



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ALKOL BAĞIMLILARINDA PSİKOLOJİK VE FİZİKSEL
STRESE HORMONAL CEVAPLAR VE BUNLARIN
SALDIRGANLIKLA İLİŞKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. TURNA BENGÜ COŞKUN

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. Dr. ERTUĞRUL EŞEL

KAYSERİ-2009



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ALKOL BAĞIMLILARINDA PSİKOLOJİK VE FİZİKSEL
STRESE HORMONAL CEVAPLAR VE BUNLARIN
SALDIRGANLIKLA İLİŞKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. TURNA BENGÜ COŞKUN

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. Dr. ERTUĞRUL EŞEL

KAYSERİ-2009

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
DENEKLER VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR	29
TARTIŞMA.....	42
KAYNAKLAR	57
EKLER	74
TEZ ONAY SAYFASI	92

TEŞEKKÜR

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

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

KISALTMALAR

3 α , 5 α TH DOC	: 3 α , 5 α Tetrahidrodeoksikortikosteron
3 α ,5 α -THP	: 3 α ,5 α -Tetrahidroprogesteron (Allopregnanolon)
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin ya da Serotonin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMPA	: α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolepropionik Asit
AST	: Aspartat aminotransferaz
AVP	: Arginin-Vazopressin
BDSÖ	: Buss-Durkee Saldırganlık Ölçeği
BG	: Brown-Goodwin Saldırganlığın Hayat Hikayesini Değerlendirme Anketi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CIWA-A	: Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği
Cl ⁻	: Klor İyonu
CRF	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DA	: Dopamin
DAÖ	: Durumluluk Anksiyete Ölçeği
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DLPC	: Dorsal lateral prefrontal korteks
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DOC	: Deoksikortikosteron
DSM-IV	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Dördüncü Baskı
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
EAA	: Eğri altında kalan alan
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
HPT	: Hipotalamus-hipofiz-tiroid
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
ICD-10	: Hastalık Sınıflandırması Versiyon 10
IRMA	: İmmunoradyometrik assay
I.V.	: İntravenöz
LTP	: Uzun süreli potansiyasyon
MADRS	: Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçüm Skalası
MATT	: Michigan Alkolizm Tarama Testi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NA	: Noradrenalin

NMDA	: N-Metil D-Aspartat
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
PIF	: Prolaktini inhibe edici faktör
PRP	: Prolaktin salgılatıcı peptid
PREG	: Pregnenolon
PROG	: Progesteron
RIA	: Radyoimmuno Assay
SAÖ	: Süreklilik Anksiyete Ölçeği
SBT	: Soğuk basınç testi
STAI	: State-Trait Anxiety Index
T4	: Tiroksin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroidi uyarıcı hormon
TSSB	: Travma sonrası stres bozukluğu
TSST	: Trier Sosyal Stres Testi
VTA	: Ventral tegmental alan
YBOCS-hd	: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for Heavy Drinking

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Nörotransmitterler ve etanolle ilişkileri	13
Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	29
Tablo 3: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.....	30
Tablo 4: Hasta grubunun 8. gün SBT'ye hormonal cevapları	31
Tablo 5: Kontrol grubunun 8. gün SBT'ye hormonal cevapları.....	31
Tablo 6: 8. gün SBT sonrası hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri.....	32
Tablo 7: Eş değişkenler göz önüne alındığında 8. gün SBT sonrası hormonal değerler	33
Tablo 8: Hasta grubunun TSST'ye hormonal cevapları	33
Tablo 9: Kontrol grubunun TSST'ye hormonal cevapları.....	34
Tablo 10: TSST sonrası hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri	35
Tablo 11: Eş değişkenler göz önüne alındığında TSST sonrası hormonal değerler	35
Tablo 12: Hasta grubunun 30. gün SBT'ye hormonal cevapları	36
Tablo 13: 30. gün SBT sonrası hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri	37
Tablo 14: Eş değişkenler göz önüne alındığında 30. gün SBT sonrası hormonal değerler ..	38

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Nörosteroidlerin sentezi.....	19
Şekil 2: Alkolizm ve nöroaktif steroidlerin ilişkisi	22
Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarının 8. gün SBT'ye hormonal cevapları	31
Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarının TSST'ye hormonal cevapları	34
Şekil 5: Hasta grubunun 30. gün SBT'ye hormonal cevapları.....	36

ÖZET

Amaç: Alkol yoksunluk döneminde bazal kortizol düzeyinde artma, ACTH düzeyinde azalma ve standardize edilmiş laboratuvar ortamında yapılan stres testlerine azalmış kortizol ve ACTH cevapları gibi strese cevap sistemi değişikliklerinin olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklerin bir kısmının saldırganlık düzeyiyle de ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. 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 muhtelif HPA eksen değişikliklerini, bu değişikliklerin agresyonla ilişkisinin olup olmadığını, varsa bu değişikliklerin akut alkol yoksunluk dönemine sınırlı “state”, ya da uzun dönemde devam eden “trait” özellikler olup olmadıklarını araştırmaktır.

Denekler ve Yöntem: Depresyonu olmayan alkol bağımlısı erkek hastalar (n=26) ve kontrol grubu olarak da sağlıklı erkekler (n=20) anlık ve yaşam boyu agresyonu ölçen nöropsikolojik testlerle değerlendirildi. Ayrıca hastalarda yoksunluğun akut ve geç dönemlerinde toplam üç kez, kontrollerde ise bir kez olmak üzere bazal kortizol, ACTH, DHEAS ve prolaktin düzeyleri ölçüldü. Ayrıca akut ve geç yoksunluk dönemlerinde fiziksel strese hormonal cevaplar ile sadece geç yoksunluk döneminde olmak üzere bir kez psikolojik stres testine hormonal cevaplar araştırıldı. Fiziksel stres testi olarak “Soğuk Basınç Testi” (SBT), psikolojik stres testi olarak da “Trier Sosyal Stres Testi” (TSST) kullanıldı. Kontrol grubunda ise tüm ölçümler bir kez yapıldı.

Bulgular: Hastaların akut yoksunluk döneminde kontrol grubuna göre bazal kortizol düzeyleri normalken, fiziksel strese kortizol cevapları yetersizdi ve bu durum geç yoksunlukta ortadan kalkıyordu. Geç yoksunluk dönemindeki psikolojik strese ise ACTH ve kortizol cevapları azalmıştı. Hastalarda akut yoksunluk döneminde yüksek olan bazal prolaktin geç yoksunluk döneminde normale dönüyordu. Gerek akut ve geç yoksunlukta yapılan fiziksel stres testine, gerekse geç yoksunlukta psikolojik stres testine prolaktin cevapları kontrollere göre yüksek bulundu. Bazal DHEAS düzeyleri akut yoksunluk döneminde düşükken geç yoksunlukta normale dönüyordu ve hasta grubunun yapılan tüm stres testlerine DHEAS cevapları yetersizdi. Uyguladığımız alkolizm şiddetini değerlendiren Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) ölçeğine göre alkolizm şiddeti arttıkça psikolojik strese kortizol cevabı

düşmekte idi. Alkolizmin şiddeti ile yaşam boyu saldırganlık düzeyleri, saldırganlık düzeyi ile de alkol içme isteği pozitif ilişkiliydi.

Sonuç: Alkol bağımlısı olan hastalarda yoksunluk döneminde fiziksel strese kortizol ve DHEAS cevaplarının, psikolojik strese ise kortizol, ACTH ve DHEAS cevaplarının yetersizliği gibi HPA eksen anormalliklerinin olduğu bulundu. Fiziksel strese kortizol cevabı alkol yoksunluğunun geç dönemine doğru düzelirken, DHEAS ile ilişkili bozukluğun değişmediği görülmüştür. Yoksunluğun akut ve geç dönemlerinde strese prolaktin cevabının artmış olduğu, alkolizm şiddeti fazla olan alkol bağımlılarında psikolojik strese kortizol cevabının daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu strese cevap veren sistemlerdeki bozuklukların uzun süre alkol kullanımına bağlı bozukluklar mı, yoksa en azından bir kısmının bu kişilerde önceden bulunan ve alkol bağımlılığının gelişmesine yatkınlık etkeni olabilecek bozukluklar mı olduğu konusu ise belli değildir.

Anahtar kelimeler: Alkol yoksunluğu, HPA eksen, nörosteroidler, Saldırganlık, Soğuk Basınç Testi, Trier Sosyal Stres Testi.

HORMONAL RESPONSES TO PSYCHOLOGICAL AND PHYSICAL STRESS IN ALCOHOLIC PATIENTS: IN RELATION TO AGGRESSIVITY

ABSTRACT

Aim: During alcohol withdrawal period, it is known that there are alterations in stress response system such as increased basal cortisol levels, reduced ACTH levels, blunted ACTH and cortisol responses to stress tests conducted in standardized laboratory settings in the alcohol dependent patients. It is suggested that some of these alterations are related to aggressivity levels of the patients. 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 in the Hypothalamic Pituitary Adrenal 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, ACTH, DHEAS and prolactine serum levels were measured three times during the early and late withdrawal periods in the patients and once in controls. In addition, hormonal responses to physical stress during the early and late withdrawal periods and hormonal responses to psychological stress during late withdrawal period were measured in the patients. The Cold Pressor Test (CPT) and the Trier Social Stress Test (TSST) were used in order to evaluate responses to physical and psychological stresses, respectively. In the controls, responses to stress tests were measured once.

Results: While basal cortisol levels of the patients were normal in early withdrawal period compared to the controls, cortisol response to physical stress was blunted and this abnormality was normalized in the late withdrawal period. ACTH and cortisol responses to psychological stress were decreased in the late withdrawal period. High levels of basal prolactine during the early withdrawal period were normalized in the

late withdrawal period. Prolactine responses to both physical stress during the early and late withdrawal periods and psychological stress during the late withdrawal were higher in the patients compared to the controls. DHEAS responses to all stress tests were blunted in the patients, while decreased basal DHEAS levels during the early withdrawal period became normal during the late withdrawal period. According to the Michigan Alcohol Screening Test (MAST) applied to evaluate severity of alcoholism, cortisol responses to psychological stress were getting lower as the severity of alcoholism was getting higher. There were positive relationships between the lifelong levels of aggression and the alcoholism severity, and between the aggression levels and the severity of alcohol craving.

Conclusion: It was found that there were some abnormalities in the HPA axis such as blunted cortisol and DHEAS responses to physical stress, and inadequate cortisol, ACTH and DHEAS responses to psychological stress during the withdrawal period in patients with alcohol dependence. While the abnormality related to cortisol was normalized towards late withdrawal, abnormality in DHEAS level appeared to be continuing. It was found that prolactine responses to stress during the early and late withdrawal periods were increased and that cortisol responses to psychological stress were lower in alcohol dependent patients with higher severity of alcoholism. It is not clear whether these abnormalities in the stress system result from chronic alcohol consumption or, at least some of them precede as vulnerability factor in these individuals.

Key words: Aggression, alcohol withdrawal, Cold Pressor Test, Hypothalamic Pituitary Adrenal axis, neurosteroids, Trier Social Stress Test

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 etiyolojisi, üzerinde çok çalışılan bir konu olmakla birlikte, halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda alkol bağımlılığının biyolojik temelleri, özellikle beyindeki bir takım nörotransmitterler ile ilişkisi ve endokrinolojik etkileri araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir.

Alkolün endokrinolojik etkileri karmaşıktır ve halen iyi anlaşılmış değildir. Alkolün akut olarak hipotalamo-pituiter-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. Sonuç olarak alkolün hem akut olarak hem de kronik olarak kullanılması HPA eksenin işlevlerinde önemli değişiklikler yapmaktadır. Bu değişiklikler kişinin stres oluşturan uyaranlara cevap verme yeteneğini azalttığı gibi, alkolün uzun dönemde yol açtığı bazı olumsuz etkilerin oluşmasına da katkıda bulunuyor olabilir. HPA eksenle ve dolayısıyla strese cevapla ilişkili değişiklikler çok karmaşık ve birbiriyle ilintili yollarla hem alkol bağımlılığının başlamasını, hem de alkolü bıraktıktan sonraki nöksleri etkilemektedir. Bunun dışında sürekli alkol kullanımı da strese cevap sistemindeki bozuklukları artırmakta ve böylece kişinin strese dayanıksızlığının artmasına ve alkole yönelmesine yol açmaktadır.

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.

Tüm bu bulguların ışığında, biz de alkol bağımlısı hastalarda, yoksunluğun erken ve geç dönemlerinde, bazal hormon düzeylerine ve HPA eksen aktivitesini göstermek için fiziksel ve sosyal stres testlerine hormon cevaplarına baktık. Aynı dönemlerde saldırganlık düzeyini de ölçerek, alkol bağımlılığında HPA eksen işlevleri ve saldırganlık arasındaki ilişkileri incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmanın amacı:

- i) Alkol bağımlısı hastalarda, erken ve geç alkol yoksunluk döneminde HPA eksene ait hormonların fiziksel ve psikolojik strese cevaplarını ölçmek,
- ii) Strese cevapta var olması muhtemel değişikliklerin akut alkol yoksunluk dönemine sınırlı “state” ya da uzun dönemde de devam eden “trait” özellikler olup olmadıklarını araştırmak,
- iii) Strese cevap sistemindeki değişikliklerin hastaların saldırganlık düzeyleri ile ilişkisini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

A. ALKOL KULLANIMININ TARİHÇESİ

Alkol kullanma alışkanlığı insanlık tarihi kadar eski olup, Paleolitik Çağ'a kadar uzanmaktadır (1). M.Ö. 2000 yıllarında Hammurabi kanunlarında alkol ticareti anlatılmaktadır. Roueche, taş devrinden günümüze kadar hemen hemen tüm kültürlerde alkol kullanıldığını söylemektedir (2).

Kaynaklara göre ilk keşfedilen psikofarmakolojik ajan alkoldür. Alkol kelimesi Arap dilindeki bir şeyin özü, aslı, cevheri anlamındaki “al kihl” sözcüğünden gelmektedir. Damıtma işlemi M.S. 800'de Arabistan'da keşfedilmiştir. Asırlarca distile alkol tıpta da kullanılmıştır. Tarih boyunca Hipokrattan başlayarak pek çok hekim alkollü içkilerin insan sağlığına olan zararlı etkilerinden söz etmişlerdir. Ancak diğer ruhsal rahatsızlıklar gibi, alkolizmin de ahlakî ve dinî açıklamalardan uzaklaştırılması ve tıbbî bir sorun olarak kabul edilmesi son 150 yılda olmuştur (3).

19. yüzyıl başlarında alkol bağımlısı hastalar için sıklıkla kullanılan terim “ayyaşlık”tır. Bir halk sağlığı uzmanı olan Magnus Huss (1849), alkolün ruhsal ve bedensel etkilerini göz önüne alarak, alkol bağımlılığını ayrı bir klinik antite olarak incelemiş ve “alkolizm” terimini önermiş, sonrasında da bu terim tüm dünyada kabul görmüştür. Huss alkolizmi akut ve kronik formlar olarak iki gruba ayırmıştır, sarhoş olma ve deliryum tremensi akut form, alkolün kronik etkilerini ise kronik form olarak değerlendirmiştir (4).

B. ALKOL BAĞIMLILIĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

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 düşük miktarlarda alındığında uyarıcı, keyif verici ve davranışlar üzerinde kontrolü azaltıcı etkilere sahiptir. Ancak yüksek miktarlarda alındığında sedasyon ve depresyona yol açar. Dikkat, konuşma ve hareket yetileri etkilenir. Davranışlar dürtüsel ve saldırgan bir hâl alabilir (5). Alkol bağımlısı bir kişinin yaşamı ortalama 10-15 yıl kadar azalmaktadır (6). Düzenli olarak çok miktarda içki içen kişilerde ağır bedensel, ruhsal ve sosyal sorunlar gelişebilmekte ve bu sorunlar bireylerin ailelerini de etkileyebilmektedir.

Erişkin ve ergenlerde alkol kullanımının yaygınlığı göz önünde tutulduğunda bir uçta sosyal içicilikten diğer uçta alkol bağımlılığına uzanan değişik tüketim biçimleri tanımlanmıştır. Bu biçimlerin birbirinden ayırt edilmesi bazen güç olabilmekte, bireysel değerlendirme ve tanı ölçütlerinin kullanılması ile bu güçlük aşılabilmektedir (5).

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 (7):

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

Güvenli içme sınırları haftada en az iki içkisiz gün olması şartı ile erkekler için haftada 21 birim, kadınlar içinse 14 birim olarak belirlenmiştir (5).

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) (8).

Uzamış yoksunluk sendromu:

Uzamış yoksunluk sendromu DSM-IV' de yer almamış ancak alkolizm literatüründe yeterince tarif edilmiştir (9).

Uzamış yoksunluk sendromunda görülebilecek belirtiler; solunum düzensizlikleri, kan basıncı ve nabızda değişkenlik, yavaş dalga uykusunda bozulma, soğuk-stres yanıtında azalma, sedatif etkilere karşı toleransın olması ve tremor gibi fizyolojik değişikliklerdir. Bazı hastalarda akut yoksunluk sendromu sonlandıktan sonra aniden ortaya çıkan subjektif sıkıntı yakınması, sebepsiz durgunluk dönemleri ve hatta geçici psikotik ataklar uzamış yoksunluk sendromu ile ilişkili olarak görülebilir. Bu sendromun, bir kaç ayla bir kaç yıl arasında sürebileceği öne sürülmüştür. Tanımlanan bu fizyolojik ve davranışsal değişikliklere ilaveten, hastalarda arkadaşlarına ve aile üyelerine karşı tahammülsüzlük ve irritabilite vardır. Bu hastalar yorgunluk ve strese karşı aşırı duyarlıdırlar, bazı hastalarda panik ve ağır bir şaşkınlık hâli görülebilir. Hastaların bir kısmı bu belirtilerden kurtulmak için alkol kullanmaya başlarlar. Konsantrasyon kaybı dönemleri ile birlikte unutkanlık ortaya çıkar. Yüksek düzeyde dikkat dağınıklığı vardır (10). Sendromun teşhisi için, mevcut belirtilerin daha önce bulunmadığından emin olunmalıdır ve bu davranışsal ve emosyonel anormallikler alkol kesilmesinden başka metabolik, fizyolojik veya psikolojik bir sebebe bağlı olmamalıdır (9).

C. SIKLIK VE YAYGINLIK

Yaygınlık oranı ülkeden ülkeye değişmektedir. İngiltere'de geniş bir toplum örnekleme ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada alkol bağımlılığı için 12 aylık yaygınlık oranı erkekler için %7.5, kadınlar için %2.1 olarak verilmiştir (11).

İsveç, Norveç gibi Kuzey Avrupa ülkelerinde erişkin nüfusta yaşam boyu yaygınlık oranları % 10-15 olarak bildirilmektedir (11).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan Epidemiyolojik Kaynak Alanı (ECA) çalışmasına göre alkol bağımlılığının yaşam boyu yaygınlığı %13.76'dır ve erkek/kadın oranı 4/1'dir (12).

ECA çalışmasında alkol kullanım bozukluğu (alkol bağımlılığı veya alkol kötüye kullanımı) olan bireylerin %45'inde eş zamanlı olarak en az bir psikiyatrik bozukluk görüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada erkek alkol bağımlılarında %15 oranında antisosyal kişilik bozukluğu, %15 oranında anksiyete bozuklukları (fobik ve panik bozukluk ilk sırada) ve %5 oranında majör depresif bozukluğun gözlendiği belirtilmektedir. Kadın alkol bağımlılarında %38 oranında anksiyete bozuklukları, %19 oranında majör depresif bozukluk ve %10 oranında antisosyal kişilik bozukluğu eş zamanlı olarak görülür (12).

ABD'de alkolizm üçüncü en sık ölüm nedenidir ve her yıl 100.000 bireyin alkole bağlı kazalar ve hastalıklardan öldüğü belirtilmektedir (13). Alkolizm; neden olduğu ağır ruhsal ve bedensel hastalıkların yanı sıra, kişilerarası ilişkilerin bozulmasında, aile içi sorunların artmasında, yasal problemler, intihar olayları, trafik ve iş kazalarında başta gelen etkenlerden biridir. Ayrıca neden olduğu hastalıklar sonucunda hospitalizasyon, işgücü ve potansiyel kayıplar nedeniyle ekonomik zarara yol açmakta olup, bu yönleri ile bir halk sağlığı sorunu olma özelliğine sahiptir (14).

Türkiye'de "Ruh Sağlığı Profili" raporuna göre (1997) alkol bağımlılığı yaygınlık oranları erkeklerde %1.7, kadınlarda ise %0.1 olarak bulunmuştur. Tüm toplum için yaygınlık oranı %0.8'dir. Alkol bağımlılığı tanısı alanların yaş ortalaması 41.1'dir. Alkol bağımlılığı batı bölgelerinde ve illerinde daha yaygın olarak gözlenmiştir (15).

Dünya Sağlık Örgütü'nce değişik ülkelerde yürütülen 2003 Dünya Sağlık Taraması Çalışması'na göre Türkiye'de 18 yaş üstü nüfusta yaşam boyu alkol kullanım oranı %18.9, alkol kullanım bozukluğu ise %1.1'dir (5).

Ülkemizde alkol kullanım sıklığının araştırılması konusunda 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 (16).

Ankara'da 15.000 kişiyle yapılan bir araştırmada, alkol bağımlılığı nokta yaygınlığı %0.14 olarak bildirilmiştir (17).

Alkolizm daha çok erkeklerde görülen bir hastalıktır (17). Ülkemizde büyük kentlerde küçük ölçekli yapılan epidemiyolojik çalışmalar, alkole başlama yaşının 12'ye kadar düştüğünü göstermektedir. Alkole başlama en çok 15-22 yaşlar arasında olmakta ve bu yaşlarda daha çok erkekler alkole başlamaktadır (14).

D. ALKOLÜN ÖZELLİKLERİ VE METABOLİZMASI

Etanol doymuş bir karbon atomuna bağlı hidroksil grubundan oluşan organik bir moleküldür ve sindirim sistemi mukozasından kolayca emilir. Mideden doğrudan emilebilmekle birlikte çoğunluğu, aynı zamanda B vitaminlerinin emilim yeri olan ince bağırsaklardan emilir. Etanol hızla kan dolaşımına geçer ve suda yüksek oranda çözünübilirliğinin sonucu olarak hemen hemen tüm vücuda yayılır. Alkol, orta düzeyde yağda çözünabilir 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 (6). Etanolün metabolizma hızı sabittir ve vücutta saatte her 10 kilogram başına yaklaşık 1 gram alkol metabolize edilir (9).

