

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALKOL BAĞIMLILIĞI TANISI ALAN ERİŞKİN
HASTALARDA NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLERİN AŞERME
ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİ

Dr. Duriye Gizem TOSUN DİLCİ

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2018

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALKOL BAĞIMLILIĞI TANISI ALAN ERİŞKİN
HASTALARDA NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLERİN AŞERME
ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİ

Dr. Duriye Gizem TOSUN DİLCİ

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Gülcan GÜLEÇ

ESKİŞEHİR

2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Duriye Gizem TOSUN DİLCİ'ye ait “Alkol Bağımlılığı Tanısı Alan Erişkin Hastalarda Nörobilişsel İşlevlerin Aşerme Şiddetiyle İlişkisi” adlı çalışma jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Gülcan GÜLEÇ

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ferdi KÖŞGER

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Koray BAŞAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’ nunTarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülcan GÜLEÇ'e, hocalarım Sayın Prof. Dr. Cem KAPTANOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Gökay AKSARAY'a, Sayın Prof. Dr. Çınar YENİLMEZ'e, Sayın Doç. Dr. Altan EŞSİZÖĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Ferdi KÖŞGER'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali Ercan ALTINÖZ'e, katılımcılarının nöropsikolojik testlerinin yapılmasında değerli yardımlarından ötürü Sayın Psikolog Merve İNCELER CARİK'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dilci Tosun, DG. Alkol Bağımlılığı Tanısı Alan Erişkin Hastalarda Nörobilişsel İşlevlerin Aşerme Şiddeti İle İlişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2018. Alkol Kullanım Bozukluğu (AKB) kişinin alkol tüketimi üzerindeki kontrolünü kaybettiği, kronik seyirli, aşerme ve yinelemelerle seyreden bir beyin hastalığı olarak tanımlanmakta ve alkolün beyin üzerine birçok olumsuz etkisinin olduğu bilinmektedir. Aşermenin yinelemenin yordayıcısı olduğu görüşü ağırlık kazandığından beri çalışmalar aşermenin altında yatan mekanizmaları anlamak üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmamızda, AKB tanılı erişkin bireylerde nörobilişsel işlevleri kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve hasta grubunda nörobilişsel işlevlerinin aşerme şiddeti ile ilişkisini saptamayı amaçladık. Çalışmamız 01.06.2016-01.09.2018 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Bağımlılık polikliniğine başvuran, SCID-I ile değerlendirilerek Alkol Bağımlılığı tanısı konulan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, ayaktan veya serviste yatırılarak arındırma tedavisi tamamlandıktan sonra takibi devam eden 51 hasta ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan hastane personeli ve yakınlarından yaş, cinsiyet ve eğitim açısından benzer ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 44 katılımcı ile yürütülmüştür. Hasta grubuna araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu, Penn Alkol Aşerme Ölçeği, Obsesif Kompulsif Aşerme Ölçeği, Michigan Alkolizm Tarama Testi kontrol grubuna sosyodemografik veri formu ve her iki gruba nöropsikolojik test bataryası (İleri ve Geri Sayı Menzili, Stroop, Kategori Akıcılık Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, İz Sürme Testi A/B) uygulanmıştır. Hasta grubunda nörobilişsel işlevlerde kontrol grubuna göre bozulma saptanmış ve nörobilişsel işlevlerdeki bozulma ile aşerme şiddeti arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Gelecek çalışmalar AKB’de görülen nörobilişsel işlevlerdeki bozulma ve aşermenin altta yatan mekanizmalarını anlamayı hedefleyerek AKB’de daha etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: alkol bağımlılığı, aşerme, yürütücü işlevler

ABSTRACT

Tosun Dilci, DG. The Relationship Between Craving and Neurocognitive Function in Adult Patient with Alcohol Dependence, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Mental Health and Diseases Specialization Thesis, Eskişehir, 2018. Alcohol dependence is defined as a brain disease in which person loses control over alcohol consumption and is a disease with chronic progression, craving and recurrence. Alcohol is known to have many negative effects on the brain. Since the idea that craving is a predictor of relapse, studies have focused on understanding the mechanisms underlying craving. In our study, we aimed to determine the relationship between severity of craving and neuro-cognitive functions by comparing neuro-cognitive functions with control group in adults and alcohol use disorder. Patients applied to the Addiction Outpatient Clinic of Department of Mental Health and Diseases of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine between 01.06.2016-01.09.2018 and hospitalized patients for follow-up treatment were evaluated by SCID-I and diagnosed with alcohol dependence and 44 individual who met with inclusion criteria and similar to age, gender, education level with patients group from hospital staff in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine were included to the study. The sociodemographic data form, Penn Alcohol Craving Scale, Obsessive Compulsive Drinking Scale, Michigan Alcoholism Screening Test for patients group; sociodemographic data form for control group; and the neuropsychological test form for both groups (Forward and Back Digit Span Task, Stroop, Category Fluency Test, Wisconsin Card Matching Test, Trail Making Test A / B) were applied. In the patient group, neurocognitive functions were found to be impaired according to the control group and a positive relationship was found between the impairment of neurocognitive functions and severity of craving. Future studies may help to develop more effective treatment modalities in alcohol use disorder by aiming to understand the underlying mechanisms of disruption and neurocognitive functions in alcohol use disorder.

Key Words: alcohol dependence, craving, neurocognitive function.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Alkollü İçeceklerin Emilim, Dağılım ve Metabolizması	3
2.1.1.Emilim	3
2.1.2.Metabolizma	3
2.1.3.Beyin Üzerine Etkiler	3
2.2.Alkolle İlişkili Bozukluklar	5
2.2.1.Alkol Kullanım Bozukluğu	5
2.2.2.Epidemiyoloji	7
2.2.3.Etiyoloji	7
2.2.4.Eş Tanı	10
2.2.5.Alkol Kullanım Bozukluğu Tipolojileri	11
2.2.6.Alkol Kullanım Bozukluğunun Yol Açtığı Bozukluklar	11
2.3.Alkol Kullanım Bozukluğu ve Nörobilişsel İşlevler	14
2.4.Aşerme	16
2.4.1.Aşermenin Nörobiyolojisi	18
2.4.2.Aşermenin Klinik Yönleri	20
3.GEREÇVE YÖNTEM	21
3.1.Örneklem Seçilimi	21
3.2.Yöntem	22
3.3.Kullanılan Psikiyatrik Ölçekler	22
3.4.Kullanılan Nöropsikolojik Testler	23

	Sayfa
3.5.İstatistiksel Yöntem	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55
EKLER	
EK 1: Sosyodemografik Veri Formu	
EK 2: Penn Alkol Aşırme Ölçeği	
EK 3: Michigan Alkolizm Tarama Testi	
EK 4: Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	Anterior Singulat Korteks
ADH	Alkol Dehidrogenaz
AKB	Alkol Kullanım Bozukluğu
ALDG	Aldehid Dehidrogenaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CIWA-R	Alkol Yoksunluğu Değerlendirme Ölçeği
CRF	Kortikotropin Salınım Faktör
DS	Dorsal Striatum
DSM-5	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
dlPFC	Dorsolateral Prefrontal Korteks
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
İST-A/B	İz Sürme Testi A/B
KAS	Kategori Akıcılık Testi
KS	Korsakoff Sendromu
MATT	Michigan Alkolizm Tarama Ölçeği
MR	Magnetik Rezonans
NAc	Nucleus Accumbens
NMDA	N-metil-D-aspartat
OKİÖ	Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği
OFC	Orbitofrontal Korteks
PAAÖ	Penn Alkol Aşırma Ölçeği
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PFC	Prefrontal Korteks
SPECT	Tek Foton Emisyon Tomografi
VS	Ventral Striatum
vmPFC	Ventromedial Prefrontal Korteks
WAIS-R	Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği
WS	Wernicke Sendromu
WKET	Wisconsin Kart Eşleme Testi

WKS	Wernicke-Korsakoff Sendromu
SCID-I	DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme



TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması Sonucu Anlamlı Farklılık Gösteren Değişkenler	30
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	33
4.3. Hasta Grubunun Nöropsikolojik Test Sonuçlarının PAAÖ, OKİÖ ve MATT Ölçekleri ile İlişkisi	34
4.4. Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre İstatistiksel Fark Saptanan Nöropsikolojik Testler, PAAÖ, OKİÖ, MATT Ölçeklerinin Ayıklık Süresiyle İlişkisi	35
4.5. Remisyonda Olmayan ve Remisyonda Olan Hasta Grubunun Alkol Kullanım Özelliklerinin Karşılaştırılması	37
4.6. Remisyonda Olmayan, Remisyonda Olan ve Kontrol Grubunun Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Karşılaştırması	41

1. GİRİŞ

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), kronik, yinelemeler ile seyreden bir hastalık olup, yılda 3.3 milyon kişinin ölümüne yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Amerika’da 2015 yılında 15 milyon erişkin AKB tanısını karşılamaktadır (1). Genel olarak değerlendirildiğinde dünyada 2 milyar insan alkol tüketmekte, 76.3 milyon insana AKB tanısı konmakta, dünyadaki ölümlerin %3.2 kadarı alkol kullanımına bağlı olmaktadır (2).

