus M, Keebler A et al. Double blind treatment of major depression with dihydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999;156:646-649.
27. Romeo E, Brancati A, De Lorenzo A, et al. Marked decrease of plasma neuroactive steroids during alcohol withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 1996;19(4):366-369.
28. Adinoff B, Kiser JMC, Martin PR, Linnoila M. Response of dehydroepiandrosterone to corticotropin-releasing hormone stimulation in alcohol-dependent subjects. *Biol Psychiatry* 1996;40:1305-1307.
29. Finn DA, Gallaher EJ, Crabbe JC. Differential change in neuroactive steroid sensitivity during ethanol withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292(1):394-405.
30. Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: Recent advances and challenges. *J Neurosci* 2002;22:3332-3337.
31. Stewart SH. Alcohol abuse in individuals exposed to trauma: a critical review. *Psychol Bull* 1996;120:83-112.
32. Eşel E. Alkol ve hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001;4:94-101.
33. Le AD, Harding S, Juzysch W, Watchus J, Shalev U, Shaham Y. The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse to alcohol-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;150(3):317-324.

34. Brady KT, Sonne SC. The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. *Alcohol Res Health* 1999;23:263-271.
35. Wand GS, Mangold D, El Deiry S, McCaul ME, Hoover D. Family history of alcoholism and hypothalamic opioidergic activity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1114-1119.
36. Oswald LM, Wand GS. Opioids and alcoholism. *Physiol Behav* 2004;81:339-358.
37. 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.
38. Zhou Y, Franck J, Spangler R, Maggos CE, Ho A, Kreek MJ. Reduced hypothalamic POMC and anterior pituitary CRF1 receptor mRNA levels after acute, but not chronic, daily “binge” intragastric alcohol administration. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1575-1582.
39. 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;229:127-131.
40. Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001;53:209-243.
41. Spencer RL, Hutchison KE. Alcohol, aging, and the stress response. *Alcohol Res Health* 1999;23:272-283.
42. Wand GS, Dobs AS. Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1290-1295.
43. 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;24:1836-1849.
44. 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;36:572-576.

45. Marchesi C, Chiodera P, Ampollini P, Volpi R, Coiro V. Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in abstinent alcoholics. *Psychiatry Res* 1997;72:187-194.
46. 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;21:1195-1198.
47. 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;21:1285-1293.
48. Heinz A, Rommelspacher H, Graf K, 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.
49. Eşel E, Gönül AS, Sofuoğlu S, Keleştimur F, Karaaslan F, Oğuzkaya N, Aslan S. Cortisol in alcoholics with high aggression tendency: a preliminary report. 3rd European Symposium on Drug Addiction & AIDS, 1995 October 23-26; Istanbul.
50. Eşel E, Turan MT, Kula M, Sofuoğlu S, Aslan SS, Yabanoğlu İ. Erken ve geç alkol kesilme dönemlerinde kortizol düzeyleri: saldırganlıkla ilişkili mi? *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 2001;9:199-204.
51. 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.
52. 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;158:374-381.
53. Valdez GR, Zorrilla EP, Roberts AJ, Koob GF. Antagonism of corticotropin-releasing factor attenuates the enhanced responsiveness to stress observed during protracted ethanol abstinence. *Alcohol* 2003;29:55-60.
54. Eşel E. Alkol yoksunluğunun nörobiyolojisi: Ödül ve strese cevap sistemlerindeki değişiklikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005;15:31-44.