E. ALKOLÜN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Alkol birbirine karşıt iki grup etkiye yol açar. İlk grupta yer alan etkiler sakinleşme (sedasyon), gevşeme (relaksasyon) ve davranışlar üzerindeki denetimin kalkmasıdır (disinhibisyon). İnsanlar genellikle bu etkileri nedeniyle alkol almak isterler. Çoğu kişide bu etkiler iki saat içinde azalarak ortadan kalkar. Bu etkilerin süresi uzun sürede ve yavaş içilerek uzatılabilir. Hızla alınan yüksek dozlarda alkol sedasyona, daha sonra uyku haline, bilinç kaybına ve ölüme yol açabilir. Ancak yüksek doz kavramı kişiden kişiye, kişinin beden kütlesi, metabolik özellikleri ve toleransına göre değişebilmektedir. İkinci grup etkiler arasında ise huzursuzluk, ajitasyon, uyanıklık, sinirlilik, sese ve ışığa karşı aşırı duyarlılık belirtileri yer almaktadır. Bu etkilerin ilk grup etkilere göre şiddeti daha hafif ve süresi daha uzundur. Bu etkilere kesilme etkileri de denebilir. Bu iki grup etki de additif niteliktedir. Alkol bağımlılığı gelişmiş bireylerde şiddetli rahatsızlık, huzursuzluk durumu tekrar tekrar yaşanmaktadır. Sedasyonun başladığı nokta bireyden bireye farklılık gösterir. Başlangıç noktasındaki farklılığa bağlı olarak rahatsızlık, huzursuzluk gibi belirtilerin şiddetinde de bireyler arasında farklılıklar görülmektedir. Başlangıç noktasında bazı bireyler göreceli olarak daha sakinken diğerleri daha huzursuz ve

gergin olabilmektedirler. Başlangıçta ortalamadan daha yüksek bir noktada yer alan bireylerde alkol ile normal düzeye inme söz konusu olabilir. Ancak daha sonra gelen huzursuzluk şiddetli olacak ve yatışma için giderek daha fazla miktarlarda alkole gereksinim olacaktır (5).

F. ALKOLÜN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNE ETKİLERİ

Vücudun çoğu organı gibi beyin de alkolün zarar verici etkilerine karşı hassastır. Alkolün nöron membranına olan etkisi kısa ve uzun kullanımda farklıdır. Kısa süreli kullanımda alkol membran akıcılığında artış yaparken, uzun süreli kullanımda membran esnekliğinin kaybına neden olur (18).

Alkolle ilişkili beyin hasarı, bunu etkileyen risk faktörleri ve komorbid durumlar:

Alkolizmin beyin üzerine etkilerini değiştirebilen pek çok faktör ileri sürülmektedir (19). Bunlar; alkol tüketiminin miktarı, içmeye başlama yaşı, içmenin süresi, hastanın yaşı, eğitim düzeyi, cinsiyeti, genetik alt yapısı, ailede alkolizm öyküsünün olup olmayışı, doğmadan önce alkole maruz kalma gibi nöropsikiyatrik risk faktörleridir. Komorbid tıbbî, 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 tıbbî durumlar
- Kafa travması, beyin inflamasyonu (örn. ensefalopati) ve fetal alkol sendromu gibi nörolojik durumlar
- Depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), şizofreni ve diğer maddelerin kullanımı gibi psikiyatrik durumlar (20).

Bu durumlar daha fazla içmeye de neden olabilirler.

Alkolün Beyinde Nörotransmitter Sistemleri Üzerine Etkileri

Etanolün akut fizyolojik etkileri kadar keyif verici ve kendi alımını pekiştirici etkilerinden ve uzun dönem kullanımında tolerans ve kesilme belirtilerine yol açan nöroadaptif mekanizmalardan değişik nörotransmitter sistemleri üzerindeki etkileri ayrı ayrı veya birlikte sorumlu tutulmaktadır (5). Alkol hücresel düzeyde beyin işlevleri üzerine etkilerini farklı yollarla gösterir. Nörotransmitterlerin aktivitelerini değiştirir ve nöronların cevabına (uyarılma) veya cevabın engellenmesine

(baskılanma) yol açar (21). Alkolün farklı miktarları farklı nörotransmitter fonksiyonlarını etkileyebilir. Alkol akut olarak alındığında GABA, N-metil-D-aspartat (NMDA), serotonin, adenozin ve opioid sistemlerinin işlevlerini değiştirir (22). 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 (23,24). 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 (25). Böylece alkol yoksunluğu, azalmış santral inhibisyon (azalmış GABA etkinliği ve magnezyuma bağlı) ve artmış eksitasyon (artan glutamat, dopamin ve norepinefrine bağlı) olarak karşımıza çıkar (26).

Alkolün beyindeki nörotransmisyon 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 adenozin) işlevlerinin artması, hem de uyarıcı nörotransmitterlerin (örn. glutamat ve aspartat) işlevlerinin azalması nedeniyle baskılanma tarafına doğru kayar.
- ✓ Araştırmalar, uzun süreli alkol kullanımından sonra beyin, 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 (27).

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 (28).

Glutamat, uzun süreli potansiyasyon (LTP) olarak adlandırılan ve bir nörotransmittere nöron cevabının etkisinde sürekli artış anlamına gelen hücresel adaptasyonda temel bir rol oynar. LTP, öğrenme ve hafızanın mekanizmasında da önemli olabilir (23).

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 (29).

GABA

Beyindeki başlıca baskılayıcı nörotransmitter GABA’dır. GABA’nın GABA_A ve GABA_B olmak üzere iki reseptörü vardır. GABA_A reseptörü merkezî 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 (30).

Alkol merkezî 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, beyin belli bölgelerindeki aktivite düzeylerinin temel bir belirleyicisi olduğunu unutmamak gerekir (24).

Alkolün akut etkilerinden bir kısmı benzodiazepinler ve barbituratlar gibi GABA_A reseptör pozitif allosterik modülatörlerinin etkilerine benzer. Çünkü alkol GABA’erjik iletiyi artırarak anksiyolitik, sedatif-hipnotik, antikonvulzan ve motor koordinasyonu bozucu etkilerini gösterir (22). 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 (31). Nitekim akut alkol plazma ve serebral korteksteki 3 α ,5 α -THP düzeylerini belirgin biçimde artırır (32). Alkolün GABA aktivitesini artırarak oluşturduğu davranış değişikliklerinde nörosteroidlerin aracı rolü oynayabileceği görüşünü destekleyen önemli bulgulardan biri, finasterid (5 α -redüktazı inhibe ederek steroid sentez inhibisyonu yapan drog)’in alkolün antikonvulsan, sedatif-hipnotik ve bilişsel bozukluğa yol açma şeklindeki akut etkilerini geri çevirdiğinin gösterilmiş olmasıdır (22,33). Ancak finasterid alkolün motor inkoordinasyon yapıcı etkilerini azaltmamakta hatta artırmaktadır (31). Bu da alkolün GABA’erjik olduğu varsayılan her etkisinin aynı yolla olmadığını düşündürmektedir.

Stresin, allopregnanolon ve DHEAS gibi nörosteroidlerin plazma düzeyini artırdığı bilinir (34,35). Bazı yazarlar, etanolün de bir stresör gibi rol oynayarak hem HPA eksen aktivitesini hem de aynı yolla GABA işlevleri üzerine etkili olan nörosteroidlerin düzeylerini artırdığını ileri sürmektedirler (22,31). Alkol yoksunluğunda ise bazı nörosteroidlerin düzeylerinin azaldığı (örn. Allopregnenanolon ve $3\alpha,5\alpha$ -THDOC) (36), bazılarının değişmediği (örn. DHEA ve DHEAS) (37) ya da muhtemelen kronik alkol kullanımı sonucunda beynin nörosteroidlerin etkilerine duyarlılığının değiştiği (38) ileri sürülmüştür. Yoksunluk da kendi başına kişi üzerine önemli bir stres oluşturunca etken olduğuna göre, yoksunlukta nörosteroid düzeylerinin düzenli olarak artışının gösterilemeyişi, alkolle ilişkili nörosteroid artışının sadece stres hipotezi ile açıklanamayacağını düşündürür.

Tablo 1: Nörotransmitterler ve etanolle ilişkileri

DOPAMİN	Alkol nükleus akkumbens'te dopamin kullanımını artırır, mezolimbik yolaktaki dopamin etkisiyle zevk verici etkileri ortaya çıkar
NA	Alkol noradrenalin salınımına neden olur, alkolün canlandırıcı ve aktive edici etkilerine aracılık eder
ENDOJEN OPIOİDLER	Alkolün analjezik, zevk verici ve stresi azaltıcı etkileri opioidler aracılığıyla olur
GABA	Alkol GABA _A reseptörlerindeki subünitelerle GABA etkisini potansiyalize eder. Bu alkolün anksiyolitik ve ataksik etkilerinden, biraz da amnezi ve sedasyondan sorumludur.
GLUTAMAT	Alkol eksitator NMDA reseptörlerini bloke eder, amnezi, kognitif defisitler, black outlar ve diğer beyni deprese edici etkileri bu yolla olur
5HT	Alkol 5HT-3 stimülasyonunu artırır, alkol kullanımına bağlı bulantı bu yolla oluşur. Serotonin ayrıca alkolün zevk verici etkilerine aracılık ediyor olabilir. Anksiyöz ve agresif alkol kullanıcılarında beyin serotonin seviyeleri arasında fark olabilir. Serotonin ayrıca etanol intoksikasyonunun bazı yönlerine ve etanol alma davranışına aracılık ediyor olabilir.

NA: Noradrenalin, 5HT: Serotonin

Diğer nörotransmitterler

Alkol, emosyonların ifadesinde önemli bir nörotransmitter olan serotoninin salınımını uyarır. Opioidlerle ilişkili doğal maddeler olan ve alkol entoksikasyonu ve içme isteğine katkısı olan endorfinlerin de salınımını artırır. Alkol, motivasyon ve alkolün ödüllendirici etkisinde rol oynayan bir nörotransmitter olan dopaminin salınımında da artırıcı rol oynar (21). Alkol ve nörotransmitterlerin ilişkisi Tablo 1 de özetlenmiştir.

G. HİPOTALAMİK-PİTUİTER-ADRENAL EKSEN, STRES CEVABI VE ALKOLİZM

Homeostazisi tehdit eden iç ve dış çevresel değişikliklere stresör, buna bedenin verdiği tepkiye ise stres ya da stres cevabı denir. Stresörler fiziksel (örn., alışılmamış çevresel durumlar, fiziksel şiddet), ya da psikolojik (örn., iş veya aile ile ilişkili zorluklar) yapıda olabilirler (39). Herhangi bir organizma bir uyarı stresör olarak algıladığında stres cevabı başlar. Sağlıklı bir stres cevabı homeostatik zorlanmanın ilk işaretleriyle birlikte hızlıca aktive olur ve stres oluşturan deneyimin bitmesiyle birlikte derhal sonlanır (39,40). Stres cevabı içerisinde çeşitli karmaşık davranışsal tepkiler bulunur, donma veya kaçma davranışı, kalp hızında ve kan basıncında artma veya terleme gibi biyolojik reaksiyonlar, anksiyete hissetme gibi duygusal reaksiyonlar bunlardandır (39).

Stres cevabı iki mekanizma tarafından düzenlenir:

1. Çeşitli beyin bölgelerinin ve beyin kimyasallarının (örn. nörotransmitterler) aktivitelerinde değişiklik
2. HPA eksen olarak adlandırılan hormonal sistemin aktivitesinde değişiklik (39)

Homeostazisin herhangi bir stresle tehlikeye girmesiyle birlikte HPA eksenin esansiyel bir adaptasyon mekanizması olarak aktivasyonu fizyolojik stabilitenin korunması açısından çok önemlidir (41).

HPA eksen organizmada hormonal sistemle MSS arasında kontrolü ve düzenlemeyi sağlar. Bu strese cevap veren nöroendokrin sistem bir stresör sonrasında organizmanın homeostazisinin yeniden tesisini, aynı zamanda canlıda normal fizyolojik işlevlerin devamını sağlar. Bu sistemin son ürünü olan kortizolün vücutta özellikle tek çekirdekli hücreleri hedef alan birçok fizyolojik etkisi ve

metabolizmaya enerji sağlamak için kaynakları hareket ettirmek gibi kritik bir görevi vardır. Kortizol ayrıca immün sistem, sempatik adrenal meduller sistem, kardiyovasküler sistem ile affektif ve kognitif süreçler gibi önemli fizyolojik sistemleri düzenler veya onlara etki eder (42).

Stres altındayken hipotalamustan kortikotropin-salgılatıcı hormon (CRH) salgılanır ve CRH hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) sentezlenmesine neden olur. ACTH'nın tetiklenmesi adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınmasına neden olur. İnsanlarda temel glukokortikoid kortizoldür ve %90-95 oranında proteinlere bağlı olarak dolaşımda bulunur. Plazma kortizolünün ancak %5-10'u biyolojik olarak aktif olan serbest kortizoldür ve kortizolün işlevi çeşitli negatif geribildirim yollarıyla kontrol edilir (43).

HPA eksenin akut stres ile aktivasyonu plazma glukokortikoidlerinde anlık artışa ve glukokortikoid salınımının negatif geri bildirimle ilgili olarak baskılanmasında kısmî dirence neden olur. Bunlar akut stresli uyarının hemen sonrasında ortaya çıkar ve beyindeki glukokortikoid reseptörlerinde hızlı desensitizasyon ile sonuçlanır. Akut stres hipokampusta da glukokortikoid reseptör sayısında azalmaya ve böylece dolaşımdaki kortizolde artışla birlikte geri bildirim baskılanmasında dirence neden olur (44). Akut stres cevabı sonlanırken santral nöronlardan CRH salınımında azalmayla birlikte glukokortikoid konsantrasyonunda da azalma olur ve böylece glukokortikoid reseptör sayıları ile geri bildirim baskılayıcı sistem normale döner.

Kronik strese ise HPA ekseninde meydana gelen değişiklikler kişinin başa çıkma yöntemleri geliştirebilmesi ile ilişkilidir. Kronik strese adaptasyon glukokortikoid ve ACTH konsantrasyonlarında azalma ile birlikte (45). Fakat kronik stres nadir de olsa adrenal glukokortikoidlerin hipersekresyonu ve santral ile periferik sempatik sistemin aktivasyonu ile sonuçlanabilir (46). Bu değişiklikler santral glukokortikoid reseptörlerinin duyarsızlaşması (desensitizasyon) ve geri bildirimin baskılanmasında direnç sonucunda gerçekleşir.

HPA eksen cevabında herhangi bir nedenle oluşan bozulma fizyolojik hasarla sonuçlanır. Vücutta fazladan kortizol üretildiğinde (genellikle hipofiz bezinden ACTH salgılayan bir tümör nedeniyle) kan şekerinde yükselme, kemiklerin güçsüzleşmesi, enfeksiyonlara direncin azalması, yağ metabolizmasının artması, kan basıncında yükselme, duygudurum değişiklikleri, mental işlevlerde yetersizlik ve

uyku düzensizliği gibi kortizolle ilişkili bulgular görülür. Ayrıca yüksek kortizol seviyelerinin görüldüğü kronik tıbbî ve psikiyatrik hastalıklarda beyin oksijen seviyelerinde azalma, düşük kan şekeri ve hipokampusta hasar görülür (47). Bunun aksine kortizol seviyelerinde düşme olduğunda da kan şekerinde düşme, yağ ve protein moleküllerinin glukozaya çevrilmesinde azalma görülür. Kortizol düşüklüğünde ateş, çabuk yorulma, güçsüzlük, kas ağrısı, karın ağrısı, kusma, kan basıncı düşüklüğü ve irritabilite gibi kişilik değişiklikleri görülür. HPA eksen işlevlerindeki değişimler çeşitli psikiyatrik bozukluklarda görülür. HPA eksenin fazla veya az çalışması depresif duygudurumla, agresyonla ve davranış kontrolünde zayıflamayla ilişkilidir (48).

Stres, alkol bağımlılığının başlamasında, sürmesinde ve relapsında önemli bir etkidir (49). Sosyal içicilerde ve alkoliklerde psikolojik strese maruz kalmanın alkol tüketimini artırdığı bulunmuştur. Stres kişilerde maddelerin ödüllendirici etkilerine duyarlılığı ve bu yolla kişinin madde arama motivasyonunu artırıcı etki yapar. Hayvan çalışmaları stresin madde arama davranışını mezolimbik dopaminerjik sistemi glukokortikoidlerle uyarmak yoluyla artırdığını ortaya koymuştur. Örneğin sıçanlarda kortikosteron uygulanması alkol alımını arttırırken kortikosteron seviyelerinde düşme alkol alımında azalmaya neden olmuştur (50). İçme isteğinin stresi giderek arttırdığı bulunmuştur (51). Benzer şekilde TSSB olan alkol bağımlısı hastalarda imajiner olarak travmaya maruz kalma içme isteğini artırır (52). Madde ile ilişkili davranışların serotonin ve endojen opioid sistemleri ile ödül sistemini aktive ettiği sanılmaktadır (53). 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. 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 birçok 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 (54,55).

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 ACTH ve kortikosteronun artmasına yol açar (56,57). 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 (58,59). Nitekim bazı hayvan deneylerinde alkol alımına HPA ekseninin akut cevabı olarak etanol tarafından indüklenen CRH seviyesinde ani bir yükselme olduğu bulunmuştur. CRH'daki bu yükselme etanol maruziyeti boyunca devam eder ve etanolün uzaklaşmasından sonra 10 dakika içerisinde bazal seviyesine döner (60). Sıçanlarda akut alkol uygulanması doza bağlı olarak plazma ACTH seviyesinde yükselmeye neden olur. Alkole bağlı olarak ACTH salınımındaki artma endojen CRH varlığına dayanır. HPA ekseninin tüm hormonlarında alkole bağlı meydana gelen değişiklikler CRH salgılayan nöronlara bağlıdır (61). Fakat uzun süre alkol maruziyetinden sonra CRH yükselmesine cevap veren hipofizer duyarlılıkta bir azalma meydana gelir.

İnsanlarda da akut alkol alınmasının HPA eksenini uyarıcı etki yaptığı genel olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı gönüllüleri kapsayan içme deneylerinde HPA sistemindeki alkol etkileri doza bağlı bulunmuştur. Sosyal içmeye uyumlu olan alkol miktarları HPA sistem aktivitesini zayıflatır, ancak, eğer kusma (AVP-arjinin vazopresin- sekresyonu olunca ve buna bağlı ACTH salınımı belirgin şekilde tetiklenince meydana gelir) görülüyorsa alkole bağlı HPA stimulasyonu olur. Normal kontrollerle karşılaştırılırsa alkol bağımlıların HPA sisteminde şiddetli disregülasyon görülür ve bu etki alkolizm için aile hikayesinin varlığından etkilenir. Tedavi sırasında bulunan yükselmiş ACTH ve kortizol relaps için azalmış riskle birlikte ve alkol bağımlılığına farmakoterapötik müdahale için HPA eksen disregülasyonunun önemini vurgular (62).

Kronik alkol kullanımının alkolün HPA eksenini uyarıcı etkisine karşı tolerans gelişmesine neden olduğu, ancak bazal HPA eksen hiperaktivitesinin sürekli olabileceği kabul edilir (57,59,63). Ayrıca alkolün kronik kullanımının HPA eksenin stresörlere cevap verme işlevini bozduğu, bunu da hipofizinin CRH'ya yanıt vermesini azaltarak yapabileceği ileri sürülmüştür (64). Özetle, sürekli alkol kullanımı HPA ekseninin bazal işlevini ve hipotalamustan CRH salgılanışını sürekli olarak artırırken, HPA ekseninin gerek alkole, gerek diğer stres oluşturunuculara verdiği cevabı azaltmaktadır.

Kronik alkol kullanımı HPA ekseninin 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 (65).

Akut alkol yoksunluğunda olan sıçanların in vivo analizinde yüksek CRH seviyeleri tespit edilmiştir (56,57). Alkol yoksunluğu kortizolde güçlü bir yükselme yapar ve yoksunluk sendromunun çözülmesiyle birlikte (ortalama 7 günde) bazal kortizol seviyeleri normale döner ya da normalden daha düşük bulunur (66). HPA ekseninin son ürünü olan kortizolün duygu ve davranış üzerinde güçlü etkisi vardır. Yoksunluktaki alkol bağımlısı kişilerin strese HPA eksen cevaplarındaki farklılık, onların davranışsal ve duygusal yapıları üzerinde önemli etkiye sahiptir ve relapsa yatkınlıklarını etkiler. Kortizol salınımındaki kalıcı değişiklikler MSS'de ileri ve geri bildirim kontrol noktalarını değiştirerek stres yokluğundaki emosyonel cevabı değiştirebilir ve alkole kişisel cevaplar kortizolün mezolimbik geçişinin düzenlenmesi yoluyla gerçekleştirilebilir (67).

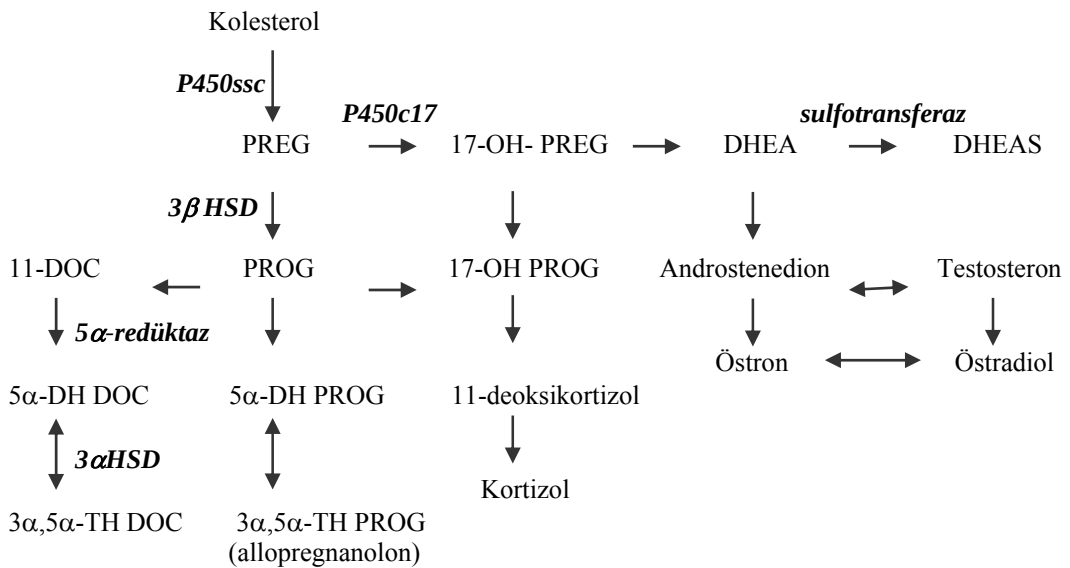
Bir aya kadar yoksunlukta olan alkol bağımlısı kişilerde çeşitli stresörlere (kimyasal challenge, zihinden aritmetik, soğuk basınç ve izometrik yakalama) zayıf ACTH ve kortizol cevabı bulunmuştur (68). Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre alkol bağımlısı kişilerde erken yoksunluk döneminde stres cevabı olarak bozulmuş kortizol cevabı varsa bu erken relapsın bir belirtecidir (69).