AKB’de alkolün olumsuz sonuçlarına rağmen alkol tüketimini kontrol etme kapasitesinde bozulma izlenmektedir (3). Yazında alkolün nörotoksik etkisi ve alkolle ilişkili beyin hasarını gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır (4). Alkolün neden olduğu beyin hasarına bağlı olarak birçok bilişsel yetide bozulma saptanmıştır (5).

AKB’nin yol açtığı sorunları engellemek için yeni tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu yeni stratejilerin değerlendirilebilmesi için alkolün beyin sistemi üzerine olan etkilerinin bilinmesi ve AKB’de bunun nasıl bozulduğunun saptanması gerekmektedir (6).

Aşerme AKB’nin önemli bir yapısal elemanı olup DSM-5’de tanısal kategori olarak Madde Kullanım Bozukluğuna (MKB) eklenmiştir. Aşerme, o anda madde kullanmayı istemekle karakterize, edinilmiş bir dürtü olarak tanımlanabilir. Uzun süreli madde kullanımı sonucunda madde ve işaretleyicilerine karşı gelişen duyarlılık ile ilişkilidir (7). Bu duyarlılık nedeniyle AKB’de uzun yoksunluk dönemlerinde bile aniden aşerme görülebilmektedir. Subjektif bir deneyim olan aşerme genellikle yinelemenin öncülü olarak kabul edilmektedir (8). Araştırmacılar bu nedenle alkol aşerme ve yinelemeyi kronik alkol tüketiminin devam etmesindeki etkenlerden biri olarak ele almakta (9) ve aşerme ve yinelemenin altta yatan mekanizmalarını anlamayı hedeflemektedirler (8).

Madde bağımlılığını açıklamak üzere ortaya atılmış olan *Frontostriatal Disfonksiyon Teorisi*, kişilerin madde kullanımı üzerindeki zayıf dürtü kontrolünü kortikal ve limbik sistemdeki bozukluklarla açıklamaya çalışmaktadır (9). Frontostriatal döngüde bozulma kişinin madde ve madde ile ilişkili işaretleyicilere patolojik yanıt vermesine neden olmaktadır (6). Bu patolojik yanıtta etkili olan nedenler, bozulmuş yanıt inhibisyonu, “yukarıdan-aşağıya” olan yürütücü işlevlerde bozulmadır (10). Bu bozulma, kişide bozulmuş karar verme ve dürtü kontrol sorunları

sonucunda madde ve işaretleyicilere artmış hassasiyete ve aşermeye neden olmaktadır (11).

Bu çalışmada, AKB tanısı alan hastaların ayıklık dönemindeki bilişsel işlevlerini ve aşerme şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızın başlıca hipotezleri şunlardır:

1) AKB tanılı kişilerin bilişsel işlevlerinde sağlıklı kontrollere göre bozulma ve hasta grubunda saptanan bilişsel bozulma ile hastaların aşerme şiddeti arasında pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır.

2) AKB tanılı kişilerde bilişsel işlevlerde düzelme ile ayıklık süresi arasında pozitif yönlü ilişki vardır.

3) AKB tanılı kişilerde aşerme şiddeti ile ayıklık süresi arasında negatif yönlü ilişki vardır.

4) Remisyonda olan AKB tanılı kişileri bilişsel işlevleri sağlıklı kontrollere yakın sonuçlar vermektedir.

5) Remisyonda olmayan AKB tanılı kişilerin bilişsel işlevlerinde sağlıklı kontrollere göre bozulma saptanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Alkollü İçeceklerin Emilim, Dağılım ve Metabolizması

2.1.1 Emilim

Alkol içildikten sonra %10'u mideden, geri kalan kısmı ise ince barsaktan emilir (7). Alkolün kandaki en yüksek konsantrasyona ulaşması midenin dolu veya boş olmasına, tüketim süresine göre değişmekle beraber ortalama 30-90 dakika arasındadır. Alkolün hızlı tüketimi pik konsantrasyona hızlı ulaşmasını sağlar (12).

Alkol kana geçtiğinde vücut dokularında eşit bir şekilde dağılmakla beraber yüksek oranda su içeren dokular yüksek oranda alkol alırlar (13).

2.1.2 Metabolizma

Emilen alkolün tamamına yakını karaciğerde oksidasyona uğrar, az bir miktarı ise değişmeden böbrekler ve akciğer yoluyla atılır (14).

Alkol, alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz adı verilen iki enzim tarafından metabolize edilir. Alkol dehidrogenaz enzimi alkolü asetaldehite metabolize ederken, aldehit dehidrogenaz enzimi asetaldehiti asetik asite metabolize eder. Yapılan bazı çalışmalarda alkol dehidrogenaz enziminin kadınlarda erkeklere nazaran daha düşük düzeyde olduğu saptanmış olup, bu durum kadınların erkeklerle aynı miktarda alkol tüketmesine rağmen daha kolay intoksikasyon belirtisi göstermesini açıklamaktadır (7).

2.1.3 Beyin Üzerine Etkileri

Alkolün diğer kötüye kullanılan maddelerden farklı olarak beyinde doğrudan etki ettiği bir reseptör bulunamamıştır. Alkol birçok biyokimyasal sistem ile etkileşim içerisinde (12). Yapılan bazı çalışmalarda alkolün akut kullanımda hücre membran akışkanlığı ve geçirgenliğini arttırdığı, kronik kullanımda ise bu geçirgenlikte bozulma ve azalmaya sebep olduğu düşünülmektedir(14). Hücre zarının akışkanlığı ve geçirgenliğindeki değişimlerin iyon kanalları ve diğer işlevsel proteinler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle son dönem çalışmalar alkolün iyon kanallarına etkisi üzerine olmaktadır. Birçok çalışmada alkolün, glutamat reseptörleri ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalını inhibe ederken, nikotinik asetilkolin, serotonin ve Gama-Aminobütirik Asit (GABA) Tip A reseptörünü uyardığı bildirilmektedir (7).

Alkol, ödül etkisini, ventral tegmental alan (VTA) ve nucleus akumbens (NAc) bölgesinde dopaminerjik transmisyonu arttırarak göstermektedir. Alkolün ödül etkisinden kompulsif kullanıma geçiş hücresel düzeyde ortaya çıkan çoklu mekanizmalarla bağlantılıdır (15). Alkolün ödül etkisinde etkili olan mekanizmalardan bir diğeri de arkuat çekirdekte β -endorfinlerin salınımı ile NAc'da dopamin salınmasının uyarılmasıdır. Naltrekson gibi opioid antagonisti ilaçların alkol aşermesini azaltmasının altında yatan mekanizmanın bu olduğu düşünülmektedir (13).

Alkol, öğrenme ve bellek işlevlerini de etkilemektedir. Amigdala, hem VTA hem de NAc ile ilişkili bir yapıdır. Amigdala, söz konusu bağlantıları sayesinde dopaminerjik nöronlar aracılığıyla ödülle ilişkili öğrenmede ve ödülle ilişkili uyarıların hatırlanmasında görev almaktadır (16). Beyinde alkolün yarattığı haz etkisi bu sırada var olan çevresel uyarılarıyla birlikte (koşullu uyarı) yeni bir bellek oluşturur. Aşermenin hatırlatıcı uyarılarıyla ortaya çıkmasının nedeni bağımlılık sonucunda gelişen moleküler bir hafızanın olmasıdır (17). Öğrenme sürecinde önemli rolü olduğu bilinen hipokampus; emosyonel dışavurum ve basit dürtülerin düzenlenmesinde rol oynayan hipotalamusun, amigdala ve ödül sistemiyle ilişkili olduğu bu nedenle alkolle ilişkili nörobiyolojik süreçlerde etkili olabileceği düşünülmektedir (18).

Frontal lob alkol kullanımından etkilenen en önemli bölgedir. Akut intoksikasyon ve kronik alkol kullanımı; davranış kontrolü, disinhibisyon ve bilişsel yetilerde bozulmaya yol açmaktadır (9). AKB tanılı hastalarda yapılan Magnetik Rezonans (MR), Pozitron Emisyon Tomografi (PET), Tek Foton Emisyon Tomografi (SPECT) ve beyin uyarım çalışmalarının sonucunda prefrontal korteks (PFC), orbitofrontal korteks (OFC) ve anterior singulat kortekste (ACC) değişiklikler saptanmış olup, bu değişikliklerin frontal lobda alkolün indüklediği nöroadaptasyonların sonucu olduğu düşünülmüştür. Subkortikal sistemlerdeki değişikliklerle birlikte prefrontal korteksin fonksiyonlarını ve inhibe edici etkisinin bozulması kompulsif alkol kullanımıyla sonuçlanmaktadır (19).

2.2 Alkolle İlişkili Bozukluklar

2.2.1 Alkol Kullanım Bozukluğu

AKB, tekrarlayan sağlık, psikolojik, ve sosyal sorunlara rağmen devam eden kullanım ve alkol kullanımına karşı bozulmuş kontrolle karakterize kronik, tekrarlayıcı bir bozukluktur (3). Alkolün düşük riskli kullanım, yüksek riskli kullanım, zararlı kullanım ve kullanım bozukluğuna uzanan geniş yelpazede kullanım alanı bulunmaktadır (20)

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5)'nda Alkol Kötüye Kullanımı ve Bağımlılık tanıları birleştirilmiş “Madde ile ilişkili Bozukluklar ve Bağımlılık Bozuklukları” ana başlığı altında Alkol Kullanım Bozukluğu (AKB) ismiyle tanımlanmıştır.