55. 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;21:263-275.
56. 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;21:231-235.
57. Buydens-Branchey L, Branchey MH. Cortisol in alcoholics with a disordered aggression control. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:45-54.
58. Bergman B, Brismar B. Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:311-316.
59. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:925-935.
60. Sala M, Perez J, Soloff P, et al. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:393-405.
61. Beresford T, Arciniegas D, Rojas D, et al. Hippocampal to pituitary volume ratio: a specific measure of reciprocal neuroendocrine alterations in alcohol dependence. *J Stud Alcohol* 1999;60:586-588.
62. Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:356-363.
63. Errico AL, King AC, Lovallo WR, Parsons OA. Cortisol dysregulation and cognitive impairment in abstinent male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1198-1204.
64. Eşel E. Alkol bağımlılığına yatkınlığın biyolojik belirleyicileri. *Turk Psikiyatri Derg* 2003;14:60-71.
65. Wand GS, Mangold D, Ali M, Giggey P. Adrenocortical responses and family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1185-1190.
66. Zimmerman 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.
67. Valdez GR, Roberts AJ, Chan K, et al. Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence:

68. Koenig HN, Olive MF. The glucocorticoid receptor antagonist mifepristone reduces ethanol intake in rats under limited access conditions. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:999-1003.
69. Fahlke C, Eriksson CJ. Effect of adrenalectomy and exposure to corticosterone on alcohol intake in alcohol-preferring and alcohol-avoiding rat lines. *Alcohol Alcohol* 2000;35(2):139-144.
70. Funk D, Li Z, Shaham Y, Le AD. Effect of blockade of corticotropin-releasing factor receptors in the median raphe nucleus on stress-induced c-fos mRNA in the rat brain. *Neuroscience* 2003;122:1-4.
71. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992;6:2311-2322.
72. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:963-987.
73. Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 1996;17:402-439.
74. Biggio G, Follesa P, Sanna E, Purdy RH, Concas A. GABAA-receptor plasticity during long-term exposure to and withdrawal from progesterone. *Int Rev Neurobiol* 2001;46:207-241.
75. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:38-49.
76. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669-679.
77. Finn DA, Ford MM, Wiren KM et al. The role of pregnane neurosteroids in ethanol withdrawal: behavioral genetic approaches. *Pharmacol Ther* 2004;101:91-112.
78. Morrow AL, VanDoren MJ, Penland SN et al. The role of GABAergic neuroactive steroids in ethanol action, tolerance and dependence. *Brain Res Rev* 2001;37:98-109.
79. Heinz A, Weingartner H, George D et al. Severity of depression in abstinent alcoholics is associated with monoamine metabolites and dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations. *Psychiatry Res* 1999;89:97-106.

80. Dougherty DM, Cherek DR, Bennett RH. The effects of alcohol on the aggressive responding of women. *J Stud Alcohol* 1996;57:178-186.
81. Lipsey MW, Wilson DB, Cohen MA, Derzon JH. Is there a causal relationship between alcohol use and violence? A synthesis of evidence. *Recent Dev Alcohol* 1997;13:245-282.
82. Moeller FG, Dougherty DM, Lane SD, Steinberg JL, Cherek DR. Antisocial personality disorder and alcohol-induced aggression. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1898-1902.
83. Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A, Taylor PJ, Silva PA. Mental disorders and violence in a total birth cohort: Results from the Dunedin Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:979-986.
84. Welte JW, Wieczorek WF. Alcohol, intelligence and violent crime in young males. *J Psychiatric Res* 1998;10:309-319.
85. Leonard KE, Quigley BM. Drinking and marital aggression in newlyweds: An event-based analysis of drinking and the occurrence of husband marital aggression. *J Stud Alcohol* 1999;60:537-545.
86. Dougherty DM, Moeller FG, Bjork JM, Marsh DM. Plasma L-tryptophan depletion and aggression. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:57-65.
87. Hoaken PN, Pihl RO. The effects of alcohol intoxication on aggressive responses in men and women. *Alcohol Alcohol* 2000;35:471-477.
88. Miczek KA, Weerts EM, Debold JF. Alcohol, benzodiazepine-GABA_A receptor complex and aggression: Ethological analysis of individual differences in rodents and primates. *J Stud Alcohol* 1993;Suppl.11:170-179.
89. Pihl RO, Peterson JB, Lau MA. A biosocial model of the alcohol-aggression relationship. *J Stud Alcohol* 1993;Suppl.11:128-139.
90. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABA_A receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav* 2003;44:242-257.
91. Delini-Stula A, Vassout A. Modulatory effects of baclofen muscimol and GABA on interspecific aggressive behavior in the rat. *Neuropharmacology* 1978;17:1063-1066.