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 (70-73). Ya da alkolün kendi oluşturduğu kalıcı

HPA eksen bozuklukları uzamış yoksunluk döneminde strese cevap sistemini bozarak, yani kişinin strese dayanıklılığını azaltarak nüks olasılığını artırıyor olabilir (65,74). Ayrıca kortikosteroid sentez inhibitörü metirapon (75) ve glukokortikoid reseptör antagonisti mifepristonun hayvanlarda alkol alımını azalttığı (76) 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 (77) ve nüksleri (78) önlemesi bunu desteklemektedir.

H. NÖROSTEROİDLER

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. (79). Nörosteroidler beyinde olduğu kadar adrenal bezlerde, overlerde ve testislerde sentezlenebilen nöromodülatörlerdir (80). Nöroaktif steroidlerin sentezi şekil 1 de gösterilmektedir.



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

3α,5α-THDOC, pregnenolon ve bunun sülfat esteri olan pregnenolon sülfat, 3α,5β-tetrahidroprogesteron (pregnanolon) ve bunun epimeri olan 3α,5α-THP (allopregnanolon), DHEA ve DHEAS, androsteron ve 3α-androstenadiol gibi

steroidlerin klasik genomik yol dışında hücre yüzeyinde bulunan reseptörler yolu ile etki gösteren nöroaktif steroidler olduğu bildirilmiştir (79). Bu bileşiklerden DOC ve progesteronun metabolitleri olan $3\alpha,5\alpha$ -THDOC ve allopregnanolon $GABA_A$ reseptörleri için en potent pozitif düzenleyicilerdir (80). Ayrıca progesteron, östradiol, testosteron gibi klasik steroidler de nöroaktiftir, çünkü bunlar da $5-HT_3$ (5-hidroksitriptamin) reseptörlerinde, ligand kapılı iyon kanallarında ya da farklı glutamat reseptörlerinde işlevsel antagonist olarak davranabilirler (81).

$GABA_A$ reseptörlerinin pozitif düzenleyicileri olan nörosteroidlerin anestezik (82), hipnotik (83), antikonvülzan (84) ve anksiyolitik (85) etkileri bulunmaktadır. Nörosteroidlerin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkileri de koşullu öğrenme ve uzaysal öğrenme testleriyle geniş şekilde çalışılmıştır (86). Sonuç olarak nörosteroidlerin akut ve kronik stres, depresyon, anksiyete, agresyon, bellek, uyku ve yeme davranışı gibi birçok önemli davranışsal ve biyokimyasal cevapları kontrol ettiği düşünülmektedir (87,88).

Kemiricilerde nörosteroidler gibi GABA agonistlerinin plazma konsantrasyonları akut stresle ve etanol uygulanmasıyla artar (33,89-91). Stres, akut etanol uygulanması ve CRH infüzyonu $3\alpha,5\alpha$ -THP seviyelerini artırır. Nöroaktif steroid seviyelerinde oluşan bu yükselmenin HPA eksen aktivitesiyle sağlandığı ve kontrol edildiği sanılmaktadır (92). HPA eksenin akut strese cevabı sırasında oluşan CRH salınımı glukokortikoidlerin, $GABA_{A}$ nöroaktif steroidlerin ve nöroaktif steroid prekürsörlerinin salınımında artışa neden olur. Glukokortikoidler (insanlarda ve insan olmayan primatlarda temel olarak kortizol ve sıçanlarda kortikosteron) hipofiz bezi ve hipotalamus üzerinde negatif geri bildirim etkisine sahiptirler. Glukokortikoidlere benzer şekilde nöroaktif steroidler de kemiricilerde CRH üretimi ile salınımını ve ACTH salınımını baskılayarak kortikosteron seviyelerini azaltırlar (93-95). Nöroaktif steroid konsantrasyonu HPA eksen disfonksiyonu yapan patofizyolojik durumlarda (örn. major depresyon, TSSB, premenstrüel disforik bozukluk, alkol bağımlılığı) değişmiş olarak bulunur (80).

Son yıllarda alkolün akut $GABA_{A}$ etkilerinin ve yoksunlukta görülen bazı belirtilerin nörosteroidler aracılığıyla ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (22,88). Etanolün sistemik olarak uygulanması $3\alpha,5\alpha$ -THP ve $3\alpha,5\alpha$ -THDOC'nin plazma ve beyin seviyelerini artırır. Etanolün nöroaktif steroid üzerindeki etkisi doza ve süreye bağlıdır. Canlıda etanolün $GABA_{A}$ etkilerinin nöroaktif steroid yükselmesinden

etkilendiği ve nöroaktif steroid etkilerinin kişinin etanolün davranışsal etkilerine duyarlılığını belirlediği sanılmaktadır (80). GABA_Aerjik sistem etanol tüketilmesinin düzenlenmesinde önemlidir ve nöroaktif steroidler GABA_A reseptörleri aracılığıyla içme davranışını etkilerler. 3 α ,5 α -THP etanolün bazı pekiştirici etkilerini doza bağlı olarak düzenler ve beyindeki 3 α ,5 α -THP konsantrasyonu içme davranışında önemlidir (80).

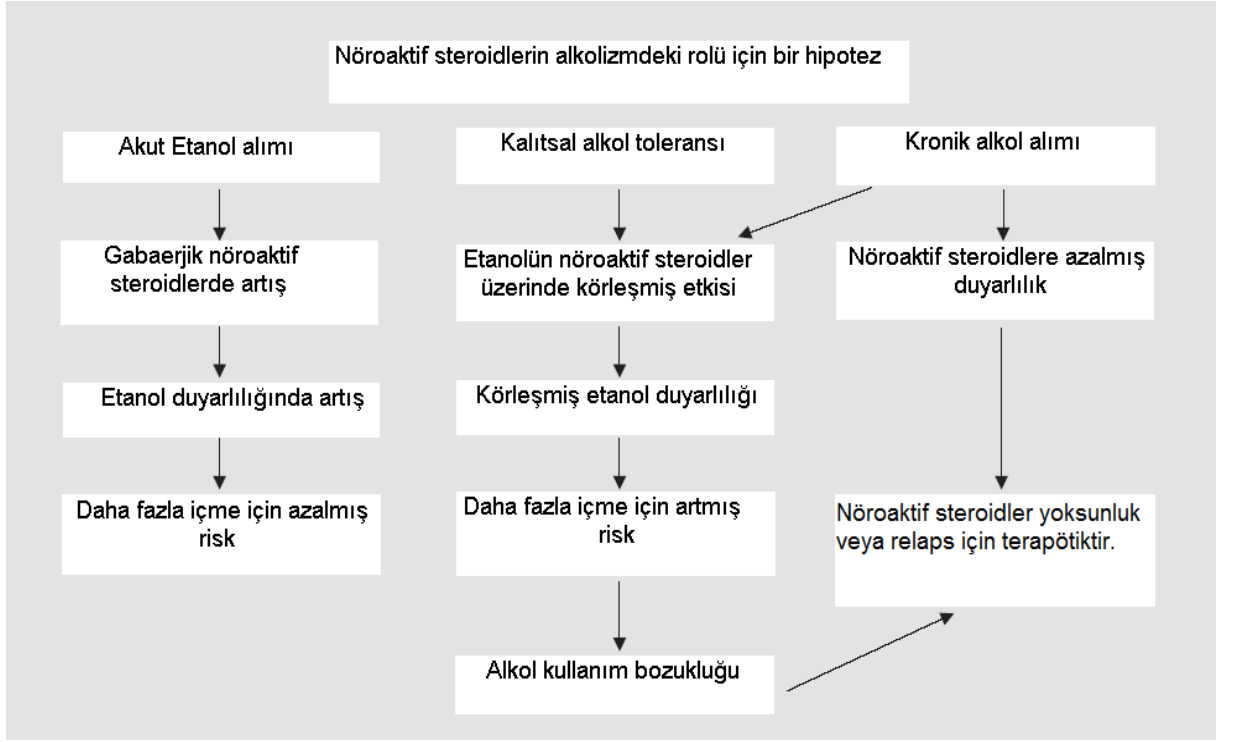
Sıçanlarda kronik stresin kortikosteron seviyelerinde düşme ile sonuçlanan bir HPA eksen adaptasyonuna neden olduğu iyi bilinmektedir (96). Benzer şekilde nöroaktif steroid seviyelerinde etanolün indüklediği artışa karşı tolerans geliştiiği sanılmaktadır (80).

İnsanlarda nöroaktif steroidlerin etanol etkisi üzerindeki potansiyel rolü henüz açıklanamamış olmakla birlikte yakın zamanlarda yapılan ve acil servise alkol intoksikasyonu ile başvuran erkek ve kadın ergenlerde 3 α ,5 α -THP seviyeleri yüksek bulunmuştur (97).

Kan alkol seviyesinin yükselme fazında bir nöroaktif steroid biyosentez inhibitörü olan finasterid uygulanmasının etanolün çeşitli subjektif etkilerini azalttığı gösterilmiştir (98). Başka çalışmalarda alkol yoksunluğunda 3 α ,5 α -THP seviyeleri düşük bulunmuş ve bu düşme iyileşmeyle birlikte normale dönmüştür (36,99).

İnsanlarda DHEA gibi diğer GABA_Aerjik nöroaktif steroidler HPA eksen aktivitesiyle yükseliyor olabilir ve finasterid etkilerini bu nöroaktif steroidlerin herhangi biri aracılığıyla gösteriyor olabilir (80).

Alkol, nöroaktif steroidler ve HPA eksen arasında gelecekte alkolizmde yoksunluk ve relaps önleme tedavilerinde gündeme daha sık gelecek karmaşık bir ilişki olduğu sanılmaktadır (80). Alkolizm ve nöroaktif steroidler arasındaki hipotetik ilişki Şekil 2 de gösterilmektedir.



Şekil 2: Alkolizm ve nöroaktif steroidlerin ilişkisi (80)

DENEKLER VE YÖNTEM

I. DENEKLER

Bu çalışmaya, Ağustos 2007-Eylül 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören, DSM-IV TR (7) teşhis kriterlerine (Ek 1,2) göre alkol bağımlılığı tanısı alan ve alkol yoksunluğunda olan 20-60 yaşları arasında 26 erkek hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan aynı yaş gurubundaki 20 sağlıklı erkek dâhil edildi. Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı (TBC) ve bir psikiyatri uzmanı (EE) tarafından konuldu. Hastalar çalışma boyunca hastanede kaldılar ve klinik ve psikometrik değerlendirmeleri aynı kişi (TBC) 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” (100) (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) (101) (Ek 4) ölçeği yapıldı ve skorları kaydedildi.
- Yatışlarının ilk haftasında, anlık saldırganlık şiddetini ölçmek için “Buss-Durkee Saldırganlık Ölçeği” (BDSÖ) (102) (Ek 5) ve yaşam boyu saldırganlık eğilimini değerlendirmek için “Brown-Goodwin Saldırganlığın Hayat Hikayesini Değerlendirme Anketi” (BG) (103) (Ek 6) uygulandı.
- Depresyonun değerlendirilmesi için “Montgomery-Asberg Depresyon Ölçüm Skalası” (MADRS) (104) (Ek 7) 8. günde uygulandı.
- Hastaların durumluluk anksiyete şiddetlerini ölçmek için “Durumluluk Anksiyete Ölçeği” ve devam eden anksiyetelerini ölçmek içinse “Süreklilik Anksiyete Ölçeği” (STAI, State-Trait Anxiety Index) (105) (Ek 8) psikolojik stres testi öncesinde yapıldı.

- Hastalarda alkol içme isteğini değerlendirmek için yatışlarının 8. ve 28. günlerinde “Yale-Brown Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği (modifiye formu)” (YBOCS-hd, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for Heavy Drinking) (106) (Ek 9) yapıldı.

Stres testleri ve hormonal ölçümler:

- Hastalara yatışlarının 8. gününde SBT yapıldı. Bu test yatışlarının 30. gününde tekrarlandı. SBT başlangıçta insanlarda kardiyovasküler cevabı ölçmek için standardize edilmiş bir testtir. Ancak sonraları HPA eksen reaktivitesini göstermek amacıyla birçok çalışmada kullanılmıştır (107).

Hastalar sabah saat 6⁰⁰,da kaldırılarak saat 7⁰⁰,da standart bir kahvaltı yapmaları sağlandı ve sonra saat 8⁰⁰,da sol antekubital venlerine yerleştirilen intravenöz (I.V.) kateter ile bazal ACTH, kortizol, prolaktin ve DHEAS ölçümleri için kan örnekleri alındı. Bazal ölçümden 15 dakika sonra hastalardan sağ kollarını dirseğe (radial stiloid apofizine) kadar buzlu su (0-4°C) içerisine daldırarak, en fazla 1 dakika olmak üzere tutabildikleri kadar uzun süre tutmaları istendi. Testin hemen sonrasında (0. dk.) ve 30., 60., 90., 120. dakikalarda hormonal ölçümlerin tekrarlanması için kan örnekleri alındı.

- Yatışlarının 28. gününde hastalara TSST yapıldı. Bu laboratuvar ortamında stres oluşturarak, stres cevabını ölçmek için standardize edilmiş bir testtir. Test protokolü daha önce Kirschbaum, Wust ve Hellhammer tarafından tanımlanan (108) ve daha sonra güncellenen (109) çalışmalara uyarlandı. Deneklerden öğleden sonra 16⁰⁰,da sol antekubital venlerine yerleştirilen I.V. kateter ile bazal ACTH, kortizol, prolaktin ve DHEAS ölçümleri için kan örnekleri alındı. 15 dakika sonra hastalar testin yapılacağı odaya alındı ve odada 3 kişiden oluşan panel üyeleri tarafından karşılandı. Denekler koltuğa alındıklarında video kamera ve ses kayıt cihazı çalıştırıldı. Bir panel üyesi tarafından kişiden bir iş başvurusundaymış gibi kendisini anlatan 5 dakikalık bir sunum yapması istendi. Ayrıca şahsa panel üyelerinin sözel olmayan davranışlar ve toplum önünde konuşma analizleri için eğitim aldıkları ve görüşme sonrasında ses ve görüntü kayıtlarının incelenmesi yoluyla bu analizlerin yapılacağı söylendi. Denekler daha sonra sunumlarını hazırlamak üzere başka bir odaya alındı ve 5 dakikalık hazırlık döneminden sonra tekrar odaya davet edilerek sunumlarını yapmaları sağlandı. Konuşma sırasında 30 sn den uzun süre sessizlik olduğunda hazırlanan standart sorulardan biri sorularak görüşme tamamlandı. Daha sonra

deneklerden 1022 sayısından 13 çıkararak geriye doğru saymaları istendi ve yaptıkları her hatada başlangıç rakamına tekrar dönüleceği söylendi. 5 dakikalık aritmetik streten sonra denekler dinlenme odasına alındı ve yapılanların hepsinin kurgusal bir düzenek olduğu söylendi. Hastalardan 0., 30., 60., 90. ve 120. dakalarda hormon ölçümlerinin tekrarlanması için kan örnekleri alındı.

Kortizol, prolaktin ve DHEAS için alınan kan örnekleri standart vakumlu tüpe, ACTH için alınan örnekler ise EDTA'lı (Etilendiamin tetra asetik asit) tüpe konularak alınışından itibaren iki saat içinde santrifüj edildi ve analiz edilinceye kadar -70°C 'de saklandı.

Hastalara yatışlarının 1. gününden itibaren polivitamin (200mg/gün Tiamin içerecek şekilde) ve diazepam (ortalama 37.69 ± 16.01 mg/gün dozlarında, 15-90 mg/gün aralığında) verildi. Günlük muayenelerle ve haftada bir CIWA-A değerlendirmesi ile yoksunluk takibi yapılarak tedavinin dozu belirlendi.

26 hasta içerisinde altı hasta tedavisi tamamlanmadan taburcu olmak (çalışmadan çıkmak) istedi. Bu hastalardan üçü 28. gününde yapılan TSST öncesinde ve diğer üçü de sonrasında taburcu edildi. Toplam 23 hastaya TSST yapıldı ve 20 hastada 30. günde SBT tekrarlandı.

Kontrol grubuna ise;

1. gün sabah SBT ve 2. gün öğleden sonra TSST hasta grubuyla aynı saatlerde yapıldı ve kan örnekleri alındı.

Biyokimyasal analiz:

Serum kortizol ve DHEAS düzeyleri radyoimmuno assay (RIA), ACTH ve prolaktin düzeyleri ise immunoradyometrik assay (IRMA) yöntemi ile tayin edildi.

Serum kortizol düzeyi RIA (DSL-2100) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti $0.3 \mu\text{g/dl}$, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla $19.21 \mu\text{g/dl}$ konsantrasyonda %5.3, $19.18 \mu\text{g/dl}$ 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 prolaktin düzeyi IRMA (Prolactin IM2121) 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.

Serum ACTH düzeyi IRMA (ACTH IM2030) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.08 pg/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 7.01 pg/ml konsantrasyonda %8.1, 5.95 pg/ml konsantrasyonda %9.1 idi.

1. Her stres testi (8. gün SBT, 30. gün SBT, 28. gün TSST) sonrasında ölçümü yapılan her hormon (kortizol, DHEAS, prolaktin ve ACTH) için en yüksek değerler (pik) bulundu.

Pik Kortizol : En yüksek kortizol değeri

Pik DHEAS : En yüksek DHEAS değeri

Pik prolaktin : En yüksek prolaktin değeri

Pik ACTH : En yüksek ACTH değeri

2. Yapılan stres testlerine hormonların cevaplarını değerlendirmek için test sonrası tüm hormonların cevabındaki maksimum değişim (Δ değerleri) her test için ayrı hesaplandı.

Δ kortizol: (pik kortizol değeri) – (bazal kortizol değeri)

Δ prolaktin: (pik prolaktin değeri) – (bazal prolaktin değeri)

Δ ACTH: (pik ACTH değeri) – (bazal ACTH değeri)

Δ DHEAS: (pik DHEAS değeri) – (bazal DHEAS değeri)

3. Yine stres testlerine hormon cevaplarını değerlendirmek için test boyunca ölçülen hormon değerlerinden oluşan hormon cevap eğrisinin altında kalan alan (EAA) hesaplandı. EAA prolaktin, EAA kortizol, EAA DHEAS ve EAA ACTH değerleri her test için ayrı ayrı bulundu.

EAA kortizol: kortizol düzeyi x zaman

EAA prolaktin: prolaktin düzeyi x zaman

EAA ACTH: ACTH düzeyi x zaman

EAA DHEAS: DHEAS düzeyi x zaman

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı “Kolmogorov-Simironov” testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrollerin demografik verileri “Bağımsız Örnekler t” testi ile karşılaştırılmıştır.

Stres testlerine hormon cevaplarının anlamlı olup olmadığı hasta ve kontrollerde ayrı ayrı tekrarlayan ölçümler “ANOVA” testi ile değerlendirilmiştir.

Hasta ve kontrollerin stres testlerine hormon cevaplarının farklı olup olmadığı tekrarlayan ölçümler “ANOVA” testi ile incelenmiştir. Zaman (-15, 0, 30, 60, 90, 120. dakikalardaki hormon düzeyleri) denekler içi değişkenler olarak, hastalık durumu denekler arası faktör olarak alınmıştır.

Hasta ve kontrollerin bazal hormon, pik, Δ , EAA değerlerini karşılaştırmak için “ANCOVA” testi uygulanmıştır. Yaş, beden kitle indeksi (BKİ) ve sigara sayısı eş değişken (covariate) olarak alınmıştır.

Hastalarda 8. ve 30. gün craving testi skorları ile soğuk stres testindeki bazal hormon, pik, Δ , EAA değerleri “Eşleştirilmiş t” testi ile karşılaştırılmıştır

Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile hormon değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için “Pearson Korelasyon” testi uygulanmıştır.

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 gruplarının sosyodemografik özellikleri

Demografik Veriler	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Karşılaştırma
	n=26 Ort±SS	n=20 Ort±SS	
Yaş (yıl)	42.96±9.51	39.05±8.76	t=1.43 p=0.93
Sigara (sayı/gün)	27.69±10.32	22.50±10.19	t=1.70 p=0.61
Eğitim (yıl)	7.92±2.84	10.15±4.12	t=2.07 p=0.008*
BKİ (kg/m ²)	25.62±3.37	25.78±2.90	t=0.17 p=0.51

n: Denek sayısı, BKİ: Beden kitle indeksi

*: Kontrollerin yıl olarak eğitimleri hastalarınkinden fazla.

Hasta ve kontrol grubunun tamamı sigara içiyordu ve günlük sigara sayıları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunun eğitimi hasta grubununkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (t=2.07, p=0.008).

Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 3’de özetlenmiştir. Hastaların % 23.1’inin ailelerinde alkolizm öyküsü vardı.