DSM-5 AKB tanı ölçütleri;

A. On iki aylık bir süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan, sorunlu bir alkol kullanım örüntüsü:

1. Çoğu kez istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alkol alınır.

2. Alkol kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.

3. Alkol elde etmek, alkol kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.

4. Alkol kullanmaya içinin gitmesi ya da alkol kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.

5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici alkol kullanımı.

6. Alkolün etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın alkol kullanımını sürdürme.

7. Alkol kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.

8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda alkol kullanma.

9. Büyük bir olasılıkla alkolün neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın alkol kullanımı sürdürme.

10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:

a. Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde alkol kullanma gereksinimi.

b. Aynı ölçüde alkol kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.

11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

a. Alkole özgü yoksunluk sendromu

b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için alkol (ya da benzodiazepin gibi yakından ilişkili bir madde) alınır.

Bu tanı ölçütlerinden;

2-3 belirtinin olması ağır olmayan AKB,

4-5 belirtinin olması orta derecede AKB,

6 ya da daha fazla belirtinin olması ağır derecede AKB'ye işaret eder.

Bunlardan başka AKB için 3 belirleyici tanımlanmıştır. Bunlar:

Erken düzelme ile giden: Daha önce AKB için tanı ölçütleri tam olarak karşılandıktan sonra, AKB'nin hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında, "Alkol kullanmaya içinin gitmesi ya da alkol kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme"), 12 aydan daha kısa süreli olmak üzere, en az üç aydır karşılanmamaktadır.

Kalıcı düzelme ile giden: Daha önce AKB için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, AKB'nin hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında, "Alkol kullanmaya içinin gitmesi ya da alkol kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme"), 12 ay ya da daha uzun bir süredir, hiçbir zaman karşılanmamaktadır.

Denetimli çevrede: Kişi, alkole ulaşmasının kısıtlandığı bir çevrede ise bu ek belirleyici kullanılır (21).

2.2.2 Epidemiyoloji

ABD’de gerçekleştirilen epidemiyolojik bir alan çalışmasında DSM-5’e göre AKB’nin bir yıllık prevalansı %13,9 ve yaşam boyu prevalansı %29,1 olarak bildirilmektedir (12).

Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 2014 yılı Alkol ve Sağlıkla İlgili Raporunda her yıl 3,3 milyon kişinin zararlı alkol kullanımına bağlı olarak yaşamını kaybettiği, dünya genelinde AKB oranı %4,1, Avrupa’da %7,5, Türkiye’de %2,7 olduğu bildirilmektedir (2).

Cinsiyetlere göre sıklığa bakıldığında dünya genelinde erkeklerin %54’ü, kadınların %27’si alkol kullanmakta ve alkol kullanan erkeklerin %7,2’sinde, kadınların %1,3’ünde AKB gelişmektedir (12). Avrupa’da erkeklerin %12,6’sı, kadınların %2,9’unda, Türkiye’de ise erkeklerin %4,4’ünde, kadınların %0,9’unda AKB tanısı bildirilmiştir (14).

Her yıl yaklaşık 2000 ölüm doğrudan alkol kötüye kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (7). AKB tanılı kişilerde intihar, kanser, kalp ve karaciğer hastalıkları en sık ölüm nedenlerindedir (22). AKB beklenen yaşam süresini yaklaşık olarak 10 yıl kısaltmaktadır (12).

2.2.3 Etiyoloji

Alkol kullanımı ile ilgili bozuklukları tek bir nedenle açıklamak mümkün değildir. Alkole başlama, genetik özelliklerin etkisinin yanı sıra sosyal, dini ve psikolojik etkenlerle ilişkili gibi görünmektedir (12). AKB etiyojisini açıklamak için ortaya atılan teoriler aşağıdaki sıralanabilir:

Biyolojik Nedenler

Alkolizm konusunda ikiz araştırmaları çok az olmakla birlikte tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı %60 iken çift yumurta ikizlerinde bu oran %39 olarak saptanmıştır. Bu oran tüm psikiyatrik bozukluklar arasında en yüksek eş hastalanma oranlarından biridir (23). Alkol kullanım bozukluğu tanısı alan olgularda genetik etkenlerin rolü %40-60 arasında değişkenlik göstermektedir. Alkol kullanım bozukluğu olan hastaların çocuklarında bağımlılık riski 3-4 kat daha fazladır (12). Evlat edinme çalışmalarında biyolojik ebeveyninde alkol kullanım bozukluğu olan çocukların, alkol kullanım bozukluğu olmayan ebeveynlerin çocuklarına göre alkol

kullanımı daha fazla saptanmıştır. Goodwin ve ark. çalışmasına göre AKB'li bireylerin oğullarında alkolizm sıklığı %18 olup, alkol bağımlısı olmayan babaların oğullarına göre dört kat fazladır. Bu da genetik etkenlerin önemini göstermektedir (24)

AKB'de genom çalışmalarında 1. Ve 7. Kromozomlarda yüksek bağımlılık riski ile bağlantı saptanmıştır. Amerikalı öğrencilerde yapılan bir çalışmada 10. Kromozom ile AKB arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Doğu Asyalılarda ADH2 (alkol dehidrogenaz) ve ADH3 genlerinin alkolizm gelişmesine karşın koruyucu özelliğini olduğu saptanmıştır. Türk örneklem üzerinde yapılan çalışmada ise ADH1C genindeki polimorfizmin alkol bağımlısı bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla saptanmıştır (25).

AKB ile ilişkili aday gen çalışmaları da yürütülmektedir. Bu çalışmalarda ADH, Aldehid Dehidrogenaz (ALDH), GABAerjik, serotonerjik, opioderjik genler üzerinde durulmaktadır. Serotonin taşıyıcı geninin promotor bölgesinde görülen polimorfizmin AKB riskini %20 arttırdığı, Mu opioid reseptör genindeki bir polimorfizmin ise naltrekson tedavisine yanıtla ilişkili olduğu saptanmıştır (26).

Psikolojik Nedenler

Alkol kullanımı ve AKB üzerine geliştirilen birçok teori alkol kullanımını gerginlik azaltma, kişinin daha güçlü hissetmesini sağlama ve travmatik yaşantıların etkisini azaltma gibi sebeplere bağlamaktadır. Alkol kullanımı ile ilgili problem yaşayan kişilerin kaygılarını azaltmak, gündelik stres faktörleriyle kolay baş edebilmek amacıyla alkol kullandıkları ileri sürülmektedir (7).

Psikanalitik kurama göre ise, alınan alkolün katı süperegoyla başa çıkma ve stres seviyelerini azaltmayla ilişkili olabileceği, en azından bazı alkolik bireylerin gelişimin oral döneminde saplanma görüldüğü, bu bireylerin bağımlı kişilik özelliklerinin olduğu, madde ve yiyeceklerin büyük bir kısmının alımında kontrol kaybına bir eğilim olduğu varsayılmaktadır (14). Nesne ilişkileri bakış açısıyla bağımlılık; sorunlu nesne ilişkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkmakta, alınan alkolün etkisi azaldığında rahatlık ve güven hissi yerine güvensizlik sıkıntı hissi baş gösterir ve kişi bu ambivalan durumlar arasında gider gelir (13). Çocukluk çağında yaşanan travmalar kişilerin alkol ile bu tarz bir ilişki kurmasına neden olmaktadır (7).

Davranışçı teorilere bakıldığında daha çok gözlenebilen ve ölçülebilen davranışların üzerinde durulmuştur. Skinner tarafından, toplum tarafından üyelerine

uygun davranış biçimlerinin öğretilmemesi ve pekiştireçlerin az olması sonucunda kişilerin alternatif olarak işlevsel davranışları öğrenmek yerine bağımlılık yoluna girmesi ele alınmıştır (7). Alkol ödüllendirici etkileriyle ilgili beklentiler, alkol alımı sonrası oluşan pekiştirici etkiler, kişini davranışlarıyla ilgili sorumluluklarına karşı geliştirdiği bilişsel tutumlar alkol tüketiminin olumsuz etkilerine rağmen alkol almayı sürdürmeye neden olmaktadır (12).

Bilişsel teoriler kapsamında sosyal öğrenme teorisi ele alınmaktadır. Bu teoriye göre alkol kullanım bozukluğu sosyal çevreden öğrenme yoluyla oluşmaktadır. Bandura (1969)'ya göre alkol kullanımı başlangıçta sosyalleşme aşamasında stres faktörü olmayan ortamlarda başlamaktadır. Daha sonraları alkol kullanımının stres faktörünün etkisinden geçici olarak kurtulmayı sağlaması aracılığıyla negatif pekiştireç olarak kullanılması söz konusudur. Bu durumun tekrarlaması sonucunda alkol kullanım bozuklukları ortaya çıkar (27). Çevresindeki davranışları gözlemleyen bireyler onlardan kazandıkları yeni davranış kalıplarını geliştirebilirler. Alkol kullanımı da bu davranış kalıplarına örnek olarak gösterilebilir (7).