92. Cheu JW, Siegal A. GABA receptor mediated suppression of defensive rage behavior elicited from the medial hypothalamus of the cat: role of the lateral hypothalamus. *Brain Res* 1998;783:293-304.
93. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987;236:410-416.
94. Cloninger CR. Anxiety and theories of emotion. In: Noyes RJ, Roth M, Burrows GD (eds), *Handbook of Anxiety: Volume 2. Classification, Etiological Factors and Associated Disturbances*. Elsevier Science Publishers, New York 1988, pp.1-29.
95. Javors M, Tiouririne M, Prihoda T. Platelet serotonin uptake is higher in early-onset than in late-onset alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2000;35:390-393.
96. Higley JD, Mehlman PT, Higley SB, et al. Excessive mortality in young free-ranging male nonhuman primates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:537-543.
97. Higley JD, Mehlman PT, Poland RE, et al. CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biol Psychiatry* 1996;40:1067-1082.
98. Virkkunen M, Goldman D, Nielsen DA, Linnoila M. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *J Psychiatry Neurosci* 1995;20:271-275.
99. Esel E, Kose K, Turan MT, et al. Monoamine oxidase-B activity in alcohol withdrawal of smokers: Is there any relationship with aggressiveness? *Alcohol Alcohol* 2002;37(3):272-276.
100. George DT, Umhau JC, Phillips MJ, et al. Serotonin, testosterone and alcohol in the etiology of domestic violence. *Psychiatry Res* 2001;104:27-37.
101. McBurnett K, Lahey BB, Rathouz PJ, Loeber R. Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:38-43.
102. Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S, Saygılı R. Michigan Alkolizm Tarama Testinin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi* 1995;34(1-2):15-18.
103. 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(5):291-295.

104. Can S. Aggression Questionnaire adlı ölçeğin Türk Populasyonunda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri, İstanbul 2002. Uzmanlık Tezi.
105. Brown GL, Ballenger JC, Minichiello MD, Goodwin FK. Human aggression and its relationship to CSF 5-HIAA, MHPG and HVA. In: Sandler M (ed) Psychopharmacology of Aggression. Raven Press, New York 1981, pp131-147.
106. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. Am J Psychiatry 1979;134:282-289.
107. Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. Br J Psychiatry 1982;140:292-304.
108. Ogilvie K, Lee S, Weiss B, et al. Mechanism mediating the influence of alcohol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to immune and nonimmune signals. Alcohol Clin Exp Res 1998;22(Suppl 5):243-247.
109. Adinoff B, Risher-Flowers D, De Jong, et al. Disturbances of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning during ethanol withdrawal in six men. Am J Psychiatry 1991;148:1023-1025.
110. Von Bardeleben U, Heuser I, Holsboer F. Human CRH stimulation response during acute withdrawal and after medium-term abstinence from alcohol abuse. Psychoneuroendocrinology 1989;14:441-449.
111. Iranmanesh A, Veldhuis JD, Johnson ML, et al. 24-hour pulsatile and circadian patterns of cortisol secretion in alcoholic men. J Androl 1989;10:54-63.
112. Inder WJ, Joyce PR, Ellis MJ, et al. The effects of alcoholism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: interaction with endogenous opioid peptides. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:283-290.
113. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002;4:35-50.
114. Abou-Saleh MT, Merry J, Coppen A. Dexamethasone suppression test in alcoholism. Acta Psychiatr Scand 1984;69:112-116.
115. Del Porto JA, Monteiro MG, Laranjeira RR, et al. Reversal of abnormal dexamethasone suppression test in alcoholics abstinent for four weeks. Biol Psychiatry 1985;20:1156-1160.