Tablo 3: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Klinik veriler	Hasta grubu (n=26) Ort ± SS
Alkole başlama yaşı	21.88±6.15
Alkol kullanım süresi (yıl)	21.08±9.18
Günlük alkol miktarı (mg)	242.27±79.00
Diazem miktarı (mg/gün)	37.69±16.01
MADRS skoru	10.27±3.39
MATT skoru	28.61±7.77
CIWA-A skoru (1. gün)	25.35±5.10
CIWA-A skoru (28. gün)	4.15±4.40
SAÖ skoru	47.08±6.94
DAÖ skoru	43.92±12.84
YBOCS-hd (8. gün)	27.08±6.93
YBOCS-hd (28. gün)	24.41±5.64
BDSÖ skoru	87.08±21.93
BG skoru	6.20±5.07
AST (U/L)	31.85±9.08
ALT (U/L)	31.58±12.76
Total bilirubin (mg/dl)	0.87±0.44

MADRS: Montgomery-Asberg Depresyon Ölçüm Skalası, MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi, CIWA-A: Klinik Alkol Yoksunluk Değerlendirme Ölçeği, SAÖ: Süreklilik Anksiyete Ölçeği, DAÖ: Durumluluk Anksiyete Ölçeği, YBOCS-hd: Yale-Brown Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği (modifiye formu), BDSÖ: Buss-Durkee Saldırganlık Ölçeği, BG: Brown-Goodwin Saldırganlığın Hayat Hikayesini Değerlendirme Anketi, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

II. Kontrol grubunun ve hasta grubunun akut yoksunluktaki Soğuk Basınç Testi'ne hormonal cevapları:

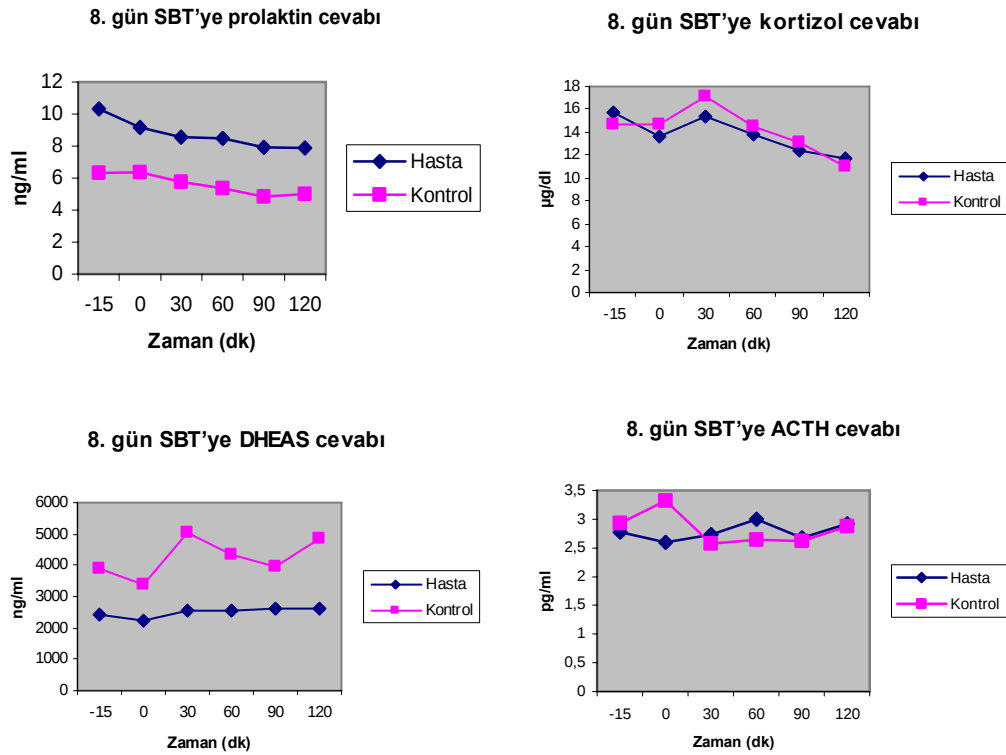
Yapılan tekrarlayan ANOVA incelemelerine göre hasta grubunun 8. günde yapılan SBT'ye prolaktin ve kortizol cevapları anlamlı bulunurken (Tablo 4), kontrol grubunun prolaktin, kortizol ve DHEAS cevapları anlamlı bulundu (Tablo 5). Hasta ve kontrol gruplarının 8. gün SBT'ye hormonal cevapları şekil 3'te gösterilmektedir.

Tablo 4: Hasta grubunun 8. gün SBT'ye hormonal cevapları

Zaman (dakika)	Prolaktin (ng/ml)	Kortizol (µg/dl)	DHEAS (ng/ml)	ACTH (pg/ml)
-15	10.32±5.25	15.71±6.82	2455.08±1119.62	2.78±1.24
0	9.16±4.76	13.57±4.56	2256.62±1195.80	2.60±1.32
30	8.56±4.12	15.34±5.87	2550.38±1747.10	2.73±1.64
60	8.47±4.61	13.86±5.52	2537.00±1724.34	3.00±1.81
90	7.94±4.24	12.33±4.29	2603.81±2135.86	2.67±1.33
120	7.88±4.26	11.72±4.74	2642.12±1960.93	2.92±1.09
F	12.39	4.64	0.49	0.62
p	<0.001*	0.005*	0.686	0.638

Tablo 5: Kontrol grubunun 8. gün SBT'ye hormonal cevapları

Zaman (dakika)	Prolaktin (ng/ml)	Kortizol (µg/dl)	DHEAS (ng/ml)	ACTH (pg/ml)
-15	6.31±2.04	14.70±3.43	3887.30±1741.42	2.93±1.19
0	6.36±2.14	14.72±4.28	3393.85±1297.22	3.32±1.69
30	5.77±2.25	17.07±7.45	5019.50±2328.97	2.57±1.52
60	5.36±1.86	14.46±5.56	4312.75±2092.42	2.64±1.37
90	4.85±1.69	13.04±5.27	3958.70±2045.74	2.62±1.38
120	5.01±1.77	10.95±3.00	4828.20±2625.07	2.88±1.78
F	8.13	4.78	4.14	2.48
p	<0.001*	0.005*	0.009*	0.065



Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarının 8. gün SBT'ye hormonal cevapları

Hastalarda yoksunluğun 8. gününde yapılan SBT sonrası bazal, pik, EAA prolaktin düzeyleri kontrollerinkinden yüksekti, Δ prolaktin düzeyinde ise anlamlı fark yoktu. Hastaların Δ kortizol düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede düşüken, bazal, pik ve EAA kortizol düzeylerinde anlamlı fark bulunamadı. Hasta grubunda bazal, pik, EAA DHEAS düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunurken, Δ DHEAS düzeyinde anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrollerin bazal, pik, Δ , EAA ACTH düzeyleri arasında da anlamlı fark bulunamadı (tablo 6).

Tablo 6: 8. gün SBT sonrası hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri

Hormonal Değerler	Hasta Grubu n=26 Ort±SS	Kontrol Grubu n=20 Ort±SS	Karşılaştırma
Bazal prolaktin (ng/ml)	10.32±5.25	6.31±2.04	t=3.562 p=0.001*
Pik prolaktin (ng/ml)	10.00±4.65	6.76±3.36	t=3.071 p=0.004*
Δ prolaktin (ng/ml)	-0.32±1.74	0.46±1.24	t=1.693 p=0.098
EAA prolaktin	1151.00±581.61	744.76±234.92	t=3.235 p=0.003*
Bazal kortizol (µg/dl)	15.71±6.82	14.70±3.43	t=0.658 p=0.515
Pik kortizol (µg/dl)	17.50±5.58	19.88±6.62	t=1.323 p=0.193
Δ kortizol (µg/dl)	1.79±5.01	5.18±5.86	t=2.118 p=0.040*
EAA kortizol	1844.67±561.43	1942.69±527.22	t=0.603 p=0.550
Bazal DHEAS (ng/ml)	2455.08±1119.63	3887.30±1741.42	t=3.204 p=0.003*
Pik DHEAS (ng/ml)	3423.54±2218.43	5980.00±2508.80	t=3.660 p=0.001*
Δ DHEAS (ng/ml)	968.46±1860.15	2092.70±2229.15	t=1.864 p=0.069
EAA DHEAS	339554.40±205329.62	576667.90±233131.8	t=3.661 p=0.001*
Bazal ACTH (pg/ml)	2.78±1.24	2.93±1.19	t=0.397 p=0.693
Pik ACTH (pg/ml)	4.11±1.67	3.77±1.68	t=0.694 p=0.492
Δ ACTH (pg/ml)	1.33±1.37	0.84±1.10	t=1.310 p=0.197
EAA ACTH	375.43±158.83	374.65±179.41	t=0.016 p=0.988

Yaş, BKİ ve günlük sigara miktarı eş değişken alınarak, bunların etkileri kontrol altına alınacak şekilde yapılan ANCOVA testinde yoksunluğun 8. gününde yapılan SBT sonrası hormonal parametreler karşılaştırıldığında bazal prolaktin, pik prolaktin ve EAA prolaktin düzeyleri kontrollere göre yüksek bulundu. Hastaların Δ kortizol düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. Hastalar ve kontrollerin bazal DHEAS, pik DHEAS ve EAA DHEAS düzeyleri karşılaştırıldığında hastalarda bu hormon düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Eş değişkenler göz önüne alındığında 8. gün SBT sonrası hormonal değerler

Hormonal Değerler	Hasta Grubu n=26 Ort±SS	Kontrol Grubu n=20 Ort±SS	Karşılaştırma
Bazal prolaktin (ng/ml)	10.32±5.25	6.31±2.04	F=6.40; df=1, 46; p=0.015*
Pik prolaktin (ng/ml)	10.00±4.65	6.76±3.36	F=4.71; df=1, 46; p=0.036*
Δ prolaktin (ng/ml)	-0.32±1.74	0.46±1.24	F=1.36; df=1, 46; p=0.250
EAA prolaktin	1151.00±581.61	744.76±234.92	F=4.96; df=1, 46; p=0.032*
Bazal kortizol (µg/dl)	15.71±6.82	14.70±3.43	F=0.42; df=1, 46; p=0.521
Pik kortizol (µg/dl)	17.50±5.58	19.88±6.62	F=1.38; df=1, 46; p=0.246
Δ kortizol (µg/dl)	1.79±5.01	5.18±5.86	F=3.83; df=1, 46; p=0.050*
EAA kortizol	1844.67±561.43	1942.69±527.22	F=0.12; df=1, 46; p=0.729
Bazal DHEAS (ng/ml)	2455.08±1119.63	3887.30±1741.42	F=6.69; df=1, 46; p=0.013*
Pik DHEAS (ng/ml)	3423.54±2218.43	5980.00±2508.80	F=8.31; df=1, 46; p=0.006*
Δ DHEAS (ng/ml)	968.46±1860.15	2092.70±2229.15	F=2.25; df=1, 46; p=0.142
EAA DHEAS	339554.40±205329.62	576667.90±233131.18	F=7.45; df=1, 46; p=0.009*
Bazal ACTH (pg/ml)	2.78±1.24	2.93±1.19	F=0.11; df=1, 46; p=0.739
Pik ACTH (pg/ml)	4.11±1.67	3.77±1.68	F=0.43; df=1, 46; p=0.515
Δ ACTH (pg/ml)	1.33±1.37	0.84±1.10	F=1.44; df=1, 46; p=0.238
EAA ACTH	375.43±158.83	374.65±179.41	F=1.12; df=1, 46; p=0.729

III. Hasta ve kontrol gruplarının 28. gün Trier Sosyal Stres Testi'ne cevapları:

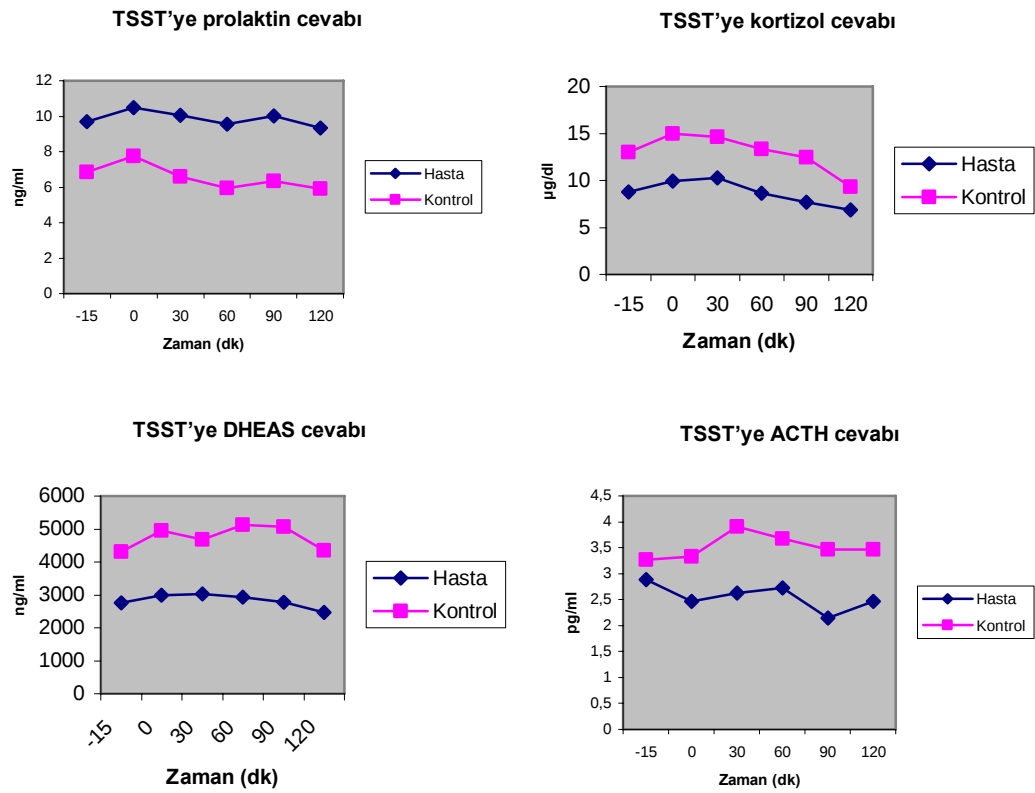
Yapılan tekrarlayan ANOVA incelemelerine göre hasta grubunda TSST'ye sadece kortizol cevabı anlamlıyken (Tablo 8), kontrol grubunun prolaktin ve kortizol cevapları anlamlıydı (Tablo 9). Hasta ve kontrol gruplarının TSST'ye hormonal cevapları şekil 4'te gösterilmektedir.

Tablo 8: Hasta grubunun TSST'ye hormonal cevapları

Zaman (dakika)	Prolaktin (ng/ml)	Kortizol (µg/dl)	DHEAS (ng/ml)	ACTH (pg/ml)
-15	9.69±5.25	8.76±3.20	2755.96±1992.01	2.88±1.50
0	10.48±5.76	9.91±4.64	2998.57±1494.95	2.46±1.24
30	10.04±5.69	10.29±4.25	3026.39±1786.97	2.63±1.54
60	9.55±5.42	8.61±3.69	2927.04±1608.86	2.72±1.75
90	10.03±5.73	7.66±3.20	2767.22±1824.11	2.15±1.02
120	9.33±5.52	6.87±3.16	2462.78±1366.86	2.47±1.72
F	0.76	6.36	0.91	1.90
p	0.511	<0.001*	0.425	0.137

Tablo 9: Kontrol grubunun TSST'ye hormonal cevapları

Zaman (dakika)	Prolaktin (ng/ml)	Kortizol (µg/dl)	DHEAS (ng/ml)	ACTH (pg/ml)
-15	6.85±1.99	12.96±3.25	4307.50±2141.56	3.27±1.25
0	7.73±3.19	15.00±6.50	4947.95±2682.94	3.33±1.49
30	6.60±2.74	14.61±4.55	4674.15±2125.08	3.91±2.38
60	5.95±2.17	13.36±4.49	5117.45±2529.48	3.68±2.12
90	6.36±2.43	12.45±4.20	5066.05±3667.20	3.47±2.27
120	5.91±2.19	9.35±2.23	4355.70±2478.52	3.47±2.08
F	6.95	7.39	1.17	0.94
p	<0.001*	<0.001*	0.328	0.446



Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarının TSST'ye hormonal cevapları

Hastalarda 28. günde yapılan TSST sonrası bazal, pik, EAA prolaktin düzeyleri kontrollerinkinden yüksekti, Δ prolaktin düzeyinde ise anlamlı fark yoktu. Hastaların bazal, pik, EAA kortizol ve EAA DHEAS düzeyleri düşükken, Δ kortizol ve Δ DHEAS düzeylerinde anlamlı fark yoktu. Hastaların bazal ACTH düzeyleri kontrollerinkine benzerken pik, Δ ve EAA ACTH düzeyleri kontrollerinkinden düşük bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: TSST sonrası hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri

Hormonal Değerler	Hasta Grubu n=23 Ort±SS	Kontrol Grubu n=20 Ort±SS	Karşılaştırma
Bazal prolaktin (ng/ml)	9.69±5.25	6.85±1.99	t=2.408; p=0.023*
Pik prolaktin (ng/ml)	12.16±6.17	8.06±3.05	t=2.818; p=0.008*
Δ prolaktin (ng/ml)	2.47±3.21	1.21±1.97	t=1.566; p=0.126
EAA prolaktin	1462.79±853.17	881.22±315.96	t=3.038; p=0.005*
Bazal kortizol (µg/dl)	8.76±3.20	12.96±3.25	t=4.261; p<0.001*
Pik kortizol (µg/dl)	12.15±4.78	17.47±6.05	t=3.220; p=0.003*
Δ kortizol (µg/dl)	3.39±4.29	4.51±4.99	t=0.794; p=0.432
EAA kortizol	1188.87±428.03	1757.50±452.61	t=4.231; p<0.001*
Bazal DHEAS (ng/ml)	2755.96±1992.01	4307.50±2141.56	t=2.460; p=0.018*
Pik DHEAS (ng/ml)	3805.87±2029.26	6493.50±3412.47	t=3.187; p=0.003*
Δ DHEAS (ng/ml)	1049.91±2083.83	2186.00±2510.72	t=1.622; p=0.113
EAA DHEAS (ng/ml)	384524.78±193732.71	629550.15±350506.24	t=2.779; p=0.010*
Bazal ACTH (pg/ml)	2.88±1.50	3.27±1.25	t=0.917; p=0.364
Pik ACTH (pg/ml)	3.55±1.79	4.95±2.61	t=2.023; p=0.051*
Δ ACTH (pg/ml)	0.67±1.37	1.68±1.86	t=2.044; p=0.047*
EAA ACTH	338.97±169.21	483.20±246.45	t=2.204; p=0.035*

Yaş, BKİ ve günlük sigara miktarı eş değişken alınarak yapılan ANCOVA testine göre TSST'ye cevap olarak hastaların bazal, pik ve EAA prolaktin düzeyleri kontrollerden yüksek, bazal, pik ve EAA kortizol düzeyleri ise kontrollerden düşük bulundu. Hasta grubunda pik DHEAS düzeyleri ile Δ ve EAA ACTH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 11).

Tablo 11: Eş değişkenler göz önüne alındığında TSST sonrası hormonal değerler

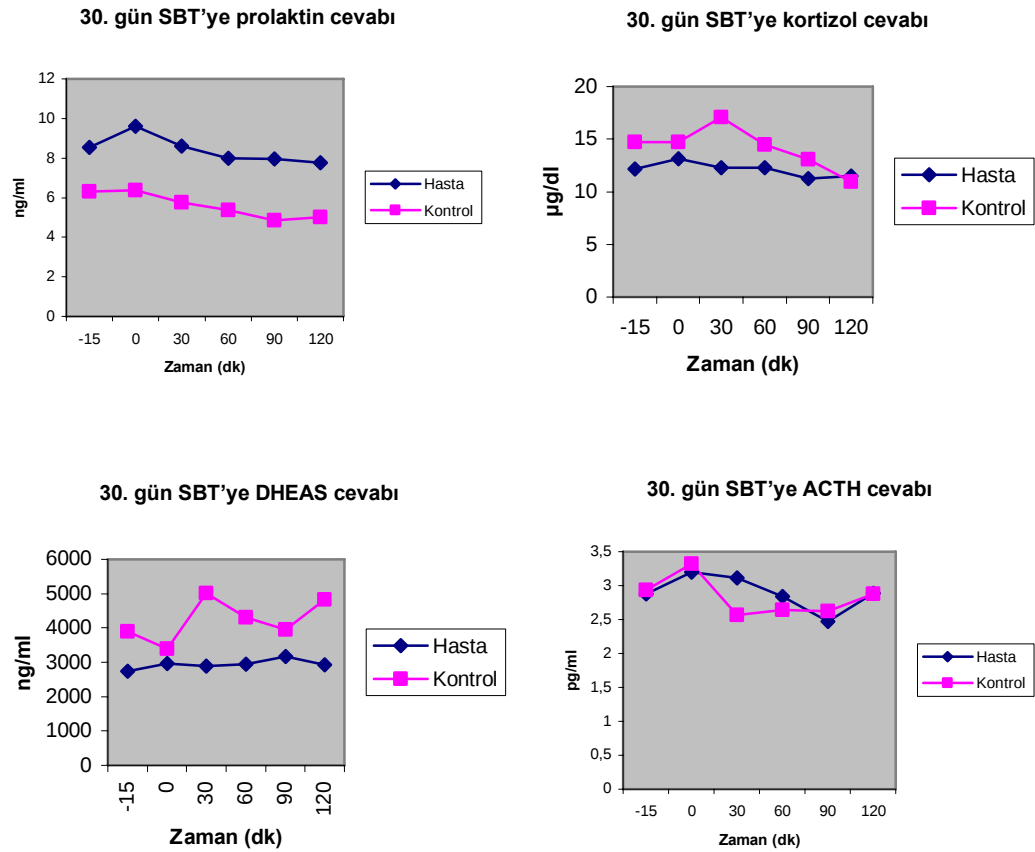
Hormonal Değerler	Hasta Grubu n=23 Ort±SS	Kontrol Grubu n=20 Ort±SS	Karşılaştırma
Bazal prolaktin(ng/ml)	9.69±5.25	6.85±1.99	F=5.02; df=1, 43; p=0.031*
Pik prolaktin (ng/ml)	12.16±6.17	8.06±3.05	F=4.51; df=1, 43; p=0.040*
Δ prolaktin (ng/ml)	2.47±3.21	1.21±1.97	F=0.51; df=1, 43; p=0.478
EAA prolaktin	1462.79±853.17	881.22±315.96	F=5.76; df=1, 43; p=0.021*
Bazal kortizol (µg/dl)	8.76±3.20	12.96±3.25	F=16.82; df=1, 43 p<0.001*
Pik kortizol (µg/dl)	12.15±4.78	17.47±6.05	F=11.15; df=1, 43; p=0.002*
Δ kortizol (µg/dl)	3.39±4.29	4.51±4.99	F=0.89; df=1, 43 p=0.351
EAA kortizol	1188.87±428.03	1757.50±452.61	F=21.53; df=1, 43; p<0.001*
Bazal DHEAS (ng/ml)	2755.96±1992.01	4307.50±2141.56	F=2.74; df=1, 43; p=0.106
Pik DHEAS (ng/ml)	3805.87±2029.26	6493.50±3412.47	F=5.41; df=1, 43; p=0.025*
Δ DHEAS (ng/ml)	1049.91±2083.83	2186.00±2510.72	F=1.54; df=1, 43; p=0.222
EAA DHEAS	384524.78±193732.71	629550.15±350506.24	F=3.64; df=1, 43; p=0.064
Bazal ACTH (pg/ml)	2.88±1.50	3.27±1.25	F=0.41; df=1, 43; p=0.523
Pik ACTH (pg/ml)	3.55±1.79	4.95±2.61	F=3.63; df=1, 43; p=0.064
Δ ACTH (pg/ml)	0.67±1.37	1.68±1.86	F=4.33; df=1, 43; p=0.044*
EAA ACTH	338.97±169.21	483.20±246.45	F=4.61; df=1, 43; p=0.038*

IV. Hasta grubunun geç yoksunlukta Soğuk Basınç Testi'ne cevapları:

Yapılan tekrarlayan ANOVA incelemelerine göre hastaların 30. gün tekrarlan SBT'ye sadece prolaktin cevapları anlamlı şekilde devam ediyordu (Tablo 12). Hasta grubunun 30. gün SBT'ye hormonal cevapları şekil 5'te gösterilmektedir.