Araştırmacılar çocuklukta Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ya da Davranım Bozukluğu tanısı almanın erişkinde AKB tanısı alma açısından riskli olduğunu saptamışlardır. Kişilik bozuklukları ve özellikle de antisosyal kişilik bozukluğu, alkol kullanımı ile ilgili bozukluklara yatkınlık oluşturmaktadır (12).

Bireysel faktörlerin alkol kullanmaya başlama, devam ettirme, kötüye kullanma ve bağımlılık geliştirme ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Bağımlılığa sahip kişilerde “yenilik arayışı” erken yaşlarda alkol kullanmaya başlamanın belirleyicisi olarak gözlenmekte, tedavinin ilk zamanlarında tedaviye olan bağlılığı arttırabilmekle birlikte ilerleyen dönemlerde depresme nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir (13). Bu özellikler bağımlılığa sahip olan bireylerin daha kırılgan, güvensiz, ödül gereksiniminde daha çok dışa dönük olan, kolay sıkılan ve hedeflerinin izlerinde gitmekte güçlük çeken özellikler olduğunu düşündürmektedir (25).

Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde yapılan birçok çalışmada emasyon düzenleme ile ilgili güçlüklerin olduğu gösterilmiştir. Emasyon düzenleme güçlüğüünün yoksunluk belirtileri ve aşırma ile baş etmede sorunların yaşanmasına neden olduğu bildirilmiştir (28).

Çevresel Nedenler

Toplumların alkol kullanımına olan bakışları toplumda alkolizm oranını etkilemektedir (7). Sosyokültürel özellikler ve inanç sistemi kişilerin alkol kullanma alışkanlığını etkileyen sosyal faktörler olarak karşımıza çıkar. Alkol kullanımı bazı toplumlarda damgalanma sorunlarına neden olmaktadır (29). Cinsiyet açısından erkeklerin alkol kullanımı daha çok kabul görürken, kadınların alkol kullanımı daha çok damgalanmaya neden olabilmektedir (7). Özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde aile içinde alkol kullanan bireylerin rol model olarak alınması alkol kullanımına başlamada etkili olduğu gösterilmiştir (14).

AKB, tüm sosyoekonomik sınıflarda görülebilmektedir ancak ekonomik düzey arttıkça görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (14).

2.2.4 Eş Tanı

Alkolle ilişkili bozukluklarla en sık görülen psikiyatrik hastalıklar, diğer maddeyle ilişkili bozukluklar, antisosyal kişilik bozukluğu, duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozukluklarıdır. Bazı çalışmalar antisosyal kişilik bozukluğunun alkolle ilişkili bozuklukların oluşumunda öncü olabileceğini göstermekteyken, ilişkili olmadığını düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır (30).

Alkolle ilişkili bozuklukları olan kişilerin %30-40 kadarı yaşamlarının bir döneminde major depresif bozukluk ölçütlerini karşıladığı bildirilmektedir. AKB ve depresyon birlikteliğinde intihar girişim riski yükselmektedir. Bipolar I bozukluk tanısı olan kişiler özellikle manik dönemlerde alkol kullanımı açısından riskli olabilmektedirler (25).

AKB tanılı bireylerin %25-50 kadarında anksiyete bozukluğu saptandığı bildirilmektedir. Bu kişilerde özellikle sosyal anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu sık görülmekle beraber bazı çalışmalarda agorafobi ve sosyal anksiyete bozukluğu olan kişilerde self-medikasyon amacıyla alkol kullanımının çok sık görüldüğü bildirilmektedir (12).

Alkolle ilişkili bozukluklarda intihar yaygınlığı %10-15 arasında olduğu bildirilmektedir. AKB tanılı bireylerde major depresyon eş tanısının olması, sosyal desteklerin zayıf olması, ek organik rahatsızlıkların olması nedeniyle intihar yaygınlığının bu denli yüksek olduğu ileri sürülmektedir (7).

2.2.5 Alkol Kullanım Bozukluğu Tipolojileri

AKB'nin heterojen bir hastalık olması nedeniyle AKB tanısı alan kişilerde mizaç özelliklerini de içine alan ortak özellikleri değerlendirmek için tipolojik bir sınıflandırma yapılmaya çalışılmıştır. Tipolojilerin tanımlanması hastaların daha iyi değerlendirilmesini ve bilgilendirilmesini bu sayede de hastanın tedaviye uyumunu arttırmayı hedeflemektedir (31). Bunun için Cloninger'ın Tip 1 ve Tip 2 adlı iki grubu ortaya çıkmıştır. Tip 1 alkolizm 25 yaşından sonra başlangıç göstermektedir. Bu kişiler çevresel etkenlerden daha fazla etkilenir ve “zarardan kaçınma” özelliklerine uygun yapılanma gösteren ve daha fazla anksiyete belirtileri gösteren kişilerdir. Tip 2 alkolizmde alkol kullanım sorunu 25 yaşından önce yani ergenlik döneminde başlamaktadır. Bu kişilerde daha çok “yenilik arayışı” özellikleri ön plandadır ve antisosyal kişilik örgütlenmesi ile daha yakından ilişkilidir (23).

Diğer bir sınıflama ise AKB'yi Tip A ve B olarak sınıflar. Tip A daha geç başlayan, çocukluk dönemindeki risklerin daha az olduğu, alkolle ilişkili problemlerin daha ılımlı seyrettiği tiptir. Tip B ise çocukluk dönemine ait daha fazla risk olan, daha erken başlangıçlı, daha fazla aile öyküsü, çoklu madde kullanımı, daha ciddi sorunlar ve kötü gidişle ilişkilidir (32).

Lesch 2011 yılında yayınladığı prospektif izlem çalışmasına göre dört tip tanımlamıştır. Tip I, erken ve şiddetli yoksunluk bulguları, aşırma ve daha az psikolojik zorlukla ilişkilidir. Tip II, baskın anksiyete özellikleri izlenen, kaygıyı azaltmak için alkol alımı olan alt tiptir. Tip III, afektif komorbidite ve aile öyküsünün bulunduğu alt tiptir. Tip IV ise bilişsel ve sosyal bozulmayla ilişkili premorbid organik beyin lezyonlarıyla ilişkili alt tiptir (33). Tipolojiyi bilmek, hastaların daha iyi bilgilendirilmesi, yönlendirilmesi ve uygun tedavi rejiminin seçilmesi açısından önemlidir (31).

2.2.6 Alkol Kullanım Bozukluğunun Yol Açtığı Bozukluklar

Akut Alkol Zehirlenmesi

Akut zehirlenme geçici bir durum olup, kan alkol konsantrasyonunun yükselmesine bağlı bulgular meydana gelir (13). İlk başlarda konuşma ve denge bozuklukları, yargılama bozukluğu olmakla birlikte tablonun ilerlemesiyle hipoglisemi, strupor ve koma gelişebilir (14). Kan alkol konsantrasyonu 200 mg/dl'ye

yükseldiği durumlarda görmede bulanıklaşma meydana gelir, bulantı gibi belirtiler başlar. 250-300 mg/dl düzeyinde kusma olur, kas koordinasyonu kaybedilmiştir ve çift görme, yardımsız yürüyememe ortaya çıkar. Bu düzeylerde amnestik durumlar (blockouts) yani film kopması diye tanımlanan durumlar gerçekleşebilir (12). Bundan daha yüksek dozlara çıkıldığında apne, koma ve ölüm meydana gelebilir. Ölüm genellikle solunum depresyonuna bağlı gerçekleşir. Acil servis şartlarında öncelikle akut hidrasyon ve hipogliseminin düzeltilmesi oldukça önemlidir (7).

DSM-5'te zehirlenme belirtileri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

A. Yakın bir geçmişte alkol almış olma

B. Alkol alımı sırasında ya da kısa bir süre sonrasında gelişen, klinik açıdan önemli, sorunlu davranışsal ya da ruhsal değişiklikler (ör. uygunsuz cinsel ya da saldırgan davranış, duygudurum değişkenliği, yargılama bozukluğu)

C. Alkol alımı sırasında ya da kısa bir süre sonrasında gelişen, aşağıdaki belirti ya da bulgulardan biri (ya da daha çoğu):

1. Sözü ağızda geveleyerek konuşma.
2. Eşgüdüm bozukluğu.
3. Düzgün ayakta duramama.
4. Nistagmus.
5. Dikkat veya bellek bozuklukları.
6. Stupor ya da koma.

D. Bu belirtiler ya da bulgular başka bir sağlık durumuna bağlanamaz ve başka bir madde esrikliği de içinde olmak üzere başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (21).

Alkol Kesilme Sendromu

Alkol kullanım bozukluğunda alkolün kesilmesi veya azaltılması ile 12 saat içinde ortaya çıkan fiziksel ve psikojenik belirtiler kesilme sendromunun belirtileridir. Alkol kullanım bozukluğu olan bireyler çoğunlukla sabah çok erken saatlerde kesilme belirtileri ile uyanıp alkol alarak bu belirtileri yatıştırma eğilimindedirler. Düzenli ve sürekli içmeyen kişilerde de çok miktarda alkol alımının ertesi gününde hissedilen rahatsızlık kesilmeye bağlıdır (13).

DSM-5'te Kesilme için tanı kriterleri şu şekildedir:

1) Aşırı ölçüde ve uzun süreli alkol kullanımının bırakılması (ya da azaltılması).