116. Swartz CM, Dunner FJ. Dexamethasone suppression testing of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1309-1312.
117. Hundt W, Zimmermann U, Pöttig M, Spring K, Holsboer F. The combined dexamethasone-suppression/CRH-stimulation test in alcoholics during and after acute withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(5):687-691.
118. Wilkins JN, Gorelick DA, Nademanee K, Taylor A, Herzberg DS. Hypothalamic-pituitary function during alcohol exposure and withdrawal and cocaine exposure. *Recent Dev Alcohol* 1992;10:57-71.
119. Adinoff B, Martin PR, Bone GHA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and cerebrospinal fluid corticotropin releasing hormone and corticotropin levels in alcoholics after recent and long-term abstinence. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:325-330.
120. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(3):189-201.
121. De Kloet ER, Wallach G, McEwen BS. Differences in corticosterone and dexamethasone binding to brain and pituitary. *Endocrinology* 1975;96:598-609.
122. Yau JLW, Noble J, Chapman KE, Seckl JR. Differential regulation of variant glucocorticoid receptor mRNAs in the rat hippocampus by the antidepressant fluoxetine. *Mol Brain Res* 2004;129:189-192.
123. Keck ME, Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 2001;22:835-844.
124. Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, et al. Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor. *Nat Genet* 1998;19(2):162-166.
125. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Rev* 1999;30:264-288.
126. Esel E, Kartalci S, Kula M, Ozsoy S, Sofuoglu S. Neurosteroids and cognitive functions in depressed women. 8th World Congress of Biological Psychiatry, 28 June-3 July 2005, Vienna, Austria.

127. Wolkowitz OM, Reus M, Roberts E, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1997;41:311-318.
128. Romeo E, Ströhle A, Spalletta G, et al. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155:910-913.
129. Mehta AK, Yicku MK. Unsulfated and sulfated neurosteroids differentially modulate the binding characteristics of various radioligands of GABA_A receptors following chronic ethanol administration. *Neuropharmacology* 2001;40:668-675.
130. Hirani K, Sharma AN, Jain NS, Ugale RR, Chopde CT. Evaluation of GABAergic neuroactive steroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnane-20-one as a neurobiological substrate for the anti-anxiety effect of ethanol in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;(baskıda).
131. Rosenfeld RS, Hellman L, Roffwarg H, Weitzman ED, Fukushima DK, Gallagher TF. Dehydroepiandrosterone is secreted episodically and synchronously with cortisol by normal man. *J Clin Endocrinol* 1971;33:87-92.
132. Parker LN, Odell WD. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev* 1980;1:392-410.
133. Hauffa BP, Kaplan SL, Grumbach MM. Dissociation between plasma adrenal androgens and cortisol in Cushing's disease and ectopic ACTH-producing tumor: relation to adrenarche. *Lancet* 1984;1:1373-1375.
134. Osran H, Reist C, Chen CC, Lifrak ET, Chicz-DeMet A, Parker LN. Adrenal androgens and cortisol in major depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:806-809.
135. Gerra G, Zaimovic A, Sartori R, et al. Experimentally induced aggressiveness in adult children of alcoholics (ACOs): preliminary behavioral and neuroendocrine findings. *J Stud Alcohol* 1999;60:776-783.
136. Pollock VE, Briere J, Schneider L, Knop J, Madnick SA, Goodwin DW. Childhood antecedents of antisocial behavior: Parental alcoholism and physical abusiveness. *Am J Psychiatry* 1990;147:1290-1293.
137. Archer J. The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol* 1991;82:1-28.
138. Dabbs JM, Frady RL, Carr TS, Besch NF. Saliva testosterone and criminal violence in young adult prison inmates. *Psychom Med* 1987;49:174-182.

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 alkölün 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) alkölün 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 sürdürölür (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. İsteddiğinizde 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 **Zaman:**.....:.....
G A Y (24 saatlik zaman/ Gece
Yarısı=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 anksiyöz veya anksiyete anlaşılr 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- Durkee Saldırganlık Ölçeği

Puan: 0 1 2 3 4

	KARAKTERİNİZE EN UYGUN OLAN YANITI (X) ŞEKLİNDE İŞARETLEYİNİZ.	Hiç uygun Değil	Çok az uygun	Biraz uygun	Çok uygun	Tam Uygun
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 çıldırabilirim					
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 olmadıgımda 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.