Tablo 12: Hasta grubunun 30. gün SBT'ye hormonal cevapları

Zaman (dakika)	Prolaktin (ng/ml)	Kortizol (µg/dl)	DHEAS (ng/ml)	ACTH (pg/ml)
-15	8.53±5.18	12.14±4.56	2742.20±1429.64	2.88±1.38
0	9.61±4.64	13.16±5.82	2967.00±1648.65	3.20±2.08
30	8.61±4.98	12.25±5.08	2884.75±1688.03	3.11±2.33
60	8.00±4.45	12.31±5.69	2936.20±1605.51	2.84±1.62
90	7.95±4.60	11.55±5.03	3172.45±2118.56	2.47±1.23
120	7.77±5.28	11.50±5.43	2924.75±1816.10	2.89±1.42
F	2.82	0.66	0.55	1.85
p	0.042*	0.592	0.702	0.147



Şekil 5: Hasta grubunun 30. gün SBT'ye hormonal cevapları

30. günde tekrarlanan SBT sonrasında hastalarda bazal prolaktin seviyeleri normale dönerken, pik ve EAA prolaktin değerleri kontrol grubuna göre yüksek seyrediyordu. Bazal kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşükken, bazal, pik ve EAA kortizol düzeyleri hasta ve kontrollerde benzerdi. Hasta grubunda bazal, pik, EAA DHEAS düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunurken, Δ DHEAS düzeyinde anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun ACTH değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı (Tablo 13)

Tablo 13: 30. gün SBT sonrası hasta ve kontrol grubunun hormonal değerleri

Hormonal Değerler	Hasta Grubu n=20 Ort±SS	Kontrol Grubu n=20 Ort±SS	Karşılaştırma
Bazal prolaktin (ng/ml)	8.53±5.18	6.31±2.04	t=1.788; p=0.086
Pik prolaktin (ng/ml)	10.31±5.18	6.75±2.36	t=2.792; p=0.010*
Δ prolaktin (ng/ml)	1.78±3.10	0.46±1.24	t=1.775; p=0.084
EAA prolaktin	1275.32±900.21	744.76±234.92	t=2.550; p=0.018*
Bazal kortizol (µg/dl)	12.14±4.56	14.70±3.43	t=2.004; p=0.052*
Pik kortizol (µg/dl)	16.24±6.28	19.88±6.62	t=1.785; p=0.082
Δ kortizol (µg/dl)	4.10±4.74	5.8±5.86	t=0.676; p=0.522
EAA kortizol	1643.07±599.35	1942.69±527.22	t=1.679; p=0.101
Bazal DHEAS (ng/ml)	2742.20±1429.64	3887.30±1741.42	t=2.273; p=0.029*
Pik DHEAS (ng/ml)	3964.55±2250.78	5980.00±2508.80	t=2.674; p=0.011*
Δ DHEAS (ng/ml)	1222.35±1363.31	2092.70±2229.15	t=1.490; p=0.145
EAA DHEAS	400847.30±216183.84	576667.90±233131.18	t=2.473; p=0.018*
Bazal ACTH (pg/ml)	2.88±1.38	2.92±1.19	t=0.116; p=0.908
Pik ACTH (pg/ml)	3.78±2.12	3.77±1.68	t=0.047; p=0.962
Δ ACTH (pg/ml)	0.91±1.37	0.84±1.10	t=0.194; p=0.847
EAA ACTH	389.62±219.95	374.65±179.41	t=0.236; p=0.815

Eş değişkenler göz önüne alınarak yapılan ANCOVA testinde yoksunluğun 30. gününde yapılan SBT'ye hormon cevapları değerlendirildiğinde hasta grubunda pik, Δ ve EAA prolaktin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken kortizol, DHEAS ve ACTH düzeyleri arasında fark bulunamadı (Tablo 14)

Tablo 14: Eş değişkenler göz önüne alındığında 30. gün SBT sonrası hormonal değerler

Hormonal Değerler	Hasta Grubu n=20 Ort±SS	Kontrol Grubu n=20 Ort±SS	Karşılaştırma
Bazal prolaktin (ng/ml)	8.53±5.18	6.31±2.04	F=1.48; df=1, 40; p=0.232
Pik prolaktin (ng/ml)	10.31±5.18	6.75±2.36	F=6.75; df=1, 40; p=0.014*
Δ prolaktin (ng/ml)	1.78±3.10	0.46±1.24	F=5.61; df=1, 40; p=0.024*
EAA prolaktin	1275.32±900.21	744.76±234.92	F=7.63; df=1, 40; p=0.009*
Bazal kortizol (µg/dl)	12.14±4.56	14.70±3.43	F=3.41; df=1, 40; p=0.073
Pik kortizol (µg/dl)	16.24±6.28	19.88±6.62	F=2.27; df=1, 40; p=0.141
Δ kortizol (µg/dl)	4.10±4.74	5.8±5.86	F=0.17; df=1, 40; p=0.680
EAA kortizol	1643.07±599.35	1942.69±527.22	F=2.21; df=1, 40; p=0.146
Bazal DHEAS (ng/ml)	2742.20±1429.64	3887.30±1741.42	F=0.84; df=1, 40; p=0.367
Pik DHEAS (ng/ml)	3964.55±2250.78	5980.00±2508.80	F=2.44; df=1, 40; p=0.127
Δ DHEAS (ng/ml)	1222.35±1363.31	2092.70±2229.15	F=1.27; df=1, 40; p=0.267
EAA DHEAS	400847.30±216183.84	576667.90±233131.18	F=1.52; df=1, 40; p=0.226
Bazal ACTH (pg/ml)	2.88±1.38	2.92±1.19	F=0.53; df=1, 40; p=0.473
Pik ACTH (pg/ml)	3.78±2.12	3.77±1.68	F=0.26; df=1, 40; p=0.612
Δ ACTH (pg/ml)	0.91±1.37	0.84±1.10	F=0.01; df=1, 40; p=0.954
EAA ACTH	389.62±219.95	374.65±179.41	F=0.94; df=1, 40; p=0.339

V. Yalnızca hasta grubu için, yoksunluğun 8. gününde ve 30. gününde yapılan SBT'ye hormonal cevaplar paired t testi ile karşılaştırıldığında bazal kortizol düzeylerinde 30. günde anlamlı derecede düşme bulundu ($t=2.31$, $p=0.032$). Aynı değerlendirmede Δ prolaktin düzeyi yoksunluğun 30. gününde 8. gününe göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($t=3.09$, $p=0.006$).

VI. Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

Hasta grubunda alkol kullanım süresi ($r=0.78$, $p<0.001$) ve sigara kullanım süresi ($r=0.88$, $p<0.001$) yaşla pozitif ilişkiliydi. Sigara kullanım süresi ile BDSÖ arasında negatif ilişki vardı ($r=-0.50$, $p<0.001$) yani sigara kullanım süresi arttıkça anlık saldırganlığın şiddeti azalıyor gibi görünmekteydi. Günlük alkol miktarı ile 8. gün SBT deki Δ DHEAS düzeyleri arasında pozitif bir ilişki vardı ($r=0.55$, $p<0.001$).

Trier Sosyal Stres Testi sonrası korelasyon sonuçları şöyleydi;

28. gün TSST de bazal prolaktin düzeyleri ile pik prolaktin ($r=0.85$, $p<0.001$) ve Δ prolaktin ($r=0.71$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişki vardı.

Bazal kortizol ile EAA kortizol arasında ($r=0.56$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişki vardı. Ayrıca pik kortizol BKİ ile ters ilişkiliydi ($r=-0.57$, $p<0.001$).

Pik ACTH ile pik kortizol ($r=0.76$, $p<0.001$), Δ ACTH ile Δ kortizol ($r=0.50$, $p<0.001$) ve EAA ACTH ile EAA kortizol ($r=0.63$, $p<0.001$) pozitif ilişkili bulundu. Saldırganlığın hayat boyu değerlendirilmesi (BG) ile pik kortizol ($r=-0.53$, $p<0.001$), Δ kortizol ($r=-0.61$, $p<0.001$), ve EAA kortizol ($r=-0.53$, $p<0.001$) arasında ters ilişki vardı, yani saldırganlık arttıkça kortizol cevabı azalıyor gibi görünmekteydi.

Günlük alkol miktarı ile bazal DHEAS pozitif ilişkiliydi ($r=0.53$, $p<0.001$).

Bazal DHEAS ile Δ DHEAS ($r=0.51$, $p<0.001$) ve EAA DHEAS ($r=0.61$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişki vardı. Saldırganlığın hayat boyu değerlendirilmesi (BG) ile bazal DHEAS pozitif ilişkili bulundu ($r=0.52$, $p<0.001$).

8. gün Soğuk Basınç Testi sonrası korelasyon sonuçları;

8. gün SBT de ise bazal prolaktin ile EAA prolaktin ($r=0.95$, $p<0.001$) ve pik prolaktin ($r=0.95$, $p<0.001$) birbirleriyle pozitif ilişkiliydi.

Bazal kortizolle pik kortizol ($r=0.70$, $p<0.001$), Δ kortizol ($r=0.59$, $p<0.05$) ve EAA kortizol ($r=0.75$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişki vardı. Alkolizmin şiddeti ile bazal kortizol düzeyleri arasında ters ilişki vardı ($r=0.46$, $p<0.05$).

Bazal DHEAS ile pik DHEAS ($r=0.55$, $p<0.05$) pozitif ilişkili bulundu.

30. gün Soğuk Basınç Testi sonrası korelasyon sonuçları;

30. gün SBT de bazal prolaktin ile pik prolaktin ($r=0.82$, $p<0.001$) ve EAA prolaktin ($r=0.51$, $p<0.05$) pozitif ilişkiliydi.

Pik kortizolle bazal kortizol ($r=0.66$, $p<0.05$), Δ kortizol ($r=0.69$, $p<0.05$) ve EAA kortizol ($r=0.96$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişki vardı.

Alkolizmin şiddeti (MATT) ile anlık saldırganlık (BDSÖ) ($r=0.51$, $p<0.05$) ve hayat boyu saldırganlık (BG) ($r=0.47$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişki bulundu.

Ölçekler arasındaki korelasyon sonuçları;

Saldırganlığın hayat boyu değerlendirilmesi (BG) ile pik kortizol ($r=-0.53$, $p<0.05$), Δ kortizol ($r=-0.61$, $p<0.05$) ve EAA kortizol ($r=-0.53$, $p<0.05$) arasında ters ilişki vardı. Anlık saldırganlık (BDSÖ) ile pik prolaktin ($r=0.54$, $p<0.001$) arasında ters ilişki vardı. Hayat boyu saldırganlık ile anlık saldırganlık ($r=0.66$, $p<0.001$) ve alkol isteği (YBOCDS-hd) ile ($r=0.61$, $p<0.001$) pozitif ilişkiliydi.

VII. Kontrol grubunda korelasyon incelemeleri

Trier Sosyal Stres Testi sonrası korelasyon sonuçları;

Yaşla DHEAS ters ilişkili görünüyordu ($r=0.52$, $p<0.05$).

EAA prolaktin ile bazal prolaktin ($r=0.81$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişki vardı. Pik prolaktin ile bazal prolaktin ($r=0.77$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişki bulundu. Bazal kortizolle pik kortizol ($r=0.57$, $p<0.05$) ve EAA kortizol ($r=0.72$, $p<0.001$) pozitif ilişkiliydi.

Bazal DHEAS ile pik DHEAS ($r=0.68$, $p<0.001$) ve EAA DHEAS ($r=0.74$, $p<0.001$) arasında pozitif ilişki vardı.

Soğuk Basınç Testi sonrası korelasyon sonuçları;

SBT de bazal prolaktinle pik prolaktin ($r=0.85$, $p<0.001$) ve EAA prolaktin ($r=0.88$, $p<0.001$) arasında pozitif bir ilişki vardı.

EAA DHEAS ile bazal DHEAS ($r=0.66$, $p<0.001$) pozitif ilişkiliydi.

Özetle çalışmamızın ana bulguları şunlardı:

A. Alkol bağımlısı hastalarda akut yoksunluk döneminde fiziksel stres testinde bazal prolaktin ve fiziksel strese karşı oluşan pik ve EAA prolaktin düzeyleri kontrollere göre yüksek bulundu. Geç yoksunluk döneminde SBT tekrarlandığında ise bazal prolaktin düzeyleri normale dönmekle birlikte pik ve EAA prolaktin düzeylerindeki yükseklik devam ediyordu.

B. Kontrol grubunda sosyal strese prolaktin cevabı anlamlı bulunurken hasta grubunun prolaktin cevabı bozulmuştu. Alkol bağımlılarında SBT ye benzer şekilde TSST sonrası bazal, pik ve EAA prolaktin düzeyleri kontrollere göre yüksek bulundu.

C. Hastaların yoksunluğun 8. günündeki fiziksel stres testlerinde Δ kortizol düzeyleri kontrollere göre düşüktü ve bu düşüklük 30. günde düzelmekteydi. Ancak bazal kortizol düzeylerinde 30. günde anlamlı derecede bir düşme vardı.

D. Hasta ve kontrol grubunun TSST ye kortizol cevapları anlamlıydı ve hastaların pik ve EAA kortizol düzeyleri kontrollere göre düşüktü.

- E.** Hasta ve kontrol grubunun SBT sonrası ACTH düzeyleri arasında fark yoktu ve her iki grupta fiziksel strese ACTH cevabı anlamlı bulunmadı.
- F.** Hastalarda TSST sonrası pik, Δ ve EAA ACTH düzeyleri kontrollere göre düşüktü.
- G.** Kontrol grubunda fiziksel strese DHEAS cevabı alınırken alkol bağımlılarında 8. ve 30. günde fiziksel strese DHEAS cevabı alınmadı. Alkol bağımlılarında 8. günde SBT'ye bazal, pik ve EAA DHEAS düzeyleri kontrollere göre düşükken 30. günde yapılan DHEAS ölçümleri arasında fark yoktu.
- H.** Alkol bağımlılarının TSST sonrası pik DHEAS düzeyleri kontrollere göre düşüktü.
- İ.** TSST'de saldırganlığın hayat boyu değerlendirilmesi ile pik kortizol, Δ kortizol ve EAA kortizol arasında ters ilişki vardı, yani yaşam boyu saldırganlık eğilimi arttıkça kortizol cevabı azalıyor gibi görünmekteydi.
- J.** TSST'de bulunan bazal kortizol düzeyleri ile alkolizmin şiddeti arasında ters ilişki vardı.
- K.** Alkolizmin şiddeti ile sürekli saldırganlık skorları arasında olumlu ilişki bulundu.
- L.** Hayat boyu saldırganlık ve anlık saldırganlık ile içme isteği arasında pozitif ilişki bulundu.

TARTIŞMA

Çalışmamızın bulgularını şöyle özetlemek mümkündür:

1. Alkol bağımlısı hastalarda akut yoksunluk döneminde bazal kortizol normal iken geç yoksunluk döneminde düşmekteydi.
2. Hastalarda fiziksel strese kortizol cevabı akut yoksunluk döneminde yetersiz iken, bu durum geç yoksunlukta ortadan kalkıyordu.
3. Fiziksel strese karşı alkol bağımlılarında oluşan kortizol ve prolaktindeki değişiklikler ACTH'da görülmedi.
4. Alkol bağımlısı hastalarda akut yoksunluk döneminde bazal prolaktin yüksek iken, geç yoksunluk döneminde normale dönüyordu.
5. Fiziksel strese prolaktin cevabı, hem akut yoksunluk döneminde hem de geç yoksunluk döneminde sağlıklı insanlara göre yüksek bulundu.
6. Fiziksel strese karşı sağlıklı deneklerde oluşan DHEAS'de yükselme şeklindeki cevap, alkol bağımlılarında gerek akut, gerekse geç yoksunluk dönemlerinde görülmüyordu. Bunu destekler biçimde alkol bağımlılarının akut ve geç yoksunluk dönemlerinde fiziksel strese verdikleri DHEAS cevabı kontrollerinkinden düşük bulundu.
7. Alkol bağımlılarının 28. günde incelenen psikolojik strese kortizol cevaplarının da aynen fiziksel strese olduğu gibi azalmış olduğu bulundu.
8. Alkol bağımlılarının psikolojik strese ACTH cevapları da yetersizdi.
9. Alkol bağımlılarının psikolojik strese prolaktin cevaplarının normallerden daha yüksek olduğu görüldü.

10. Alkol bağımlılarının psikolojik strese DHEAS cevapları yetersiz bulundu.
11. Alkol bağımlılarında yaşam boyu saldırganlık şiddeti arttıkça psikolojik strese kortizol cevapları azalıyor gibi görünüyordu.
12. Alkolizmin şiddeti arttıkça saldırganlık skorları artmaktaydı.
13. Salırganlık şiddeti arttıkça yoksunlukta ortaya çıkan içme isteği şiddeti artmaktaydı.

A. Akut yoksunluk döneminde bazal ACTH ve kortizol düzeyleri ile fiziksel strese ACTH ve kortizol cevapları

Biz bu çalışmada alkol bağımlısı hastalarda erken yoksunluk döneminde normal bazal ACTH seviyeleri tespit ettik. Daha önce yapılan çalışmalarda alkol bağımlısı hastalarda yükselmiş (110,111) veya normal (112-114) plazma ACTH düzeyleri bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada bizim bulgumuza benzer şekilde 5 haftalık yoksunlukta olan alkol bağımlılarında normal bazal ACTH düzeyi tespit edilmiştir (115).

Bizim çalışmamızda akut yoksunluk döneminde ACTH'ya benzer şekilde normal kortizol düzeyleri bulundu. Yoksunluk dönemindeki çalışmaların çoğunda bazal kortizol yüksekliği bildirilmektedir (116-123). Yine çoğu çalışmada alkolü kestikten sonraki 3-4 hafta içinde bu kortizol düzeylerinin normale döndüğü (118,120-124), bazılarında ise kortizol yüksekliğinin uzun süre devam ettiği (117,125) bildirilmiştir. Bu çalışmaların aksine alkol yoksunluk döneminde bazal kortizol düzeyinin normal olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (126,127). Bizim bu bulgumuz kronik alkol kullanımına bağlı olarak bazal kortizol düzeylerinde meydana gelen düşmenin akut alkol yoksunluğunun oluşturduğu stres cevabıyla birlikte normale döndüğünü ve yoksunluğun sonlanmasıyla tekrar düşük seviyelerine döndüğünü düşündürmektedir. Bu durum HPA ekseninde akut yoksunluk döneminde geçici ve nispi bir hiperaktivasyon olduğu şeklinde yorumlanabilir. Akut alkol yoksunluk döneminde görülen HPA eksen hiperaktivasyonu 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 değişikliklerden kaynaklanmış olabilir.

Bizim çalışmamızda alkol bağımlılarının akut yoksunluk döneminde fiziksel strese kortizol cevapları düşük bulunurken, ACTH cevapları normal bulundu. Uzun süreli alkol kullanımının normal stres cevabını bozduğu bilinmektedir (128). Alkolikler HPA eksenin farmakolojik veya fizyolojik uyarılmasına kör ACTH ve/veya kortizol cevabı verirler. Alkol bağımlılarında alkol kullanımı sırasında, ya da erken ve geç yoksunlukta kontrollere göre CRH'ya düşük adrenal aktivasyon cevabı olduğu bildirilmiştir (53,129-132). İlaveten alkol bağımlılarında toplum önünde konuşma (133), soğuk basınç (134), hipertermi (125), ve operatif travma (135) gibi çeşitli psikolojik ve fiziksel uyarı testlerine kör adrenal cevaplar bulunmuştur. Baskılanmış adrenal cevabın tekrarlayan alkol intoksikasyon (22,24) ve yoksunlukları (25-28) sırasında oluşan devamlı hiperkortizolemiye cevap olarak ortaya çıktığı sanılmaktadır. Nitekim allostatik glukokortikoid yüklemesi dışarıdan ve içeriden gelen stresörlere kortizol cevabında adaptif aşağı düzenlenmeye neden olur. Fiziksel strese normal ACTH cevabı ile birlikte düşük kortizol cevabı şeklindeki bu bulgumuz akut yoksunluk döneminde adrenal düzeyde bozulma bulan çalışmaların bulgularına benzemekte (64) ve alkol bağımlılarında strese HPA eksen cevabının bozulmasının daha çok adrenal düzeyde olduğunu telkin etmektedir. Ancak son yıllarda SBT'nin daha çok sempatik sistemi aktive eden, HPA eksenini uyarmada nispeten yetersiz olan bir test olduğu da ileri sürülmektedir (136,137).

Alkol bağımlılarında fiziksel strese hormonal cevapları araştıran çalışmaların sayısı sınırlıdır. Coiro ve arkadaşları (2007) bir çalışmalarında akut yoksunluktaki alkol bağımlılarında fiziksel egzersize hiperaktif HPA eksen cevabı bulmuşlardır (yüksek kortizol ve ACTH cevabı). Bu bulguyu, fiziksel egzersizin HPA eksenini CRH ile değil de AVP yoluyla uyardığı ve fiziksel egzersize HPA eksen cevabının hipofizer düzeyden kaynaklanıyor olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (138).

Vescovi ve arkadaşları (1997) hipertermik strese hormonal ve kardiyovasküler cevapları araştırmışlar ve düşük ACTH ve kortizol cevabı bulmuşlardır. Bu bulguyu alkolün hipotalamik hipofizer üniteden ACTH ve β endorfin salınımını kontrol eden nörotransmitter yollarında yaptığı bozulmaya bağlamışlardır. Bu çalışmadaki hastaların yoksunluğun 5. haftasında olmaları nedeniyle akut yoksunluk belirtileri ortadan kalkmış olabilir (125).

Sonuç olarak bizim çalışmamızın akut yoksunluk dönemi sırasındaki kortizol ve ACTH bulguları, alkol bağımlılarında kronik hipoaktif HPA eksenin ve strese

yetersiz cevabın varlığını, bu değişikliklerin hipofizer düzeyden çok adrenal düzeyde olduğunu işaret etmektedir.

B. Geç yoksunluk döneminde fiziksel strese kortizol ve ACTH cevabı

Çalışmamızda akut yoksunluk döneminde normal bulunan bazal kortizol düzeyi geç yoksunlukla birlikte düşmekteydi ve akut yoksunluk döneminde yetersiz bulunan fiziksel strese kortizol cevabı geç yoksunlukta normale dönmekteydi. Bu da nispi HPA eksen hiperaktivasyonunun akut yoksunluk dönemine sınırlı (state) bir özellik olduğunu ve bu hiperaktivasyonun normale dönmesiyle birlikte yetersiz olan fiziksel strese cevabın da düzeldiğini göstermektedir. Çalışmamızda geç yoksunlukla birlikte kortizol cevabının normale dönmesi şeklindeki bulgumuz, daha önce yapılan ve alkoliklerin glukokortikoid homeostazisindeki bozukluğun son içkilerinden haftalar ya da aylar sonra düzeldiğini (129) ileri süren çalışmalara benzer görünmektedir. Bunu destekleyen bir bulgu olarak kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada HPA eksen aktivitesini değerlendirmek için deksametazon-süpresyon testine (DST) kortizol cevabı araştırılmış ve DST cevabı erken dönemde anormal, geç dönemde normal bulunmuştur (139). İki çalışmamızda da akut yoksunluk döneminde farmakolojik uyarıya ve fiziksel uyarıya kortizol cevabının bozulmuş olması ve bu bozulmanın geç dönemde ortadan kalkması bunun bir durum belirleyicisi olduğunu yani akut yoksunluk sendromunun düzelmesi ile düzelen bir bulgu olduğunu telkin etmektedir.