2) A tanı ölçütünde tanımlanan alkol kullanımının bırakılmasından (ya da azaltılmasından) sonra, birkaç saatle, birkaç gün arasında değişen bir süre aralığından sonra aşağıdaki iki (ya da daha çok) belirti ya da bulgunun gelişmesi:

a) Otonom aşırı etkinlik (hiperaktivite) (ör. terleme ya da dakikada 100'ün üzerinde bir kalp atım hızı).

b) El titremesinde artma.

c) Uykusuzluk.

d) Bulantı ya da kusma.

e) Gelip geçici, görsel, dokunsal ya da duysal varsanılar ya da yanılsamalar.

f) Ruhsal-devinimsel kışkırtma (psikomotor ajitasyon).

g) Bunaltı.

h) Jeneralize tonik-klonik katılmalar.

3) B tanı ölçütündeki belirtiler ve bulgular klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

4) Bu belirtiler ve bulgular başka bir sağlık durumuna bağlanamaz ve başka bir madde esrikliği ya da yoksunluğu da içinde olmak üzere, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Kesilme belirtileri başlıca 6 grupta incelenmektedir:

1. Gastrointestinal sistem belirtileri: Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal.

2. Bilişsel işlevlerde bozukluk: Dikkat ve bellek bozuklukları.

3. Otonomik sinir sistemi belirtileri: Taşikardi, labil hipertansiyon, terleme ve ateş.

4. Kas sistemi belirtileri: Tremor, miyoklonus, kas krampları.

5. Uyku bozukluğu.

6. Psikojenik belirtiler: Anksiyete, huzursuzluk, sinirlilik, ajitasyon (21)

Kesilme belirtilerinin saptanması, şiddetinin ölçülmesi için Alkol Yoksunluğu Değerlendirme Ölçeği [*Clinical Institute Withdrawal Assessment (CIWA-R)*] kullanılmaktadır. Arındırma (detoksifikasyon) tedavisine alınan hastalarda CIWA-R ile izlem önerilmektedir (13).

2.3 Alkol Kullanım Bozukluğu ve Nörobilişsel İşlevler

MKB, birçok olumsuz sonuçlarına rağmen *kompulsif* madde arayışını düzenleme kapasitesinde yetersizliğin neden olduğu bir bozukluktur (34). Birçok araştırmacı klasik ödül döngüsünü “bağımlılığı” açıklamak için genişletmiş ve birbiriyle etkileşimi olan iki ayrı yolak olduğunu ileri sürmüştür. Bu iki yoldan birincisi, maddeye karşı olan hassasiyet (*incentive-sensitization*) ile ilgili *limbik* sistem ve madde arama davranışını kontrol eden *inhibisyon* sistemi ile ilişkili *prefrontal* devredir. Yeni çalışmalar kronik alkol tüketiminin, inhibisyon ve prefrontal döngüde bozulmanın madde arama davranışı ile ilişkisini incelemektedir (35).

Yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları uzun süreli ve yüksek miktarda alkol kullanımının frontal kortekse özellikle; dorsolateral prefrontal korteks (hedef tanımlama ve seçme), orbitofrontal korteks (karar verme ve dürtüselliği kontrol etme) ve anterior singulat kortekste (sonuçları ve hataları değerlendirme) bozulmalara yol açtığını göstermiştir (36). Yoğun alkol kullanımının, yapısal olarak beyin hacminde, glukoz metabolizmasında, beynin kanlanması ve nöron yoğunluğunda azalmaya neden olduğu en sık bildirilen olumsuz sonuçlardandır (37, 38). Bilgisayarlı tomografi (BT) ile sıklıkla atrofiye bağlı olarak serebral sulkuslarda derinleşme ve ventriküllerde genişleme saptanmıştır (39). Fonksiyonel görüntülemede özellikle prefrontal korteks, serebellum ve corpus callosumda olmak üzere beyaz maddede belirgin kayıp izlenmiştir (36, 40, 41). Nöron kaybı özellikle üst frontal asosiasyon korteksi, serebellum ve hipotalamusta izlenmektedir (41). Hayvan çalışmalarında alkol dozu ile ilişkili olarak hipokampus, hipotalamus, ve serebellumda hasarlanma saptanmıştır. İnsanlarda yapılan SPECT çalışmasında frontal korteks, talamus ve basal ganglialarda hipometabolizma saptanmıştır (42). Saf, komplike olmayan (vitamin eksikliği, hepatik hastalık ya da beyin hasarı olmayan) alkol bağımlısı bireylerde yapılan bir diğer görüntüleme çalışmasında ise corpus callosum, pons ve serebellumda yapısal anormallikler izlenmiştir (34).

Alkol tüketiminin şiddeti ile nöropsikopatolojik ve nörogörüntüleme bulguları değişmektedir. Sık ve tekrarlayan yoksunluklar daha fazla nöronal hasara yol açarak ciddi bilişsel bozulmalara yol açmaktadır. Bir çalışmada iki ve daha fazla arındırma dönemi geçirmiş alkol bağımlılarında daha şiddetli derecede bilişsel bozulma saptanmıştır (41). Başka bir çalışma ise tedavi görmeyen AKB’li grupta arındırma

tedavisine giren gruba göre daha az yapısal beyin değişikliği saptamıştır. Tekrarlayan yoksunlukların ateşleme etkisine (*kindling-effect*) neden olarak yoksunluk semptomlarında kötüleşme ve beyin hasarında artışa neden olduğu düşünülmektedir (43).

Alkole bağlı beyin hasarı alkolün doğrudan nörotoksik etkisi, oksidatif stres, eksitotoksisite, apoptozis, nöroenezde bozulma ve mitokondrial hasara bağlı gelişebilir. Tekrarlayan *binge* (aşırı miktarda) alkol tüketimi ve yoksunluk *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) reseptörlerinde *up-regülasyona* neden olarak glutamata bağlı eksitotoksisiteye neden olmaktadır (43). Bu durum hücre içi kalsiyum da artışa ve oksidatif strese neden olur ayrıca kolinerjik muskarinik reseptörlerde kayıpla sonuçlanır. Bu değişiklikler nöbet eşiğinde değişime neden olmakta ve alkol yoksunluk semptomlarıyla ilişkili görünmektedir (44, 45).

Alkolün bilişsel işlevler üzerine hem akut hem de kronik etkisi vardır. Akut bilişsel bozulma doğrudan alkol zehirlenmesinde görülen birçok bilişsel işlevde bozulmanın yanında solunum depresyonu ve *stuporun* görülebildiği bir tablodur. AKB'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yürütücü işlevler (soyut düşünme, sözel akıcılık), çalışma belleği, psikomotor hızda azalma saptanmıştır (46, 47). Fronto-kortiko-serebellar ağdaki bozukluğun yürütücü işlevler, çalışma belleği, algısal ve motor bozulmaya neden olduğu saptanmış olup bu bozukluklar kısa dönem ayıklıkta da devam etmektedir (48). Bir başka çalışmada benzer şekilde yürütücü işlevlerde özellikle planlama, organizasyon, bilişsel esneklikte bozulmalar saptanmıştır (49-51). Kronik alkol kullanıma bağlı kolinerjik sistemdeki değişikliklerin de (özellikle bazal ön beyindeki) dikkat, öğrenme ve bellek sistemlerindeki sorunlara neden olduğu bilinmektedir (51). Alkole bağlı bilişsel bozukluklarda dil ile ilgili bozulmalar daha nadir görülür (52). Yakın zamanlı bir çalışmada orta seviyede alkol kullanımının sözel hafızada azalmaya neden olduğu saptanmıştır (53).

Ayıklık beyaz madde azalmasındaki düzelmeye beraber, motor ve bilişsel yetilerde de düzelme sağlar (54). Aksonal bütünlük ve myelinizasyonun düzelmesi beyaz madde hasarının geri dönmesinde temel mekanizma olarak düşünülmektedir. Eğer alkol alımı devam ederse tekrardan hasarlanmaya yatkınlık meydana gelebilir. Alkol alımının devamıyla ilişkili beyin hasarının ciddi iki boyutu vardır. Bunlardan

biri Wernicke ensefalopatisi, diğeri ise Korsakoff sendromudur. Bu iki klinik durumun temel olarak tiamin eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Alkol tiamin metabolizmasını doğrudan etkiler. Aynı zamanda AKB’de zayıf beslenmenin de tiamin eksikliğinde rolü bulunmaktadır (55). WE, tiamin eksikliğine bağlı gelişen, oftalmopleji, ataksi ve konfüzyon klinik tiradına sahip, akut nörolojik bir bozukluktur. KS, WE’nin uzun süre devam etmesi sonucunda, hipokampal ve diensefalik döngüdeki bozulmayla ilişkili olarak bellekte bozulmanın eşlik ettiği sendromdur (56).