Brown-Goodwin Agresyonun Hayat Hikayesini Değerlendirme Anketi

1. Askerde disiplin problemi
 - Yoksa : 0
 - Bir kez ise : 1
 - İki kez veya birkaç kez ise : 2
 - Üç kez veya daha çoksa : 3
 - Dört veya daha çok olay varsa : 4
2. İşte disiplin problemi
 - Yoksa : 0
 - Bir kez ise : 1
 - İki kez veya birkaç kez ise : 2
 - Üç kez veya daha çoksa : 3
 - Dört veya daha çok olay varsa : 4
3. Başkalarına saldırı (asker veya polise saldırı, eşini dövme vs.)
 - Yoksa : 0
 - Bir kez ise : 1
 - İki kez veya birkaç kez ise : 2
 - Üç kez veya daha çoksa : 3
 - Dört veya daha çok olay varsa : 4
4. Eşyaya zarar verme
 - Yoksa : 0
 - Bir kez ise : 1
 - İki kez veya birkaç kez ise : 2
 - Üç kez veya daha çoksa : 3
 - Dört veya daha çok olay varsa : 4
5. Saldırgan davranıştan tutuklanma
 - Yoksa : 0
 - Bir kez ise : 1
 - İki kez veya birkaç kez ise : 2
 - Üç kez veya daha çoksa : 3
 - Dört veya daha çok olay varsa : 4
6. Diğer suçlardan tutuklanma
 - Yoksa : 0
 - Bir kez ise : 1
 - İki kez veya birkaç kez ise : 2
 - Üç kez veya daha çoksa : 3
 - Dört veya daha çok olay varsa : 4
7. Tutuklanmayla sonuçlanmayan diğer suçlar
 - Yoksa : 0
 - Bir kez ise : 1
 - İki kez veya birkaç kez ise : 2
 - Üç kez veya daha çoksa : 3
 - Dört veya daha çok olay varsa : 4

Ek 7.

Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS)

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüznün ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır).

Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- ☐ 0 Kederli değil
- ☐ 1
- ☐ 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansısın veya yansımasın, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir.

Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- ☐ 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Yaygın keder ve hüznün. Duygu durumu yinede dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- ☐ 5
- ☐ 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERGİNLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik.

Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- ☐ 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır
- ☐ 3
- ☐ 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- ☐ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.
- ☐ 1

- ☐ 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- ☐ 3
- ☐ 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
- ☐ 5
- ☐ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktadır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması.

Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- ☐ 0 Normal ya da artmış iştah.
- ☐ 1
- ☐ 2 İştah biraz azalmıştır.
- ☐ 3
- ☐ 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- ☐ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- ☐ 3
- ☐ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- ☐ 5
- ☐ 6 Büyük güçlüklerle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- ☐ 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- ☐ 3
- ☐ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması.

Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- ☐ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- ☐ 1
- ☐ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.

- ☐ 3
- ☐ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- ☐ 5
- ☐ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duygulan, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- ☐ 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- ☐ 3
- ☐ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma.

İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

- ☐ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.
- ☐ 1
- ☐ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.
- ☐ 3
- ☐ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri siktir ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

Toplam puan:

**TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Saliha Demirel Özsoy'a ait "Erken ve Geç Alkol Yoksunluğunda HPA Eksen Aktivitesi, Nörosteroidler ve Bunların Agresyon Eğilimi ile İlişkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan: Prof Dr. Mustafa BAŞTÜRK

İmza

Üye: Prof Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

İmza

Üye: Prof Dr. Fehim ARMAN

İmza

Üye: Doç Dr. Ertuğrul EŞEL

İmza

Üye: Doç Dr. Tayfun TURAN

İmza