C. Geç yoksunluk döneminde psikolojik strese kortizol ve ACTH cevapları

Çalışmamızda 28. günde yapılan psikolojik stres testine kortizol ve ACTH cevapları yetersiz bulundu. Kortizol için ikili düzenleme vardır. Sabahları kortizol en yüksek seviyesine çıkarken, gece saatlerine en düşük seviyesine iner. Bu örüntü hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinin aktivasyonu ve periferik kortizolün hipofiz, hipotalamus ve hipokampus üzerinde negatif geri bildirim etkisine bağlı olarak ortaya çıkar (140). Akut stres bu diurnal eğriyle ilişkili olarak kortizol salınımında artışa neden olur. Bu durumda paraventriküler çekirdek, bazal ön beyin ve amigdalanın kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) içeren nöronlarından ek uyarılar alır (141). Kortizol cevabı amigdalanın uyarılmasıyla da ortaya çıkabilir (142) ve amigdalanın lezyonlarında kortizol tarafından stres aktivasyonunun kontrolü sekteye uğrar (143). Amigdala ve onun hipotalamusa olan çıktıları özellikle korku ve

tehlike algılanmasından sorumludur (144). Korku oluşturan durumlara mâruz kalma da kortizol cevabına neden olur. Toplum önünde konuşma gibi psikolojik stresörler “iyi görünme”yle ilgili korkulu bir durum oluşturdıkları için etkilidirler (145). Bu nedenle TSST, SBT’ye göre HPA ekseninde daha iyi uyarılma sağlıyor olabilir. Ayrıca psikolojik olarak stres oluşturan durumlarda artan kortizol düzeyleri korteks, bazal ön beyin, amigdala ve hipotalamus arasında tam ilişkiden kaynaklanır. Kronik alkol kullanımına bağlı bu bölgelerde oluşan hasarlanmalar HPA eksenin strese cevabında ilave yetersizliğe neden oluyor olabilir. Psikolojik strese cevap olarak alkol bağımlılarının HPA eksenlerindeki bulgulara gördüğümüz değişiklikler bozukluğun hipotalamik-hipofizer düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu düzeydeki bozukluklar neler olabilir? Kronik alkol tüketimi:

- a) CRH nöronlarının kontrolünü sağlayan stimulatör ve inhibitör nörotransmitter sistemlerinin aktivitesini değiştirerek azalmış CRH sentezine veya salınımına neden oluyor olabilir (146).
- b) hipofizer CRH reseptörlerinin CRH’ya duyarsızlaşmasına neden olabilir (64).
- c) hipotalamik vazopressin nöronlarının baskılanmasını artırıyor olabilir (147)
- d) kortizol üretilmesini ve salınmasını arttırarak CRH ve ACTH üzerindeki glukokortikoid negatif geri bildirime duyarlılığı arttırıyor olabilir (148).

Bildiğimiz kadarıyla alkol bağımlılarında kontrollü laboratuvar şartlarında psikolojik strese HPA eksen cevaplarını değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde Bernardy ve arkadaşlarının (1996) (149) ve Lovallo ve arkadaşlarının (2000) (133) yaptığı çalışmalarda alkol bağımlılarının psikolojik strese kortizol cevabının düşük olduğu bulunmuştur. Benzer bir bulgu da Dai ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada da bulunmuştur. Bu çalışmada alkol bağımlılarının kortizol cevaplarının yanı sıra ACTH cevaplarının da azalmış olduğu bulunmuştur (111).

Munro ve arkadaşlarının (2005) çalışmalarında ise alkol bağımlıları ile alkol bağımlısı olmayan sosyal içicilerin psikolojik strese ACTH, kortizol ve prolaktin cevapları aralarında fark bulunmamıştır (150). Bu çalışmaya alınan alkol bağımlılarının yoksunluk sürelerinin diğer çalışmalara göre daha uzun olması nedeniyle hastaların HPA eksenlerinde meydana gelen bozuklukların düzelmiş olabileceği akla gelmektedir.

Sonuç olarak alkol bağımlılarının alkolü kestikten 1 ay sonra düzelen fiziksel strese HPA eksen cevaplarının aksine, psikolojik strese cevaplarının üstelik daha üst merkezlerden (hipotalamik-hipofizer) kaynaklanır biçimde bozuk olarak sürdüğü gözlenmiştir. Bu bulgu psikolojik stres testinin fiziksel stres testine göre HPA eksen değişikliklerini göstermekte daha hassas olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ya da insanların psikolojik strese karşı başka yolların uyarılarının da devreye girmesi nedeniyle daha şiddetli cevaplar vermesinden (dolayısıyla bozukluklarının daha görülebilir hale gelmesinden) kaynaklanıyor olabilir. Kullanılan fiziksel stres testi muhtemelen strese nöroendokrin cevabın iki önemli parçasından biri olan sempatik sinir sistemini aktive ederek kortizolden çok katekolamin salgılanmasına, psikolojik stres testi ise daha üst yollarla birlikte HPA eksenini uyatarak kortizol salgılanmasına neden olmuş olabilir. Tüm bu nedenlerle psikolojik stres, alkol bağımlılarının HPA eksenlerinde meydana gelen bozulmaları daha iyi ortaya koyuyor olabilir.

D. Bazal prolaktin düzeyleri ile fiziksel ve psikolojik stres testlerine prolaktin cevapları

Bizim çalışmamızda alkol bağımlılarında akut yoksunluk döneminde bazal prolaktin yüksek iken, geç yoksunluk döneminde normale dönüyordu. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda da kronik alkol bağımlısı erkek ve kadınlarda yükselmiş prolaktin seviyeleri bildirilmiştir (151). İnsan olmayan primatlarda (152) ve laboratuvar hayvanlarında (153) alkolün indüklediği hiperprolaktinemi gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde kronik alkol kullanımına bağlı meydana geldiği düşünülen ve akut yoksunluk döneminde görülen prolaktin düzeylerindeki yükselmenin (154,155) yoksunluk ilerledikçe normale döndüğü bulunmuştur (156,157).

Prolaktin bir stres hormonu olarak bilinmektedir ve prolaktin sekresyonunun genel olarak prolaktini inhibe edici faktör (PİF), tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve daha az olarak da prolaktin salgılatıcı peptid (PRP) tarafından kontrol edildiği sanılmaktadır. PİF etkilerini oluşturan ana molekül dopamindir. Bu nedenle prolaktinin dopaminerjik sistemle yakından ilişkili olduğu ve dopaminin hipofizden prolaktin salınımını engellediği bilinmektedir (158). Alkol alımı santral dopamin salınımını artırır. Uzun dönem alkol kullanımının dopaminerjik reseptörlerde kronik uyarılmaya ve hiposensitiviteye neden olduğu bilinmektedir (159). Alkol

bağımlılarında bazal prolaktin artışı dopaminerjik baskılanmanın azalmasıyla ilgili olabilir. Ancak yeni çalışmalar, prolaktin salınımında glutamaterjik sistemin de (özellikle NMDA-reseptör sistemi) oynayabileceği muhtemel role yönelmişlerdir (160-162). Glutamaterjik ve dopaminerjik nörotransmitter sisteminin her ikisinin de alkol bağımlılığının patogeneğinde önemli olabileceği ve çeşitli metabotrofik glutamat reseptörlerinin yoksunluk semptomlarıyla ve relapsla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (163). Dolayısıyla alkol yoksunluğunda ortaya çıkan hiperprolaktinemi yoksunluk sırasında meydana gelen glutamaterjik ve dopaminerjik sistem değişikliklerine bağlı olabilir.

Alkol yoksunluğu sırasında prolaktin düzeylerini etkilediği düşünülen bir diğer sistem de hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenidir. Çeşitli çalışmalarda alkol yoksunluğu sırasında yoksunluk boyunca devam eden ve sonra düzelen tiroksin (T₄) düzeyinde azalma gösterilmiştir (164-166). Alkol bağımlısı hastalarda yoksunluk sırasında TRH uygulanmasına tiroidi uyarıcı hormon (TSH) cevabının azaldığı ve bu azalmanın ortalama 3 hafta içerisinde düzeldiği gösterilmiştir (167). Periferik tiroid hormonlarındaki düşme negatif geri bildirim mekanizmasıyla TRH salınımında artışa neden olur ve bunun sonucunda hipofizer TRH reseptörlerine aşağı düzenlenme ortaya çıkar (168) ve TSH cevabı azalır (169). Sonuç olarak tiroid işlev bozukluğunun alkol bağımlılığında akut yoksunluğa özel bir belirleyici olduğu söylenmektedir (170). TRH hipofizden TSH salınımını uyardığı gibi prolaktin salınımını da uyarır (171). Alkol yoksunluğunda meydana gelen prolaktin düzeyindeki yükselme diğer etkenlerle birlikte TRH artışına da bağlı olabilir ve prolaktin düzeyleri de tiroid fonksiyonlarının normale dönmesiyle düşüyor olabilir. Ancak biz bu çalışmada, tiroid hormonlarını ölçmediğimiz için bu ileri sürümlerimiz spekülasyondan ibaret kalmaktadır.

Bizim çalışmamızda alkol bağımlılarının akut ve geç yoksunlukta yapılan fiziksel stres testlerine, hem de geç yoksunlukta yapılan psikolojik stres testine prolaktin cevapları yüksek bulundu. Prolaktin bir stres hormonu olarak bilinmesine rağmen, prolaktinin stres cevabını nasıl etkilediği henüz aydınlatılamamıştır. Kortizolden farklı olarak deneysel stresörlere prolaktin cevapları sabit yükselme göstermemiştir; bazı çalışmalarda yükselme bulunurken (108) bazılarında azalma bulunmuş (172) diğerlerinde de değişiklik bulunmamıştır (173). Bazı çalışmalarda gerek akut fiziksel stresin gerekse psikolojik stresin serum prolaktin konsantrasyonunda yükselme

meydana getirdiği bulunmuştur (174). Strese cevap olarak prolaktin düzeyindeki yükselme çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Vazoaktif intestinal peptid, oksitosin, dopaminerjik yolaklar, TRH ve henüz bilemediğimiz faktörlerin etkisiyle strese prolaktin cevabı meydana gelebilir. TRH salınımı stresle, özellikle de soğuk stresle artmaktadır (175). TRH da prolaktin salınımına neden olduğu için ve alkol bağımlılarında zaten TRH düzeyi yüksek olduğu için daha fazla prolaktin cevabı oluşabilir. Ayrıca HPA eksen ve HPT eksen arasında henüz bilemediğimiz bazı ilişkiler alkol bağımlılarında stres cevabının kortizolden prolaktine doğru kaymasına neden olabilir. Ayrıca soğukla birlikte TRH salınımının artması kullanılan fiziksel stres testine kortizol cevabı oluşmazken prolaktin cevabının oluşmasını açıklayabilir.

Alkol bağımlılarında kortizol cevabı azalırken prolaktin cevabının artıyor olmasının nedenini tam olarak aıklayamıyoruz. Ancak bazı tahminlerimiz olabilir:

1. Strese cevap sisteminin ürünleri olan bu hormonlar farklı yolaklarla uyarılıyor ve HPA eksen hipoaktivitesi nedeniyle kortizol düşerken prolaktin cevabı bu hipoaktiviteden etkilenmiyor olabilir.
2. Alkol bağımlısı hastalarda strese cevap veren hormonal sistemlerin hepsi aynı düzeyde etkilenmiyor, dolayısıyla her bir hormon için zgn değişiklikler oluşuyor olabilir.
3. Alkol bağımlılarında var olduğu bilinen dopamin aktivitesi azlığının yoksunluk döneminde iyice belirginleşmesi, dopaminin prolaktin üzerindeki inhibitör etkisinin azalmasına ve dolayısıyla daha yüksek prolaktin cevaplarının oluşmasına neden oluyor olabilir.
4. Alkol bağımlılarında tekrarlayan yoksunluk ve intoksikasyon dönemlerinde oluşan HPA eksen hiperaktivasyonuna bağlı meydana gelen hiperkortizoleminin metabolik olumsuz etkilerinden (zellikle immun sistem ve hematopoietik sistem üzerine olan) vücudu korumak için stres cevabı prolaktine doğru kaymış olabilir. Çünkü stres oluşturacak düzeydeki kortizolün her iki sistemi de baskıladığı ve prolaktinin de bu sistemleri uyarıcı etkilerinin olduğu bilinmektedir (176,177). Bunun yanı sıra yükselen prolaktin de HPA eksen üzerinde santral düzeyde baskılayıcı etki oluşturarak eksenin hipoaktivitesini daha da artırıyor olabilir.

E. Bazal DHEAS düzeyleri ile fiziksel ve psikolojik stres testlerine DHEAS cevapları

Bizim çalışmamızda akut yoksunluk döneminde düşük bulunan bazal DHEAS yoksunluğun ilerleyen dönemlerinde normale dönüyor gibi görünüyordu. DHEA adrenal korteksten ACTH'ya cevap olarak salınan endojen hormonlardan biridir. DHEA'nın sülfatlı formu olan DHEAS başlıca adrenal bezlerden kaynaklanır, bunun yanında gonadlar ve beyinde de yapıldığı bildirilmiştir. Serumdaki DHEAS düzeyleri beyindeki düzeylerinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (178). Büyük oranda adrenal bezlerden salgılandığı bilinen DHEAS'nin düzenlenmesinden sorumlu olan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Hipofizden salınan ACTH'nın adrenal bezlerden DHEA yapımını uyardığı genel olarak kabul edilse de, belirli durumlarda kortizol ve DHEA salınışı arasında bir takım farklılıklar olduğu bilinmektedir (178-180). Alkol yoksunluğunda DHEAS salınışının nasıl etkilendiği, strese cevap olarak salınışının değişip değişmediği ve bu değişikliklerin yoksunluk dönemi geçtikten sonra sürüp sürmediği ise halen açıklığa kavuşturulamamıştır.

Adinoff ve arkadaşları (1996) 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 (37). Bu da alkol bağımlısı hastalarda ya adrenal bezin ACTH'ya aşırı duyarlı olduğu, ya da adrenalde DHEA salınımını uyaran ACTH dışı başka salgılatıcılar olabileceğini düşündürmektedir (181).

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 (24). Alkolün bu GABAerjik 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 sürülmektedir ki (22,32), bu nörosteroidlerle birlikte DHEAS düzeyinde de düşme akut yoksunluk dönemine sınırlı olarak ortaya çıkıyor olabilir.

Çalışmamızda alkol bağımlısı hastalarda bazal DHEAS düzeylerinde bu değişiklikler olmasına rağmen hastaların akut ve geç yoksunluk dönemindeki fiziksel strese ve geç yoksunluk dönemindeki psikolojik strese yükselme şeklinde beklenen DHEAS cevapları yetersiz bulundu. DHEAS'nin organizmanın strese cevabında rol aldığı ve çeşitli olumlu davranışsal ve nörotrofik etkilerinin olduğu bilinmektedir (182). Farelerde yapılan deneylerde stresle indüklenen ACTH salgılanmasının DHEAS salınımını tetiklediği ve DHEAS'nin hafızayı güçlendirici, antidepresan, anksiyolitik ve agresyonu azaltıcı etkilerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (182-185). DHEAS ayrıca kortikosteron uygulanması, oksidatif stres gibi çeşitli nedenlerle oluşan hipokampal nörotoksositeye karşı koruyucudur (186,187). Bütün bu açılardan bakılınca DHEAS organizmada stresin oluşturduğu olumsuz sonuçları azaltmak açısından önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. DHEAS nöron koruyucudur ancak bunu hangi mekanizmayla yaptığı henüz açık değildir. Bunu açıklayıcı mekanizmalardan bir tanesi DHEAS'nin periferde ve santralde antiglukokortikoid etkinliğidir (186). Çünkü glukokortikoidlerin nörotoksik oldukları bilinmektedir. Örneğin sıçanlarda uzun süre yüksek seviyede kortikosterona maruz kalma hipokampal piramidal nöronlarda kayba neden olur (188). Glukokortikoidler ayrıca anoksi ve glutamat analogları tarafından indüklenen nörodejenerasyonu güçlendirir (186). Glukokortikoidlerin bu nörotoksik etkileri DHEAS tarafından azaltılabilir ya da engellenebilir (187). Sonuçta akut strese bağlı kortizol yükselmesine cevaben muhtemelen kortizolün olumsuz etkilerinden organizmayı korumak için kontrol grubunda oluşan DHEAS yükselmesi hasta grubunda oluşmamaktadır. Bunun nedeni daha önce de ileri sürdüğümüz gibi adrenal korteks işlevlerindeki azalma olabilir. DHEAS gibi adrenal androjenlerin salınımını kontrol eden faktörlerin tamamı henüz tam olarak bilinmemektedir. Alkolizmde bu kontrol mekanizmalarının nasıl bir değişim gösterdiği konusunda ise çok daha az bilgi mevcuttur. Adrenal androjenler ve kortizolün salınımını düzenleyen etmenlerin birbirlerine benzediği bildirilmiştir (189). 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 (190). Alkol bağımlılarında daha önce de bahsedilen ACTH uygulanmasına yetersiz adrenal cevabın varlığı kortizol ile birlikte DHEAS düşüklüğünün de ana nedeni olabilir. Ayrıca strese cevaben DHEAS yükselmesinin olmayışı alkoliklerde bulunan hipokampal atrofiyi daha da arttırıyor ve sonuç olarak alkole bağlı oluşan demansa zemin hazırlıyor olabilir.

F. Alkolizm, kortizol ve saldırganlığa eğilim

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 (121). 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 (191). 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 (119,121), bazı çalışmalarda ise bunun aksine saldırgan alkol bağımlılarının daha düşük kortizol düzeyine sahip oldukları bildirilmiştir (192). Bizim çalışmamızda alkol bağımlılarında bazal kortizol düzeyleri ve saldırganlık arasında bir ilişki bulunamamış ancak psikolojik strese daha düşük kortizol cevabı verenlerin yaşam boyu saldırganlık şiddeti daha yüksek bulunmuştur. Bu durum ya kronik alkol kullanımının agresyona aşırı eğilimle birlikteliği ile, ya da agresif alkol bağımlıları daha uzun süredir ve daha fazla alkol almış oldukları için, alkolün bunlarda oluşturduğu HPA eksen bozukluğunun daha şiddetli olmasıyla açıklanabilir. 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. Alkolizm ve saldırganlık arasında güçlü bir ilişki vardır. Bizim çalışmamızda da kronik alkol bağımlılarında alkolizmin şiddeti arttıkça saldırganlık skorları artmaktaydı.

G. Saldırganlık şiddeti ve alkol içme isteği

Alkol kullanmaya yönelik şiddetli istek anlamına gelen “alcohol craving” bağımlılığın temel özelliklerden biridir ve alkolü bıraktıktan sonra yıllarca devam edebilmektedir. İçme isteği alkole yeniden dönüşlerde önemli etkenlerden biridir. Bazı yazarlar içme isteğinin kaynağının kişilikte gizli olduğunu düşünürler (193) ve içme isteğinin gelişmesinde en önemli etkenin kişilik değişkenlerinin olduğuna inanırlar (194). Kişilik ve alkol bağımlılığının gelişmesi arasındaki ilişki değişik yazarlarca ileri sürülmüş olsa da (194-198) içme isteği ve kişilik arasındaki ilişkiyi

araştıran çalışmaların sayısı sınırlıdır (199,200). Saldırganlık, antisosyal davranışlar ve madde bağımlılığı arasında ilişki olduğu daha önce gösterilmiştir (201). Teorik gözden geçirme yazıları kadar (202-204) deneysel çalışmalar da (205-207) dürtüsellik, dikkatsizlik ve saldırganlık arasında ilişki olduğunu öne sürmektedirler. Workman ve Beer'in (1992) lise öğrencilerinde yaptıkları bir çalışmada saldırganlık skorlarının alkol tüketimiyle pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (208). Bazı yazarlarca saldırganlığın alkolizmdeki önemine dikkat çekilmiş ve saldırganlığın bir prealkolik kişilik özelliği olduğu söylenmiştir (209). Başka bir çalışmada saldırganlığın erken yaşlarda gelişen alkol bağımlılığı için bir belirleyici olduğu bulunmuştur (210). Chiang ve arkadaşları (2001) bir çalışmalarında saldırganlık skorları ile alkol içme isteğinin ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu sonucu saldırganlık eğilimleri yüksek olan alkol bağımlısı hastaların alkolü, etanolün pozitif pekiştirici etkilerinden çok kendi negatif duygudurumlarıyla ilişkili olarak kullandıkları sonucuna bağlamışlardır. Böylece alkol kullanımının negatif duygudurumu azalttığı (klasik koşullanma) ve negatif duygudurumun alkol alımını arttırdığı (operan koşullanma) sonucuna varılmıştır (209).

Beyin görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler sonucunda, içme isteğinin belli beyin bölgeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Alkolün ödüllendirici etkisinin beyinde opiyat, dopamin, CRH ve kısmen de GABA ve glutamat sistemlerinde oluşturduğu değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Ödüllendirici etkinin oluşmasındaki esas beyin yapıları ise ventral tegmental alan (VTA), ventral striatum, nükleus akkumbens, amigdala ve frontal kortekstir (211,212). Alkol, nükleus akkumbens olarak adlandırılan beyin bölgesini aktive etmektedir. Burası beynin ödüllendirme merkezi olarak bilinmektedir. Bu bölgedeki alanlar amigdala ve frontal kortekse uzanmaktadır. Amigdala emosyonları kontrol eder. Stres modülasyonu ve duygudurumda da rol oynamaktadır. Frontal korteks ise görme, duyma ve koku alma duyuları ile ilişkilidir. Dorsal lateral prefrontal korteks (DLPC) alkol ve madde kullanımında ödüllendirici hafıza oluşmasında önemlidir. Alkol alımının hatırlanması DLPC'nin aktive olması ile oluşmaktadır. DLPC, bilgileri nükleus akkumbense gönderdiğinden bir hipoteze göre iyileşen alkoliklerde alkolle ilişkili durumun tetiklediği sensoryal bilgi DLPC'yi uyarak nükleus akkumbensi aktive etmektedir (213,214).