AKB de görülen bilişsel bozukluklar ayıklık sonrasındaki ilk bir haftada düzelmeye başlar ancak hepsinin tam olarak düzelmesi birkaç yılı alabilir, bazı yetiler ise hiç düzelmeyebilir (43). Eğer ayıklık devam ederse yapısal ve fonksiyonel olarak alkole bağlı beyin hasarı düzelmeye başlar. Hayvan çalışmalarında da tiamin eksikliğinin perseveratif davranış ve uzaysal hafızada bozukluğa neden olduğu ve düzenli alkol alımı kesildiğinde bu bozuklukların devam etmediği saptanmıştır (34). Kronik ve şiddetli alkol kullanımı daha kötü bilişsel performans ve bilişsel düzelmenin daha uzun sürmesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (54). *Binge* içme ve çok fazla sayıda yoksunluk döneminin olması daha kötü bilişsel performansa neden olmaktadır (57). Ayıklıktan sonraki bir yıl içerisinde, dikkat, çalışma belleği, problem çözme, görsel-mekansal fonksiyonlarda artan beyin hacmiyle birlikte düzelme görülürken (43), öğrenme ve kısa dönem hafızada bozukluğun devam ettiği saptanmıştır (58).

2.4 Aşerme

Aşerme, ilk defa 1955 yılında Jellinek ve arkadaşları tarafından bağımlılığın merkezindeki yapı olarak tanımlanmıştır (59). Aşerme, maddeye karşı kontrol kaybı ve yineleyici madde kullanımı ile ilişkili anlaşılması zor bir yapıdır (60). Aşerme, sözlük karşılığı güçlü arzu veya patolojik iştah, yani kontrol edilemeyen madde alma arzusu olarak tanımlanmakta ve tatmin edilmediğinde asteni, iştahsızlık, anksiyete, uykusuzluk, saldırganlık ve depresyon gibi fiziksel ve psikolojik rahatsızlığı provoke eden bir durumdur (28).

Yinelemenin öngürücüsü olarak tanımlanan aşermenin temelinde “ödül belleği” bulunmaktadır. Birey, maddenin haz verici ya da sıkıntı giderici etkilerini çok güçlü bir biçimde hatırlamakta ve madde kullanımına yönelmektedir (28). Kişi alkol kullanmaya başladığında alkolün haz verici etkisi baskındır ve her seferinde olumlu beklentilerle planlı ya da kompulsif bir biçimde madde kullanımına yönelmektedir

(14). Alkol kullanımı uzun süreli hal aldığına ise artık olumlu duygulardan ziyade olumsuz ve caydırıcı sonuçlar ve ciddi yan etkiler ortaya çıkmaya başlar. Bu durumda kişi bu kez olumsuz sonuçlardan kurtulmak için kompulsif bir biçimde madde kullanımına yönelir (16).

Beyin ödül sistemi, maddenin pekiştirici etkisi ve aşırma, bağımlılık nörobiyolojisinin temelini oluşturmaktadır (61). Önceleri aşırmanın yoksunluğun bir belirtisi olduğu düşünülmekteyken daha sonraki dönemlerde maddeyi bırakmış kişilerde de aşırmanın görülmesi üzerine aşırma kavramı daha farklı ele alınmaya başlanmıştır. Günümüzde aşırma nörobiyolojik alt yapısı daha iyi bilinen, genetik temeli hakkında fikir yürütülebilen, bir antite olarak ele alınmaktadır (62).

Aşırmaı açıklamak üzere birçok varsayım ortaya atılmıştır. Bu varsayımlardan biri olan Yoğun Duyarlılaşıma Modeli (*Insentive Sensitization Model*), nöroadaptatif model olarak da anılan, aşırmanın ödül sistemi, nörotransmitterler ve nöral devrelerle ilişkisini açıklamaktadır (63). Aşırmanın altında yatan sebep nöral dopamin sisteminde meydana gelen aşırı duyarlılaşmaya bağlı olarak maddeye karşı gelişen yoğun duyarlılaşma “*Insentive Sensitization*” olarak tanımlanır. Dolayısıyla artık maddeye karşı olan normal istek, aşırmae dönüşmüştür (64).

Uzun süreli alkol kullanımı, bazı kalıcı nörobiyolojik değişikliklere neden olarak beynin homeostatik dengesinde yer edinir. Aktif kullanıcı özellikle erken bağımlılık döneminde bu değişikliklerin farkında değildir ve çoğunlukla bu değişiklikleri inkar eder. Alkol tüketimi kesildiği zaman meydana gelen homeostatik denge bozulur ve aşırma meydana gelir. Erken ayıklık döneminde ciddi bir fizyolojik dengesizlik yaşanır ve uyku bozuklukları, huzursuzluk, kaygı, depresyon gibi olumsuz bir dönem yaşanır. Bu rahatsız edici durum aşırma ile sonuçlanır. Uzun süreli ayıklık döneminde ise aşırma daha ani şekilde fark edilir. Bir anda meydana gelen aşırmanın ödül belleği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ödül belleği emosyonel durumlar ve alkolle ilişkili işaretleyicilere artmış bir dikkatle ilişkilidir. Bu varsayım hem kısa hem de uzun ayıklık döneminde aşırmanın nasıl ilerlediğini göstermesi açısından önem arz etmektedir (63).

2.4.1 Aşermenin Nörobiyolojisi

Aşermenin AKB'deki yerini anlayabilmek için AKB oluşumunu anlamak gerekmektedir. AKB 3 evreli bir döngüye sahiptir. Bunlar:

1. Aşırı tüketim/İntoksikasyon; anahtar bölgeler *basal ganglia, nucleus accumbens, dorsal striatum, globus pallidum ve talamusdur*.
2. Yoksunluk/Negative Duygulanım; anahtar bölgeler *amigdala, stria terminalis bed nükleusu, NAc kabuğudur*.
3. Zihni meşgul eden düşünceler/Beklentiler (Aşerme) ; anahtar bölgeler, *frontal korteks ve allokorteks, prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, hipokampus ve insuladır* (7).

İmpulsivite bu döngülerin başlatmakla beraber devamında kompulsivite devreye girmektedir (11). Alkol kullanan kişilerin ancak küçük bir kısmı AKB geliştirmesine karşın bu yatkınlığa neden olan etkenler tam olarak bilinmemektedir. AKB gelişiminde alkolün ilk kullanıldığındaki hoşnutluk yaratan etkileri, kişinin dürtüsellik, hassasiyet, anksiyete, risk alma davranışları, biyolojik ve çevresel faktörler, sosyodemografik veriler, eğitim, travma ya da istismar öyküsü, maddeye ulaşılabilirlik, ailede madde kullanım öyküsü, toplumsal cinsiyet rolleri gibi birçok faktörden etkilenmektedir (7). Hayvan çalışmaları madde kullanımına yatkınlığın doğuştan gelen bazı özellikler ve çevresel risk faktörleriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (25).

Alkolün kesilmesini aşerme ve yineleme aşamaları takip eder. Aşerme ve yineleme; stres, maddenin kendini alımını başlatıcı etkisi ve madde ile eşleştirilmiş çevresel hatırlatıcılarla tetiklenmektedir. Subjektif bir deneyim olan aşerme genellikle yinelemenin öncülü olarak kabul edilmektedir (61). Aşerme madde kullanımını istemeye sebep olan kuvvetli bir istek olarak tanımlanmaktadır (7). Psikoaktif madde kullanan insan çalışmalarında aşerme arttıkça kişide anksiyete, kalp hızı, burun akıntısı gibi semptomlarda artma izlenmiş, madde kullanımıyla birlikte bu semptomlarda kısa süreli rahatlama görülmüştür (65).

Beyin ödül sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynayan dopamin birçok hayvan ve insan çalışmalarında da gösterildiği üzere aşermeyle de ilişkili olduğu saptanmıştır (66). Dopaminerjik sistemin yanı sıra, glutamaterjik, katekolaminerjik, CRF ve opioid sisteminde görülen adaptasyonların da aşerme de etkisinin olduğu

düşünülmektedir. Nörotransmitterler yanında leptin, ghrelin, adiponektin gibi moleküllerin aşerme ile ilişkisi saptanmıştır (67).

Maddeye karşı sağlıklı istekten aşermeye dönüşümde limbik, striatal ve kortikal beyin sisteminde meydana gelen değişimlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu değişimleri destekler şekilde AKB'li hastalarda, hipotalamo-pitüiter-adrenal aksta meydana gelen değişimler, potansiyel korku ve tehdit durumlarında küntleşmiş amigdala yanıtı, sempatik/parasempatik sistemde dengesizlikler ağır içicilerde hafif içicilere göre farklı olarak saptanmıştır (68, 69). Kokain kullanım bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışmalarda, kokain ile ilişkili hatırlatıcı gösterildiğinde, aşermeye artış olduğu ve amigdala ve frontal kortekste aktivasyon izlendiği saptanmıştır (70). Benzer şekilde nikotin, metamfetamin ve opioidlerin prefrontal korteksin belli alanları ile amigdala, hipokampus, insula ve VTA'da aktivasyona yol açtığı saptanmıştır (71).