DLPC aktivitesi ve frontal korteksteki diğer alanlar orbitofrontal korteks ile kontrol edilmektedir. Bu alan “idare edici” fonksiyona sahip olup, DLPC’nin önünde yer alır ve “yargılama”da rol oynamaktadır. DLPC’nin orbitofrontal kontrolünün bozulması obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) gelişmesine yol açmaktadır (215). Ayrıca DLPC ve bazal ganglionlar arasındaki ilişki stereotipik hareketlerde önemlidir. OKB ve içme isteği arasında belli benzerlikler bulunmaktadır. Örneğin; alkol bağımlıları, iyileşme süresi boyunca dirençli düşüncelere sahip olabilmektedir. Belki de bunun sebebi amigdala veya DLPC’deki girdiler tarafından bazal ganglionların aktive olmasıdır. Eğer kişi depresyon veya anksiyete gibi affektif strese mâruz kalırsa bu ilişki oluşabilmektedir. Sonuçta alkol alımı boyunca stresteki azalma daha güçlü hafıza yoluna sebep olmaktadır. İyileşme boyunca stresli durumlar amigdalayı aktive ederek DLPC’yi uyatarak içme isteğine sebep olmaktadır. Ayrıca eğer orbitofrontal korteks herhangi bir nedenle hasar görürse (genetik predispozisyon, travma) saldırgan davranışlar oluşmaktadır (215). Saldırganlığın ve içme isteğinin ortaya çıkmasında benzer beyin bölgelerinin görev alması nedeniyle, alkol bağımlısı hastalarda genetik yatkınlıkla bu beyin bölgelerinde görülebilecek işlev bozukluklarının saldırganlık skorları yüksek alkol bağımlılarında daha yüksek içme isteğini ortaya çıkarabileceği düşünülebilir.

İçme isteği tek mekanizmayla açıklanabilen bir fenomen değildir. Bu nedenle içme isteği için kişiden kişiye ya da kişinin bulunduğu yoksunluk dönemiyle birlikte değişen mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (213). Alkolün akut alımının beyinde serotonini artırdığı ya da azalttığı konusu tartışmalıdır (216). Çoğunlukla alkolün dopamin salıverilmesi üzerindeki kolaylaştırıcı etkisini nükleus akkumbensteki 5-HT nöronları vasıtasıyla yaptığı ve alkolün akut alımının hem dopamin, hem de serotonini artırdığı kabul edilir (217). Bununla uyuşan bir düşünceye göre, alkol bağımlıları kendilerinde önceden var olan azalmış serotonerjik işlevi telafi etmek için alkole yönelirler. Düşük serotonin düzeyinin dürtüsellik, kontrol kaybı ve saldırganlıkla da ilişkili olduğu bilinmektedir (216). Serotonerjik işlev bozukluğu ile alkol isteği arasındaki ilişkinin, serotonin işlev azlığı ile saldırganlık ilişkisine benzediği düşünülebilir (213,215).

HPA eksen işlev bozukluğunun alkol bağımlılığının gelişmesinde ve nükslerde etkili olduğu bilinmektedir (49) ve aynı zamanda saldırgan davranışların ortaya çıkmasında (121) önemli olduğu sanılmaktadır. Ayrıca saldırganlık ve alkole duyulan içme isteği

arasındaki karmaşık ilişki mezokortikal yollarda dopamin, GABA ve glutamat arasındaki etkileşimden kaynaklanıyor olabilir (218). Bizim çalışmamızda saldırganlık şiddeti arttıkça yoksunlukta ortaya çıkan içme isteği şiddeti artmaktaydı. Bu durum ya saldırgan davranışlar ve içme isteğinin aynı beyin bölgeleri tarafından kontrol edilmesinden ya da serotonerjik, dopaminerjik veya diğer nörotransmitterleri de içeren işlevlerde aynı anda meydana gelen bozukluklardan ya da HPA eksen bozukluklarından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

Çalışmamızdaki hastalar yoksunluk dönemi boyunca diazepam tedavisi aldılar. Benzodiazepinlerin HPA eksenini körleştirici etkisi varsa özellikle geç yoksunluk dönemindeki sonuçlarımız değişmiş olabilir. TSST'ye daha önce gösterilmiş olan alışma etkisi nedeniyle testi tekrarlayamadık, akut yoksunluk döneminde bu testi yapamamamız nedeniyle bu dönemdeki HPA eksen bozukluklarını göstermekte yetersiz kalmış olabiliriz. Ayrıca ACTH örnek alımı ve saklanmasıyla ilgili birçok değişkenden etkilenen hassas bir hormon olduğu için ACTH sonuçlarımız ihtiyatla ele alınmalıdır. Prolaktin düzeylerini değerlendirmemize rağmen TRH düzeylerini çalışmamış olmamız elde ettiğimiz sonuçları değerlendirmede yetersizliğe neden olmuş olabilir.

Sonuç:

Bu çalışmada alkol bağımlısı hastalarda stres hormonlarının düzeyleri ve strese bu hormonların cevapları ile varsa bozuklukların yoksunluk dönemine sınırlı olup olmadığını araştırdık. Akut alkol yoksunluğu döneminde nispi HPA eksen hiperaktivitesinin, fiziksel uyarıya kortizol cevabı yetersizliğinin, bazal prolaktin düzeyindeki yükselmenin ve bazal DHEAS düzeyindeki düşmenin daha çok alkol yoksunluk dönemine sınırlı birer durum belirleyici olduklarını bulduk. Kronik hipoaktif HPA eksenin ve fiziksel strese cevabın adrenal düzeyde bozulduğunu ancak psikolojik strese cevabın ise daha üst merkezlerden (hipotalamik-hipofizer ve amigdala gibi HPA eksene uyarı sağlayan diğer beyin bölgelerinden kaynaklanır şekilde) bozulduğunu gösterdik. Dolayısıyla psikolojik stresin, fiziksel strese oranla HPA eksenini daha çok uyardığı ve alkol bağımlısı hastalarda HPA eksen bozukluklarını göstermede daha hassas olduğu kanaatine vardık.

Özellikle akut yoksunluk dönemine sınırlı şekilde bazal prolaktin düzeylerinin arttığını bulduk ve bu durumun alkol yoksunluğunda dopaminerjik ve glutamaterjik sistem değişikliklerinden kaynaklanabileceğini ya da hipotiroidiyi kompanse etmek için yükselen TRH'ya bağlı olabileceğini düşündük. Ayrıca strese kortizol cevabı azalırken prolaktin cevabının artmış olduğunu bulduk. Bunun çeşitli nedenlere bağlı olabileceğini ve muhtemelen yoksunluğun bitmesinden sonra da devam eden bir değişiklik olduğunu düşündük.

Bazal DHEAS düzeylerinin muhtemelen GABAerjik etkili diğer nörosteroidlerle birlikte yoksunlukta düştüğünü bulduk ve yoksunluk döneminde görülen anksiyete ve depresyon belirtilerinin bu durumla ilişkili olabileceği sonucuna vardık. Kortizol cevabına benzer şekilde düşmüş olarak bulunan strese DHEAS cevabının da ACTH'ya azalmış adrenokortikal cevabı işaret edebileceği kanaatine vardık.

Hipoaktif HPA eksene, etkilenen nörotansmitter sistemlerine veya beyin bölgelerine bağlı olabilecek şekilde psikolojik strese kortizol cevabı az olanlarda saldırganlık şiddetinin arttığını, alkolizm şiddetlendikçe de saldırganlık skorlarının yükseldiğini ve saldırganlık şiddeti arttıkça da yoksunlukta ortaya çıkan içme isteğinin daha belirgin hale geldiğini bulduk.

Alkol bağımlısı hastalarda strese cevap sisteminde meydana gelen bozuklukları ortaya koymak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu bozuklukların ortaya konulmasının hastalığın oluşmasını önlemede ve uzun dönemli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Coşkunol H. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları Kitap 1 Alkol Bağımlılığı Tanı ve Tedavisi. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova İzmir 1996.
2. Işık U. Alkol Bağımlılarında Temps-A Ölçeği İle Belirlenen Affektif Mizaç Özelliklerinin Demografik Veriler ve Kişilik Özellikleri İle Olan İlişkisi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri, Ankara 2007. Uzmanlık Tezi.
3. Coşkunol H, Çelikkol A. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları Kitap 1 Alkol Kullanım Bozuklukları ve Tedavisi. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova İzmir 1996, 141-155.
4. Ceylan ME, Türkcan A. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 2. CİLT, 1. Kitap Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul 2003.
5. Uluğ B. Alkol Kullanımı İle İlişkili Bozukluklar. Köroğlu E, Güleç C (eds.). Psikiyatri Temel Kitabı 2. baskı. HYB Basım Yayın, Ankara 2007,161-172.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Özden SY. Alkolizm Sebep ve Sonuçları. Alfabe Basım Yayın, İstanbul, 2002.
10. Coşkunol H, Ersoy MA. Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar. Hancı İH (ed.). Adli Psikiyatri. Medyay, İzmir 1997.
11. Rehm J, Room R, van den Brink W, Jacobi F. Alcohol use disorders in EU countries and Norway: an overview of the epidemiology. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15(4):377-88.
12. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA 1990;264(19):2511-2518.
13. McGinnis J, Foege W. Mortality and morbidity attributable to use of addictive substances in the United States. Proc Assoc Am Physicians 1999;111(2):109-118.

14. Arıkan Z, Coşar B, Işık A, Sayar SC, Işık E. Yarı kentsel bir bölgede alkolizm prevalansı. *Kriz Dergisi* 1996;4(2):93-100.
15. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M ve ark. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü. Ankara, 1998.
16. Özel MA, Güleç C. Kronik alkol epidemiyolojisi üzerine bir araştırma. 23. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı, İstanbul, 1987, ss. 179-183.
17. Ceylan ME, Göka E. Araştırma Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 2. Cilt Alkol Kullanım Bozuklukları, Yaşlılık Psikiyatrisi, Demans (1. Baskı). İstanbul, 1998.
18. Diamond I, Messing RO. Neurologic effects of alcoholism. *West J Med* 1994;161(3):279-287.
19. Parsons OA. Alcohol abuse and alcoholism. In: Nixon SJ (ed.). *Neuropsychology for Clinical Practice*. American Psychological Press, Washington DC 1996, pp. 175-201.
20. Petrakis LL, Gonzalez G, Rosenheck R, Krystal JH. Comorbidity of alcoholism and psychiatric disorders. *Alcohol Res Health* 2002;26:81-89.
21. Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *J Neurosci* 2002;22:3332-3337.
22. Khisti RT, Penland SN, VanDoren MJ, Grobin AC, Morrow AL. GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:87-95.
23. 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.
24. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol Res Health* 2003;27(2):125-133.
25. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:232-243.
26. Nutt D. Alcohol and the brain. *Br J Psychiatry* 1999;175:114-119.
27. Valenzuela CF. Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health Res World* 1997;21(2):144-148.
28. 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.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Wolkowitz OM, Reus M, Keebler A et al. Double blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999;156:646-649.
36. 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.
37. 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.
38. Finn DA, Gallaher EJ, Crabbe JC. Differential change in neuroactive steroid sensitivity during ethanol withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292(1):394-405.
39. Brady KT, Sonne SC, Pharm D. The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment and relapse. *Alcohol Res Health* 1999;23(4):263-271.
40. de Kloet ER. Hormones and the stressed brain. *Ann NY Acad Sci* 2004;1018:1-15.
41. Uhart M, Oswald L, McCaul ME, Chong R, Wand G. Hormonal responses to psychological stress and family history of alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(5):642-652.
42. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axes responses to stress: a review. *Biol Psychol* 2005;69:113-132.
43. Dallman MF, Bhatnagar S, Viavu V. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis. In Fink G. (ed.). *Encyclopedia of stress*, vol 3. Academic press, San Diego, 2000, pp. 468-477.
44. Sapolsky RM, Plotsky PM. Hypercortisolism and its possible neural bases. *Biol Psychiatry* 1990;27(9):937-952.

45. Kant GJ, Leu JR, Anderson SM. Effects of chronic stress on plasma corticosterone, ACTH and prolactin. *Physiol Behav* 1987;40:775-779.
46. Irwin M, Hauger RL, Jones L. Sympathetic nervous system mediates central CRF induced suppression of natural killer cell cytotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;255:101-107.
47. Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;273:749-750.
48. Stansbury K, Gunnar MR. Adrenocortical activity and emotion regulation. *Monogr Soc Res Child Dev* 1994;59(2-3):108-134.
49. Eşel E. Alkol ve hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001;4:94-101.
50. Fahlke C, Hard E, Eriksson CJ, Engel JA, Hansen S. Consequence of long-term exposure to corticosterone or dexamethasone on ethanol consumption in the adrenalectomized rat, and the effect of type I and type II corticosteroid receptor antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117:216-224.
51. Sinha R, O'Malley SS. Craving for alcohol: findings from the clinic and laboratory. *Alcohol Alcohol* 1999;34:223-230.
52. Coffey SF, Saladin ME, Drobles DJ, Dansky BS, Kilpatrick DG. Trauma and substance cue reactivity in individuals with comorbid posttraumatic stress disorder and cocaine or alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2002;65(2):115-127.
53. Adinoff B, Junghanns K, Kiefer F, Krishnan-Sarin S. Suppression of the HPA axis stress-response implications for relapse. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1351-1355.
54. 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.
55. Oswald LM, Wand GS. Opioids and alcoholism. *Physiol Behav* 2004;81:339-358.
56. 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.
57. 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.
58. 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.

59. Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001;53:209-243.
60. de Waele JP, Gianoulakis C. Effects of single and repeated exposures to ethanol on hypothalamic beta-endorphin and CRH release by the C57BL/6 and DBA/2 strains of mice. *Neuroendocrinology* 1993;57:700-709.
61. Rivier C, Rivier J, Lee S. Importance of pituitary and brain levels for corticotropin-releasing factor in modulating alcohol induced ACTH secretion in the rat. *Brain Res* 1996;721:83-90.
62. Clarke TK, Treutlein J, Zimmermann US, et al. HPA axis activity in alcoholism: examples for a gene-environment interaction. *Addict Biol* 2008;13(1):1-14.
63. Spencer RL, Hutchison KE. Alcohol, aging, and the stress response. *Alcohol Res Health* 1999;23:272-283.
64. Wand GS, Dobs AS. Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1290-1295.
65. 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.
66. Keedwell PA, Poon L, Papadopoulos AS, Marshall EJ, Chekley SA. Salivary cortisol measurements during a medically assisted alcohol withdrawal. *Addict Biol* 2001;6(3):247-256.
67. Barrot M, Marinelli M, Abrous Dn, RougPont F, Le Moal M, Piazza PV. Dopaminergic hyper-responsiveness of the shell of the nucleus accumbens is hormone-dependent. *Eur J Neurosci* 2000;12(3):973-979.
68. Adinoff B, Krebaum SR, Chandler PA, Ye W, Brown MB, Williams MJ. Dissection of hypothalamic-pituitary-adrenal axis pathology in 1-month- abstinent alcohol-dependent men, part 1: adrenocortical and pituitary glucocorticoid responsiveness. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:517-527.
69. Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, et al. Impaired serum cortisol stress response is a predictor of early relapse. *Alcohol Alcohol* 2003;38(2):189-193.
70. Esel E, Sofuoglu S, Aslan SS, Kula M, Yabanoglu I, Turan MT. Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2001;36:572-576.
71. Eşel E. Alkol bağımlılığına yatkınlığın biyolojik belirleyicileri. *Türk Psikiyatri Derg* 2003;14:60-71.

72. Wand GS, Mangold D, Ali M, Giggey P. Adrenocortical responses and family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1185-1190.
73. 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.
74. Valdez GR, Roberts AJ, Chan K, et al. Increased ethanol self-administration and anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal and protracted abstinence: regulation by corticotropin-releasing factor. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1494-1501.
75. 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.
76. Koenig HN, Olive MF. The glucocorticoid receptor antagonist mifepristone reduces ethanol intake in rats under limited access conditions. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:999-1003.
77. 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.
78. 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.
79. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992;6:2311-2322.
80. Morrow AL, Porcu P, Boyd KN, Grant KA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of GABAergic neuroactive steroids influences ethanol sensitivity and drinking behavior. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8(4):463-77.
81. Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 1996;17:402-439.
82. Mok WM, Herschkowitz S, Krieger NR. In vivo studies identify 5 α -pregnan-3 α -ol-20-one as an active anesthetic agent. *J Neurochem* 1991;57:1296-1301.
83. Mendelson WB, Martin JV, Perlis M, Wagner R, Majewska MD, Paul SM. Sleep induction by an adrenal steroid in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;93(2):226-229.
84. Devaud LL, Purdy RH, Morrow AL. The neurosteroid, 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one, protects against bicuculline-induced seizures during ethanol withdrawal in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:350-356.

85. Finn DA, Roberts AJ, Lotrich F, Galleher EJ. Genetic differences in behavioral sensitivity to a neuroactive steroid. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:820-828.
86. Vallee M, Mayo W, Koob GF, Le Moal M. Neurosteroids in learning and memory processes. *Int Rev Neurobiol* 2001;46:273-320.
87. Biggio G, Follesa P, Sanna E, Purdy RH, Concas A. GABA_A-receptor plasticity during long-term exposure to and withdrawal from progesterone. *Int Rev Neurobiol* 2001;46:207-241.
88. Kartalcı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:38-49.
89. Purdy RH, Morrow AL, Moore PH Jr, Paul SM. Stress-induced elevations of gamma-aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4553-4557.
90. Barbaccia ML, Roscetti G, Trabucchi, et al. Time-dependent changes in rat brain neuroactive steroid concentrations and GABA_A receptor function after acute stress. *Neuroendocrinology* 1996;63:166-172.
91. Barbaccia ML, Affricano D, Trabucchi M, et al. Ethanol markedly increases "GABAergic" neurosteroids in alcohol-preferring rats. *Eur J Pharmacol* 1999;384:1-2.
92. Marx CE, Stevens RD, Shampine LJ, et al. Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1249-1263.
93. Owens MJ, Ritchie JC, Nemeroff CB. 5 α -Pregnane-3 α ,21-diol-20-one (THDOC) attenuates mild stress-induced increases in plasma corticosterone via a non-glucocorticoid mechanism: comparison with alprazolam. *Brain Res* 1992;573:353-355.
94. Patchev VK, Shoaib M, Holsboer F, Almeida OFX. The neurosteroid tetrahydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin releasing hormone in the rat hypothalamus. *Neuroscience* 1994;62:265-271.
95. Patchev VK, Hassan AHS, Holsboer F, Almeida OFX. The neurosteroid tetrahydroprogesterone attenuates the endocrine response to stress and exerts glucocorticoid-like effects on vasopressin gene transcription in the rat hypothalamus. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:533-540.
96. Spencer RL, McEwen BS. Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic ethanol stress. *Neuroendocrinology* 1990;52:481-489.

97. Torres JM, Ortega E. Alcohol intoxication increases allopregnanolone levels in female adolescent humans. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1207-1209.
98. Pierucci-Lagha A, Covault J, Feinn R, et al. GABRA2 alleles moderate the subjective effects of alcohol, which are attenuated by finasteride. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1193-1203.
99. Romeo E, Curatolo P, di Michele F, et al. Neurosteroid alterations in mood disorders associated with alcohol withdrawal. In: Genazzani AR, Petraglia F, Purdy RH (eds.). *The Brain: Source and Target for Sex Steroid Hormones*. 1st ed. New York: The Parthenon Group; 1996:113-122.
100. Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S, Saygılı R. Michigan Alkolizm Tarama Testinin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi* 1995;34(1-2):15-18.
101. 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.
102. Can S. Aggression Questionnaire adlı ölçeğin Türk popülasyonunda geçerlilik ve güvenirlik çalışması. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri, İstanbul 2002. Uzmanlık Tezi.
103. 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.
104. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Am J Psychiatry* 1979;134:282-289.
105. Manuel for State- Trait Anxiety Inventory. California: consulting Psychologist Press, 1970.
106. İlhan IO, Demirbas H, Dogan YB. Validation study of the Turkish version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for heavy drinking in a group of male patients. *Drug Alcohol Rev* 2006;25(4):357-360.
107. Velasco M, Gomez J, Blanco M, Rodriguez I. The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects. *Am J Ther* 1997;4(1):34-38.
108. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test' a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993;28:76-81.
109. Williams RA, Hagerly BM, Brooks G. Trier social stress test, a method for use in nursing research. *Nurs Res* 2004;53(4):277-280.

110. Dai X, Thavundayil J, Santella S, Gianoulakis C. Response of the HPA axis to alcohol and stress as a function of alcohol dependence and family history of alcoholism. *J Psyneuen* 2007;32:293-305.
111. Rees LH, Bresser GM, Jeffcoate WG, Goldie DJ, Marks V. Alcohol-induced pseudo-Cushing syndrome. *Lancet* 1977;1:726-728.
112. Genazzani AR, Nappi G, Facchinetti F, et al. Central deficiency of beta-endorphin in alcohol addicts. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:583-586.
113. Brambilla F, Zarattini F, Gianelli A, Bianchi M, Panerci A. Plasma opioids in alcoholics after acute alcohol consumption and withdrawal. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:63-66.
114. Bailly D, Dewailly D, Beuscart R, et al. Adrenocorticotropin and cortisol responses to ovine corticotropin-releasing factor in alcohol dependent disorders. Preliminary report. *Horm Res* 1989;31:72-75.
115. Vescovi PP, Coiro V, Giannini A, Passeri M. Plasma β -EP, but not Met-Enk levels in abnormal chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1992;5:471-475.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Eşel E, Gönül AS, Sofuoğlu S, et al. Cortisol in alcoholics with high aggression tendency: a preliminary report. 3rd European Symposium on Drug Addiction & AIDS, 1995 October 23-26; Istanbul.
120. 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.
121. Buydens-Branchey L, Branchey MH. Cortisol in alcoholics with a disordered aggression control. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:45-54.
122. 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.

123. Von Bardeleben U, Heuser I, Holsboer F. Human CRH stimulation response during acute withdrawal and after medium-term abstention from alcohol abuse. *Psychoneuroendocrinology* 1989;14:441-449.
124. 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.
125. Vescovi PP, DiGennaro C, Coiro V. Hormonal (ACTH, cortisol, beta endorphin, and met-enkephalin) and cardiovascular responses to hyperthermic stress in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1195-1198.
126. 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.
127. 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.
128. 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(5):243-247.
129. Adinoff B, Martin PR, Bone GH, 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.
130. Adinoff B, Krebaum SR, Chandler PA, Ye W, Brown MB, Williams MJ. Dissection of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis pathology in 1-month-abstinent alcohol dependent men, part 2: response to ovine corticotropin releasing factor and naloxone. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(4):528-537.
131. 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.
132. Heuser I, Von Bardeleben U, Boll E, Holsboer F. Response of ACTH and cortisol to human corticotropin-releasing hormone after short term abstention from alcohol abuse. *Biol Psychiatry* 1988;24:316-321.
133. Lovallo WR, Dickensheets SL, Myers DA, Thomas TL, Nixon SJ. Blunted stress cortisol response in abstinent alcoholics and polysubstance abusing men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:651-658.