Aşerme ve nörotransmitter sistemi arasındaki ilişki PET çalışmalarıyla da araştırılmıştır. Bu çalışmalara göre dorsal striatumda Dopamin-2 reseptör bağlanması ile madde ile ilişkili aşerme arasında ilişki saptanmıştır (72, 73). AKB hastalarını stres ve alkol ile ilişkili hatırlatıcıya maruz bırakılarak yapılan birçok görüntüleme çalışmasında stres ve madde ile ilgili hatırlatıcı ile uyarılan aşerme esnasında PFC ve insula aktivasyonunda kontrole göre azalma saptanırken, nötral durumda yapılan görüntülemede PFC, VS ve ACC aktivasyonunda artma saptanmıştır. Strese maruz kalma esnasında ortaya çıkan PFC ve insula aktivasyonunda azalmanın yinelemeyi yordadığı düşünülmüştür (74). Stres ve maddeye ilişkin hatırlatıcıların uyardığı aşerme esnasında meydana gelen bu hipofrontal aktivasyon AKB hastalarında yürütücü işlevler, karar verme, kurulum değiştirme gibi birçok bilişsel yetide bozulmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca son yapılan çalışmalarda da stresin indüklediği hedefe yönelik davranışların alışkanlık temelli davranışlara dönüşümünde bozulmuş PFC işlevlerinin katkısı olabileceği ileri sürülmektedir (75). Tüm bu nöral adaptasyon mekanizmaları değerlendirildiğinde, stres, madde ile ilişkili hatırlatıcılar ve diğer birçok zorluğa karşı verilen bozulmuş PFC yanıtının aşermeyi arttırabileceği ve aşerme üzerindeki kontrolde bozulmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak aşerme ile ilgili çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, maddeye karşı artmış bir hassasiyet, madde almaya yönelik yoğun bir

motivasyon, stres, madde, madde ile ilgili hatırlatıcıların aktive ettiği kortiko-limbik-striatal sistemdeki nöroadaptasyonların aşermeye rol oynadığı düşünülmektedir (76).

2.4.2 Aşermenin Klinik Yönleri

Alkol aşermesi ile ilgili klinik gözlem yoksunluk sendromunun üstesinden gelen AKB'li hastalarda, aşermenin ayıklık süresince izlenebildiğidir. Bu hastalar periyodik olarak asteni, iştahsızlık, anksiyete, iritabilite, saldırganlık, uykusuzluk, hiperaktivite ve keyif veren hisleri arama veya sıklık ve depresyon yaşarlar (28). Bu belirtiler sıklıkla alkol içmenin kompulsif şekilde arzulanmasında artışla ilişkilidir ve genellikle ilk içkiye, kontrol kaybına ve yinelemeye neden olmaktadır. Eğer hasta kayma yaşamazsa aşerme değişen bir sürede (bir kaç saatten birkaç güne) kendiliğinden çözülme eğilimindedir. Bu belirtiler genellikle arındırma döneminin ilk ayında görülür; sıklığı ve yoğunluğu daha sonra düşme eğiliminde olmasına rağmen tamamen geçmesi beklenmez (61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na yapılan başvuru sonucunda "Alkol Bağımlılığı Tanısı Alan Erişkin Bireylerde Nörobilişsel İşlevlerin Aşırme Şiddetiyle İlişkisi" isimli tez çalışmasının 13.04.2016 tarih ve 07-09 sayılı etik kurul kararı ile uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

3.1 Örneklem Seçimi

Çalışmamıza 01.06.2016-01.09.2018 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Bağımlılık polikliniğine başvuran, ayaktan veya serviste yatırılarak arındırma tedavisi tamamlandıktan en az 1 hafta geçtikten sonraki süreçte takibi devam eden 51 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan hastane personeli ve yakınlarından yaş, cinsiyet ve eğitim açısından benzerliği gözetilerek 44 tane katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam çalışma grubu 51 hasta ve 44 kontrol grubu olmak üzere 95 kişiden oluşmaktadır.

Örneklem seçiminde şu dahil edilme kriterleri uygulanmıştır:

- 1) 18-65 yaş aralığında, okur-yazar olmak,
- 2) SCID-I ile değerlendirilerek AKB tanısına sahip olmak,
- 3) Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak,
- 4) Yatırılarak izlenen hastalarda arındırma tedavisinin tamamlanmış olması

Kontrol grubunun seçiminde şu dahil edilme kriterleri uygulanmıştır:

- 1) 18-65 yaş arasında, okur-yazar olmak,
- 2) SCID-I ile değerlendirildiğinde psikiyatrik bir bozukluğun olmaması,
- 3) Sigara dışında MKB tanısının olmaması,
- 4) Bilişsel işlevleri etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmama,
- 5) Kronik seyirli hastalığının olmaması,
- 6) Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak.

Örneklem seçiminde şu dışlama kriterleri uygulanmıştır:

- 1) SCID-I ile değerlendirildiğinde ek ruhsal hastalık saptanması,
- 2) Kronik seyirli hastalığının olması,
- 3) Mental retardasyon tanısının olması,

- 4) Geçmiş öyküsünde bilinç yitimine sebep olacak kafa travması öyküsünün olması,
- 5) Sigara ve alkol dışında bir madde kullanım öyküsünün olması,
- 6) Halen aşermeyi engelleyici akamprosats, naltrekson gibi bir ilaç kullanıyor olması.

3.2 Yöntem

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) ile değerlendirilip Alkol Bağımlılığı tanısı konan hasta grubuna Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Psikiyatri Polikliniği'nde Penn Alkol Aşerme Ölçeği (PAAÖ), Michigan Alkol Tarama Testi (MATT), Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği (OKİÖ) uygulanmış, hasta ve kontrol grubuna uygulanan sosyodemografik veri formu ile katılımcılar hakkında bilgi elde edilmiştir. Çalışma grubunun tamamına yarım saat süren dinlenme süresinin ardından eğitimli psikolog tarafından Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Test, İz Sürme Testi A-B (İST A-B), Kategori Akıcılık Testi (KAS), İleri ve Geri Sayı Menzili uygulanmıştır.

3.3 Kullanılan Psikiyatrik Ölçekler

Çalışmaya katılan hasta grubuna aşağıdaki tüm ölçekler, kontrol grubuna ise sadece SCID-I ve Sosyodemografik Veri Formu uygulanmıştır.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) First ve ark.'ları tarafından geliştirilmiş tanı koydurucu bir ölçektir (77). SCID-I; Özkürtçügil ve ark.'ları tarafından, Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (78).

Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik ve klinik özelliklere ilişkin bilgilerin kaydedilmesi amacıyla tarafımızca düzenlenmiş, yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Bu veri formundan; sosyodemografik veriler ve alkol kullanım özellikleri ile ilgili bilgiler elde edilmiştir.

Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)

Kişinin alkol kullanım sorunlarıyla karşı karşıya kalıp kalmadığını, varsa düzeyini belirlemek için uygulanır. Öz bildirime dayalı 25 sorudan oluşmuş bir testtir. Her bir soru Evet/Hayır şeklinde cevaplanır ve her bir sorunun puanı farklıdır. Bu testten alınan yüksek puanlar sosyal işlevlerde bozulma ve AKB’de klinik şiddetin artmasına işaret eder. Beş veya daha fazla pozitif cevap yaşam boyu alkol problemlerinin olduğunu gösterir. Testin Türkçe geçerlik güvenirliği yapılmıştır (79). Çalışmamızda MATT toplam puanı kullanılmıştır.

Obsesif-Kompulsif İçme Ölçeği(OKİÖ)

Anton ve arkadaşlarının hazırladığı 14 maddeden oluşan toplam aşırma ve *obsesif kompulsif* komponentleri değerlendiren ölçektir (20). Kullanımının kolay olması ve AKB’nin şiddeti ile ilişkili olması nedeniyle AKB çalışmalarında sık tercih edilen bir ölçektir. Türkçe geçerlik güvenirliği yapılmıştır (80). Çalışmamızda OKİÖ toplam puanı kullanılmıştır.

Penn Alkol Aşırma Ölçeği (PAAÖ)

AKB tanılı kişilerde aşırma değerlendirmek amacıyla Flannery ve arkadaşları tarafından 1999 yılında geliştirilmiştir (81). Özbildirime dayalı 5 maddelik bir ölçektir. PAAÖ bir hafta önceki alkol aşırma şiddetini (sıklık, yoğunluk, süre, direnme ve genel aşırma) değerlendirmek için geliştirilmiştir. Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir. Türkçe geçerlik güvenirliği yapılmıştır (82). Çalışmamızda PAAÖ toplam puan kullanılmıştır.

3.4 Kullanılan Nöropsikolojik Testler

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara aşağıdaki nöropsikolojik testler uygulanmıştır:

Sayı Menzili Testi

Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği (WAIS–R) bataryasının alt testi olan Sayı Menzili Testi en sık kullanılan dikkat, kısa süreli bellek testidir. Sayı menzili, ileriye ve geriye doğru sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşur. Her ikisinde de deneğe birer saniye aralarla rastgele rakamlar, her denemede artan sayıda okunur ve deneğin aynı sıra ile tekrarlaması istenir ve her iki bölüm için de deneğin iki kez ard

arda başarısız olduğu diziden bir öncekinin rakam sayısı menzili oluşturur. Normal bireylerde alt sınır genellikle 6 ileri ve 4 geri olarak kabul edilir (83). Lezak, ileriye doğru sayı menzilin dikkat testi, geriye doğru sayı menzilin ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir (84). Bu testin sol hemisfer hasarına daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Lezak'a göre frontal hasarlı hastalarda performans daha düşüktür (85). Hoshi ve ark. yaptıkları bir çalışmada, normal erişkinlerde geriye doğru sayı menzili testinde, ileriye doğru sayı menziline göre her iki hemisferde dorsolateral prefrontal korteksin daha fazla aktive olduğunu, bu testteki yüksek performansın sağ dorsolateral prefrontal korteksin aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (84).