134. Errico AL, Parson OA, King AC, Lovallo WR. Attenuated cortisol response to biobehavioral stressors in sober alcoholics. *J Stud Alcohol* 1993;54:393-398.
135. Margraf HW, Moyer CA, Ashford LE, Lavalle LW. Adrenocortical functions in alcoholics. *J Surg Res* 1967;7:55-62.
136. McRae AL, Saladin ME, Brady KT, Upadhyaya H, Back SE, Timmerman MA. Stress reactivity: biological and subjective responses to the cold pressor and trier social stressors. *Hum Psychopharmacol* 2006;21(6):377-385.
137. Duncko R, Cornwell B, Cui L, Merikangas KR, Grillon C. Acute exposure to stress improves performance in trace eye blink conditioning and spatial learning tasks in healthy men. *Learn Mem* 2007;14(5):329-335.
138. Coiro V, Casti A, Jotti GS, et al. Adrenocorticotrophic hormone/cortisol response to physical exercise in abstinent alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(5):901-906.
139. Özsoy SD. Erken Ve Geç Alkol Yoksunluğunda HPA Eksen Aktivitesi, Nörosteroidler ve Bunların Agresyon Eğilimi İle İlişkisi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri, Kayseri 2005. Uzmanlık Tezi.
140. Jacopson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991;12:118-134.
141. Petrusz P, Merchenthaler I. The corticotropin-releasing factor system. *Neuroendocrinology*. Nemeroff CB (ed.):CRC pres, Boca Raton FL 1992;129-183.
142. Allen JP, Allen CF. Role of the amygdaloid complexes in the stress-induced release of ACTH in the rat. *Neuroendocrinology* 1974;15:220-230.
143. Blanchard DC, Blanchard RJ. Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *J Comp Physiol Psychol* 1972;81:281-290.
144. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 1996;17:875-887.
145. Lovallo WR, Pincomb GA, Brackett DJ, Wilson MF. Heart rate reactivity as a predictor of neuroendocrine responses to aversive and appetitive challenges. *Psychosom Med* 1990;52:17-26.
146. Tsigos C and Chrousos G. The neuroendocrinology of the stress response. In: *Stress, Gender and Alcohol Seeking Behavior*. NIAAA Monograph 29. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda 1995, pp. 103-124.
147. Hoffman PL, Ishizawa H, Giri PR, et al. The role of arginine vasopressin in alcohol tolerance. *Ann Med* 1990;22:269-274.

148. Adinoff B, Ruether K, Krebaum S, Iranmanesh A, Williams MJ. Increased salivary cortisol concentrations during alcohol intoxication in a naturalistic clinical sample of men. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1420-1427.
149. Bernardy NC, King AC, Parsons OA, Lovallo WR. Altered cortisol response in sober alcoholics: an examination of contributing factors. *Alcohol* 1996;13(5):493-498.
150. Munro AC, Oswald LM, Weerts EM, McCaul ME, Wand GS. Hormone responses to social stress in abstinent alcohol dependent subjects and social drinkers with no history of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(7):1133-1138.
151. Teoh SK, Mello NK, Mendelson JH. The effect of alcohol abuse on menstrual cycle. *Reproductive Neuroendocrinology of Aging and Drug Abuse* (Sarkar DK, Barnes CD eds.): CRC Press, Boca Raton FL, 1994:335-364.
152. Kornet M, Goosen C, Thyssen JH, Van Ree JM. Endocrine profile during acquisition of free-choice alcohol drinking in Rhesus monkeys: treatment with desglycinamide-(Arg)-vasopressin. *Alcohol* 1992;27:403-410.
153. Purohit V. Effects of alcohol on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. in *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Alcohol and Endocrine System: Research Monograph 23*, No.93-3533. National Institutes of Health Service, Washington DC, 1993:189-205.
154. De A, Boyadijeva N, Pastorcic M, Sarkar DK. Potentiation of estrogen's mitogenic effect on pituitary gland by alcohol consumption. *Int J Oncol* 2002;7:643-648.
155. Emanuele NV, Lapaglia N, Emanuele MA. Impact of acute and chronic ethanol exposure on prolactin release and lactotrope growth in female rats. *Endocrine* 2001;16:29-37.
156. Frias J, Rodriguez R, Torres JM, Ruiz E, Ortega E. Effects of acute alcohol intoxication on pituitary-gonadal axis hormones, beta-endorphin and prolactin in human adolescents of both sexes. *Endocrine* 2000;67:1081-1086.
157. Kutscher S, Heise DJ, Banger M, et al. Concomitant endocrine and immune alterations during alcohol intoxication and acute withdrawal in alcohol dependent subjects. *Neuropsychobiology* 2002;45:144-149.
158. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001;22:724-763.
159. Imperato A, Di Chiara G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;239:219-228.

160. Bleich S, Kornhuber J. Glutamate and schizophrenia and the N-Methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis. In Reith MEA (ed.). Dopamine and Glutamate in Psychiatric Disorders. Totowa, NJ: Human Press, 2005:169-179.
161. Bregonzio C, Moreno GN, Cabrera RJ, Donoso AO. NMDA receptors in medial zona incerta stimulate luteinizing hormone and prolactin release. *Cell Mol Neurobiol* 2004;24:331-342.
162. Pinilla L, González D, Tena-Sempere M, Aguilar R, Aguilar E. Effects of N-Methyl-D-aspartate and kainic acid on prolactin secretion in prepubertal female rats. *Eur J Endocrinol* 1996;135(4):464-468.
163. Puls I, Mohr J, Wrase J, et al. Synergistic effects of the dopaminergic and glutamatergic system on hippocampal volume in alcohol-dependent patients. *Biol Psychol* 2008;79:126-136.
164. Baumgartner A, Rommelspacher H, Otto M, et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in chronic alcoholism. I. HPT axis in chronic alcoholics during withdrawal and after 3 weeks of abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(2):284-294.
165. Heinz A, Bauer M, Kuhn S, et al. Long-term observation of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in alcohol-dependent patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93(6):470-476.
166. Ozsoy S, Esel E, Izgi HB, Sofuoglu S. Thyroid function in early and late alcohol withdrawal: relationship with aggression, family history, and onset age of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2006;41(5):515-521.
167. Sellman JD, Joyce PR. The clinical significance of the thyrotrophin-releasing hormone test in alcoholic men. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26(4):577-585.
168. Sheppard MC, Shennan KI. Desensitization of rat anterior pituitary gland to thyrotrophin releasing hormone. *J Endocrinol* 1984;101(1):101-105.
169. Winokur A, Caroff SN, Amsterdam JD, Maislin G. Administration of thyrotrophin-releasing hormone at weekly intervals results in a diminished thyrotrophin response. *Biol Psychiatry* 1984;19(5):695-702.
170. Hermann D, Heinz A, Mann K. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction* 2002;97(11):1369-1381.
171. Tashjian AH Jr, Barowsky NJ, Jensen DK. Thyrotrophin releasing hormone: direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;43(3):516-523.

172. Mutti A, Ferroni C, Vescovi PP, et al. Endocrine effects of psychological stress associated with neurobehavioral performance testing. *Life Sci* 1989;44:1831-1836.
173. Baumgartner A, Graf KJ, Kürten I. Prolactin in patients with major depressive disorder and in healthy subjects. III. Investigation of basal and post-TRH prolactin during different forms of acute and chronic psychological stress. *Biol Psychiatry* 1988;24:286-298.
174. Noel GL, Suh HK, Stone JG, Frantz AG. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;35(6):840-851.
175. Fiedler J, Jara P, Luza S, et al. Cold stress induces metabolic activation of thyrotrophin-releasing hormone-synthesizing neurons in the magnocellular division of the hypothalamic paraventricular nucleus and concomitantly changes ovarian sympathetic activity parameters. *J Neuroendocrinol* 2006;18(5):367-376.
176. Webster Marketon JJ, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell Immunol* 2008;252(1-2):16-26
177. Welniak LA, Richards SM, Murphy WJ. Effects of prolactin on hematopoiesis. *Lupus* 2001;10(10):700-705.
178. 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.
179. Hacimusalar Y, Eşel E. Panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda tek doz essitalopram uygulamasına hormonal yanıt. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18(4):266-273.
180. Kartalcı Ş, Eşel E, Özsoy S, Kula M, Turan T. Neurosteroids and cognitive functions in depressed women. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18(1):9-21.
181. Eşel E, Kartalcı S, Kula M, Özsoy S, Sofuoğlu S. Neurosteroids and cognitive functions in depressed women. 8th World Congress of Biological Psychiatry, 28 June-3 July 2005, Vienna, Austria.
182. Morgan CA 3rd, Southwick S, Hazlett G, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:819-825.
183. Compagnone NA, Mellon SH. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol* 2000;21(1):1-56.

- 184.** Melchior CL, Ritzmann RF. Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;47(3):437-441.
- 185.** Robel P, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a neuroactive neurosteroid. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:82-110.
- 186.** Kimonides VG, Khatibi NH, Svendsen CN, Sofroniew MV, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(4):1852-1857.
- 187.** Kimonides VG, Spillantini MG, Sofroniew MV, Fawcett JW, Herbert J. Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures. *Neuroscience* 1999;89(2):429-436.
- 188.** Hörtnagl H, Berger ML, Havelec L, Hornykiewicz O. Role of glucocorticoids in the cholinergic degeneration in rat hippocampus induced by ethylcholine aziridinium (AF64A). *J Neurosci* 1993;13(7):2939-2945.
- 189.** Rosenfeld RS, Hellman L, Roffwarg H, Weitzman ED, Fukushima DK, Gallagher TF. Dehydroisoandrosterone is secreted episodically and synchronously with cortisol by normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33(1):87-92.
- 190.** Parker LN, Odell WD. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev* 1980;1(4):392-410.
- 191.** 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.
- 192.** Bergman B, Brismar B. Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:311-316.
- 193.** Ausubel DP. Methadone maintenance treatment: the other side of the coin. *Int J Addict* 1983;18(6):851-862.
- 194.** Preuss UW, Frodl-Bauch T, Benda E, Soyka M, Möller H, Hegerl U. Late auditory evoked potentials (P300) do not discriminate between subgroups of alcohol-dependent patients defined by family history and antisocial personality traits. *Eur J Med Res* 1999;4(3):114-120.
- 195.** Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M. Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12(4):494-505.
- 196.** Gunderson JG, Philips KA. *Personality disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.

197. Sher KJ, Trull TJ. Personality and disinhibitory psychopathology: alcoholism and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol* 1994;103(1):92-102.
198. Prescott CA, Neale MC, Corey LA, Kendler KS. Predictors of problem drinking and alcohol dependence in a population-based sample of female twins. *J Stud Alcohol* 1997;58(2):167-181.
199. Gilbert DG. The situation x trait adaptive response (STAR) model of drug use, effects, and craving. *Hum Psychopharmacol* 1997;12(2):89-102.
200. Chiang SS, Schuetz CG, Soyka M. Effects of irritability on craving before and after cue exposure in abstinent alcoholic inpatients: experimental data on subjective response and heart rate. *Neuropsychobiology* 2002;46(3):150-160.
201. Muntaner C, Walter D, Nagoshi C, Fishbein D, Haertzen CA, Jaffe JH. Self-report vs. laboratory measures of aggression as predictors of substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 1990;25(1):1-11.
202. Gorenstein EE, Newman JP. Disinhibitory psychopathology: a new perspective and a model for research. *Psychol Rev* 1980;87(3):301-315.
203. Moffitt TE. Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: a developmental taxonomy. *Psychol Rev* 1993;100(4):674-701.
204. Tarter R, Alterman A, Edwards K: Neurobehavioral theory of alcoholism etiology; in Chaudron C, Wilkinson D (eds.). *Theories of Alcoholism*. Toronto, Addiction Research Foundation, 1989.
205. Alterman AI, Tarter RE, Petrarulo EW, Baughman TG. Evidence for impersistence in young male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1984;8(5):448-450.
206. Pelham WE, Lang AR: Parental alcohol consumption and deviant child behavior: Laboratory studies of reciprocal effects. *Clin Psychol Rev* 1993;13:763-784.
207. Reich W, Earls F, Frankel O, Shayka JJ. Psychopathology in children of alcoholics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(5):995-1002.
208. Workman M, Beer J. Aggression, alcohol dependency, and self-consciousness among high school students of divorced and nondivorced parents. *Psychol Rep* 1992;71(1):279-286.
209. Chiang SS, Schuetz CG, Soyka M. Role of aggressivity on reactivity and craving before and after cue exposure in recently detoxified alcoholics: results from an experimental study. *Eur Addict Res* 2001;7(4):184-192.

- 210.** Mann K, Ackermann K, Jung M, Morlock P, Mundle G. Aggressiveness, onset of dependence, and treatment outcome in socially well-adapted alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1998;33(1):16-19.
- 211.** Wise RA. Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 1998;51(1-2):13-22.
- 212.** Gianoulakis C. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(4):304-318.
- 213.** Anton RF. What is craving? Models and implications for treatment. *Alcohol Res Health* 1999;23(3):165-173.
- 214.** Türkcan A. Alkol kullanma isteğinin mekanizması. *Bağımlılık Dergisi* 2002;3:37-42.
- 215.** Güveli H, Saatçioğlu Ö. Alkol bağımlılığında içme isteği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18(2):140-152.
- 216.** Mann KF. Symposium “New pharmacological treatments of alcoholism”, 14th Collegium International Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, 2004 June 20-24, Paris, France.
- 217.** De Witte P, Pinto E, Ansseau M, Verbanck P. Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27(3):189-197.
- 218.** Choi KH, Clements RL, Greenshaw AJ. Simultaneous AMPA/kainate receptor blockade and dopamine D(2/3) receptor stimulation in the nucleus accumbens decreases brain stimulation reward in rats. *Behav Brain Res* 2005;158(1):79-88.

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 kızdırlırlarsa, 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:

Ek 8.**STAI FORM TX – I (DURUMLUK KAYGI ÖLÇEĞİ)**

İsim:..... Cinsiyet:.....

Yaş:..... Meslek:.....Tarih:...../...../.....

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin **anında** nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		HİÇ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMİYLE
1.	Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3	Şu anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4	Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6	Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7	Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9	Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12	Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13	Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14	Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15.	Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16.	Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17	Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18	Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19.	Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20.	Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

STAI FORM TX – 2 (SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ)

İsim:.....Cinsiyet:.....

Yaş:..... Meslek:..... Tarih:...../...../.....

YÖNERGE:Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin **anında** nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21.	Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22.	Genellikle çabuk yorulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
23.	Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24.	Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25.	Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım	(1)	(2)	(3)	(4)
26.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
27.	Genellikle sakin, kendine hakim ve soğukkanlıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
28.	Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
29.	Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
30.	Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31.	Herşeyi ciddiye alır ve endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32.	Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33.	Genellikle kendimi emniyette hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
34.	Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	(1)	(2)	(3)	(4)
35.	Genellikle kendimi hüznümlü hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
36.	Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37.	Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
38.	Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam	(1)	(2)	(3)	(4)
39.	Aklı başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40.	Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	(1)	(2)	(3)	(4)

Ek 9.

Yale-Brown Obsesif Kompulsif İçme leği (Modifiye Formu)

Lütfen aşağıdaki soruları okuduktan sonra size en uygun yanıtı o numarayı daire içine alarak işaretleyiniz. Hiç içmiyor olsanız bile bu soruları tamamlayınız. 1. ila 5. sorular sadece imeyle ilgili fikirler, düşünceler ya da hayallere işaret ederken, 6. ila 10. soruların sadece düşünmekle ilgili değil ama şu an içiyor olmakla ilgili olduğuna dikkat ediniz.

1. Zamanınızın ne kadarını imeyle ilgili fikirler, düşünceler, dürtüler ya da hayallerle geçer? Bu düşünceler ne sıklıkla olur?

- 0) İmeyle ilgili hiç düşünmem.
- 1) İmeyle ilgili bir günde 8 kereden daha az düşünürüm.
- 2) İmeyle ilgili bir günde 8 kereden daha fazla düşünürüm, fakat günün çoğu bu düşüncelerden uzak geçer.
- 3) İmeyle ilgili bir günde 8 kereden daha fazla düşünür ve günün çoğunu da böyle geçiririm.
- 4) Neredeyse içmekten başka bir şey düşünemem.

2. İmeyle ilgili fikirler, düşünceler, dürtüler ya da hayaller toplumsal ya da iş yaşamınızda işlevselliğinizi ne kadar engeller?

- 0) Toplumsal ya da iş yaşamımdaki etkinliklerimi hiç engellemez.
- 1) Toplumsal ya da iş yaşamımdaki etkinliklerimi hafıf derecede engeller, ancak genel performansımı bozmaz.
- 2) Toplumsal ya da iş yaşamımdaki performansımı belirgin derecede engeller, ancak işler hl yolundadır.
- 3) Toplumsal ya da iş yaşamımdaki performansında önemli derecede bozulmaya neden olur.
- 4) Bunlar benim elimi kolumu bağlar.

3. İmeyle ilgili fikirler, düşünceler, dürtüler ya da hayaller sizde ne kadar sıkıntı yaratır?

- 0) Hiç yaratmaz.
- 1) Sıkıntı hafıftır, nadirdir ve fazla rahatsız edici değildir.
- 2) Sıkıntı orta derecede sık ve rahatsız edicidir, fakat işler hl yolundadır.
- 3) Sıkıntı ciddi derecededir, çok sıktır ve çok rahatsız edicidir.
- 4) Sıkıntı aşırıdır, nerdeyse sürekli ve elimi kolumu bağlar.

4. İmeyle ilgili fikirlere, düşüncelere, dürtülere ya da hayallere karşı koymak için ne kadar çaba harcarsınız? Bir-iki gün içkisiz geçirip de bu düşünceler aklınıza geldiğinde hangi sıklıkla bunları önemsememeye ya da dikkatinizi bunlardan uzaklaştırmaya çalışırsınız?

- 0) Her zaman karşı koymak için devamlı bir çaba gösteririm ya da bu düşünceler o kadar azdır ki etkin olarak karşı koymam gerekmez.
- 1) oğu zaman karşı koymaya çalışırım.
- 2) Zaman zaman karşı koymaya çalışırım.
- 3) Karşı koymaksızın bu düşüncelerin neredeyse tamamına teslim olurum ama biraz da istemeden olur.
- 4) İsteyerek ve bütünüyle bu düşüncelere kapılırım.

5. İmeyle ilgili fikirler, düşünceler, dürtüler ya da hayaller bir kez aklınıza girdiğinde bunları ne lde denetleyebilirsiniz? Bunları durdurmada ya da dağıtmada ne kadar başarılı olursunuz?

- 0) Bu tür düşünceler üzerinde tam olarak kontrolüm vardır.
- 1) Bu tür düşünceler üzerinde çok kontrolüm vardır ve genellikle az bir çaba ve yoğunlaşmayla bunları durdurabilir ya da dağıtabilirim.
- 2) Bu düşünceler üzerinde orta derecede kontrol sağlarım ve bunları bazen durdurabilir ya da dağıtabilirim.
- 3) Bu tür düşünceler üzerinde kontrolüm azdır ve bu tür düşünceleri durdurmada nadiren başarılı olurum.
- 4) Bu tür düşünceler üzerinde kontrolüm yoktur ve bunlar tümüyle istemeden yaşanır.

6. Ortalama 1 hafta içinde yaklaşık ne kadar içki içersiniz? (Tür ve miktar olarak yazınız)

.....

7. Alkollü içkiler toplumsal ya da iş yaşamınızdaki işlevselliğinizi ne kadar engeller?

- 0) Toplumsal ya da iş yaşamımdaki etkinliklerimi hiç bozmaz.
- 1) Toplumsal ya da iş yaşamımdaki etkinliklerimi çok az engeller, fakat genel performansım bozulmaz.
- 2) Toplumsal ya da iş yaşamımdaki performansımı belirgin olarak engeller, fakat işler hala yolundadır.
- 3) Toplumsal ya da iş yaşamımdaki performansında önemli derecede bozulmaya neden olur.
- 4) Elimi kolumu bağlar.

8. İçmeyi istediğinizde alkol almanıza müdahale edildiğinde nasıl hissedersiniz?

- 0) Bu beni hiç rahatsız etmez.
- 1) İçmeme müdahale edilirse sadece hafif derecede bunalıtlı ya da gergin olurum.
- 2) İçmeme müdahale edilirse bunalım ve gerginliğim hafif derecede artar, ama hala idare edebilirim.
- 3) İçmeme müdahale edilirse bunalıtlı ve gerginliğimde çokbelirgin ve rahatsız edici bir artış yaşarım.
- 4) İçmemi engellemeyi amaçlayan herhangi bir müdahale bunalıtlı ve gerginliğimi öyle artırır ki elim kolum bağlanır.

9. Alkollü içki içmeye karşı koymak için ne kadar çaba harcarsınız?

- 0) Her zaman karşı koymak için devamlı çaba gösteririm, ya da o kadar az içerim ki etkin olarak karşı koymam gerekmez.
- 1) Çoğu zaman karşı koymaya çalışırım.
- 2) Zaman zaman karşı koymaya çalışırım.
- 3) İçme arzuma hiç karşı koymadan teslim olurum ve bunu biraz da istemeden yaparım.
- 4) İsteyerek ve bütünüyle bu isteklerime kapılırım.

10. Bir kez ağzınıza aldığınızda içmenizi ne kadar denetlersiniz?

- 0) İçmemi bütünüyle kontrol edebilirim.
- 1) İçmeyi sürdürmem için bir baskı hissedirim ama bunu genellikle kontrol edebilirim.
- 2) İçmeyi sürdürmek için güçlü bir baskı hissedirim ve bunu zor kontrol ederim.
- 3) İçmeyi sürdürmek için çok güçlü bir istek hissedirim ve bunun üzerindeki kontrolüm azdır.
- 4) İçme dürtüsünü bütünüyle gönülsüzce ve çok şiddetli yaşarım ve içkiyi ağzıma koyduktan sonra nadiren durabilirim.

6. sorunun puanlaması için açıklama:

Bir tek (dublenin yarısı) sert içki (rakı, votka, cin, vb.), birkadeh şarap ve birbirine 1 içki olarak alındığında,

Hiç içmiyor “0 puan”,

1-4 içki “1 puan”,

5-10 içki “2 puan”,

11-20 içki “3 puan”,

20 içkiden fazlası “4 puan” olarak alınır.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Turna Bengü Coşkun'a ait **“Alkol Bağımlılarında Psikolojik ve Fiziksel Strese Hormonal Cevaplar Ve Bunların Saldırganlıkla İlişkileri”** adlı çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 25.03.2009

İmza

Başkan Prof. Dr. Mustafa Baştürk İmza

Üye Prof. Dr. Ertuğrul Eşel..... İmza

Üye Doç. Dr. M. Tayfun Turan..... İmza

Üye Prof. Dr. Kürşad Ünlühizarcı..... İmza

Üye Yrd. Doç. Dr. Didem B. Öztop..... İmza