Sayı menzili eğitim ve yaştan etkilenmektedir. Dikkat tüm bilişsel işlevlerin performansı için gereklidir ve dikkat bozukluğu tüm zihinsel durum muayenesini etkileyebilir (86).

İz Sürme Testi (İST)

İz Sürme Testleri, dikkat hızını, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik, sebatlılık, cevap inhibisyonu ve enterferansa yatkınlığı değerlendirmektedir (86). Testin A bölümünde, numaralandırılmış ve düzensiz olarak yerleştirilmiş 25 daire içeren bir sayfa hastaya verilir. Hastadan bu daireleri sırasıyla çizgilerle kalemi kaldırmadan birleştirmesi istenir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde yine daireler içerisinde hem sayılar hem de harfler karışık olarak yerleştirilmiştir. Hastadan daireleri her seferinde değişerek birbiriyle birleştirmesi istenir (1-a-2-b gibi) (86). İz Sürme Testleri performans IQ ve yaştan etkilenmektedir (85). Çalışmamızda İST-A/B tamamlama süresi ve hata sayıları kullanılmıştır.

Stroop Testi

Stroop testi 1935'de Stroop tarafından geliştirilmiştir. Stroop testinin BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan Stroop Testi TBAG Formu, orijinal Stroop testi ile Victoria formunun birleşiminden meydana gelmiştir (87).

Stroop Testi algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçmektedir. Bu test uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği

test olarak kabul edilir ve sol frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks hasarına duyarlıdır (88). 1984’de Posner ve ark.’nın yaptığı bir araştırmada Stroop performansından sol parietal lobun sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, ACC aktivasyonunun Stroop renk-kelime bozucu etkisinde ortaya çıktığı; bunu kelime anlamlarının işlenmesinin etkisiyle sol temporoparietal korteks aktivasyonunun izlediği ileri sürülmüştür (24, 29).

Stroop testinin ilk 4 aşamasında farklı kartlar ile okuma hızı ve renk tanıma hızı değerlendirilirken son aşama farklı renkler ile yazılmış renk isimlerinin okunmasından oluşur. Özellikle eğitilmiş kişilerde yazıyı okuma eğilimi vardır. Uygunsuz uyaranı inhibe edebilenlerin okuma hızı normal okuma ya da renk tanıma hızından daha uzun olacaktır (23). Kelimenin yazılımında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda oluşan bu etkiye “Stroop etkisi” denilir. Stroop bozucu etkisi olarak da bilinen enterferans renk isimlerini söylemenin renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanır (89). Çalışmamızda Stroop testi TBAG formunun beş aşaması da kullanılmıştır.

Kategori Akıcılık Testi (KAS)

Verbal akıcılık testinde olduğu gibi kelimelerle liste oluşturma, sebat, akıcılık ve zihinsel geri getirmeyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Testteki başarılı performans, sebatlılık ve mevcut veri depolarının taranmasının normal olduğunu gösterir. Davranışsal çıktıyı sürdüremeyen hastalar yaygın zihinsel yavaşlama ve yanıt süresinde gecikme gösterebilirler. Bunlar frontal lob lezyonlarında gözlenebilir (87). Test dil becerisini, sözel işlevleri ve davranışı devam ettirebilmeyi ölçmektedir (89). Çalışmamızda KAS toplam kelime sayısı kullanılmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

İlk şekli Berg tarafından geliştirilmiş olup Heaton teste son halini 1981 yılında vermiştir (90). 1993 yılında genişletilmiş el kitabı yayınlanmıştır. WKET’nin ölçtüğü alanlar ile ilgili birçok görüş bulunmaktadır. Bunlar genel anlamda kavram oluşturma ve soyut irdeleme etrafında toplanmaktadır. Kavram oluşturma, bir kavramı temsil eden özelliklerin soyutlanması anlamına gelirken, soyut irdeleme ise mantık kuralları çerçevesinde düşünme, problem çözme ve sonuçlara varmadır (87). WKET’nin diğer ölçtüğü alanlar, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerdir. Yürütücü işlevler, çalışma

belleğinin bölümlerinden merkezi yöneticinin işlevleri arasındadır. Merkezi yönetici, bilgi işlemlemeyi kontrol ettiği belirtilen denetleyici dikkat sistemiyle ilişkilidir. Denetleyici dikkat sistemi planlama, girişimsel davranışta bulunma ve davranışsal esneklikle ilişkilidir (85, 87).

Test dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Denekten istenen her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Her eşlemeden sonra deneğe doğru ya da yanlış eşleme yaptığı bildirilir. Denek aynı kategoride art arda 10 kere doğru eşleme yaptığında doğru kategori bir sonraki kategoriye değişmektedir. Denek 6 kategorinin tümünü tamamladığında ya da kartların tümü kullanıldığında test sona ermektedir. Türkçe adaptasyon çalışmaları Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (87)

Çalışmamızda WKET'nin toplam doğru, toplam yanlış, tamamlanan kategori perseveratif hata, perseveratif olmayan hata ve perseveratif hata yüzdesi değerlendirmeye alınmıştır.

3.5 İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır.

Yapılan analizler sonucunda KAS puanları, yaş ve alkole başlama yaşının normal dağılım gösterdiği, diğer değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin iki grupta karşılaştırılmasında T test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin ikiden fazla grup karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) , normal dağılım göstermeyen verilerin ikiden fazla grup karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi Kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanılmıştır.

Verilerin birbirleri ile ilişkisini değerlendirmek için Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık oranı $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta grubundaki 51 katılımcının %31.4 'ü (n=16) kadın, %68.6 'sı (n=35) erkek; kontrol grubundaki 44 katılımcının %31.8 'i kadın (n=14) , % 68.2 'si (n=30) erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması 46.37 ± 11.40 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 46.64 ± 11.46 olarak saptanmıştır. Hasta grubunun eğitim süresi ortancası 12 (5-16) yıl, kontrol grubundaki kişilerin eğitim ortancası ise 12 (5-16) yıldır ($p > 0.05$, $Z = -0.14$) . Hasta grubunun toplam gelir ortancası 2500 Türk Lirası (1000-6000), kontrol grubunun toplam gelir ortancası ise 3000 Türk Lirası (1800-7000) olarak saptandı ($p > 0.05$, $Z = -1.72$). Hasta grubunun %70.6'sının (n=36) evli olduğu, %17.6'sının (n=9) boşanmış olduğu %11.8 'inde (n=6) daha önce hiç evlenmemiş olduğu; kontrol grubunun %77.3'ünün (n=34) evli olduğu, %4.5'inin (n=2) boşanmış, %18.2'sinin (n=8) daha önce hiç evlenmediği saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, eğitim süresi, gelir ve medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Hasta grubunun %51'inin (n=26) düzenli bir işi olduğu, %27.5'inin (n=14) emekli olduğu %21.5'ininde (n=11) çalışmadığı; kontrol grubunun %75'inin (n=33) düzenli bir işi olduğu, %11.4'ünün (n=5) emekli olduğu, %13.6 'sının (n=6) da çalışmadığı saptanmıştır. Hasta grubunun %66.7'sinde (n=34) geçmiş öyküsünde ruhsal hastalık görülmezken, %33.3'ünde (n=17) geçmiş öyküsünde ruhsal hastalık saptanmıştı (hastaların %19.6'sında (n=10) depresyon, %11.8'inde (n=6) anksiyete bozukluğu ve %2'sinde (n=1) obsesif kompulsif bozukluk). Kontrol grubunun %93.2'sinin (n=41) geçmiş öyküsünde ruhsal hastalık görülmezken, % 6.8'inde (n=3) geçmiş öyküsünde ruhsal hastalık saptanmıştır (kontrol grubundaki katılımcıların ise %4.5 'inde (n=2) depresyon, %2.3'ünde (n=1) anksiyete bozukluğu). Hasta grubunun %62.7'sinde (n=32) aile öyküsünde AKB tanılı birey yokken, %37.3'nün (n=19) aile öyküsünde AKB tanılı birey vardı. Kontrol grubunun %95.5'inde (n=42) aile öyküsünde AKB tanılı birey yokken, %4.5'inde (n=2) aile öyküsünde AKB tanılı birey vardı. Hasta grubunun %84.3'ünde (n=43) geçmiş öyküsünde intihar girişimi yokken, %15.7'sinde (n=8) geçmiş öyküsünde intihar girişimi vardı. Kontrol grubunun hiçbirinin geçmiş öyküsünde intihar girişimi yoktu. Hasta grubunun %35.3'ü (n=18) daha önce hiç hastaneye yatmamışken %64.7'si (n=33) daha önce hastaneye yatmıştı. Kontrol grubunun tamamı daha önce hiç hastaneye yatmamıştı. Hasta grubunun

%11.8'i (n=6) sigara kullanmıyorken, %88.2'si (n=45) sigara kullanmaktaydı. Kontrol grubunun %38.6'sı (n=17) sigara kullanmıyorken, % 61.4'ü (n=27) sigara kullanmaktaydı. Hasta grubunda sigara kullanımı, intihar girişimi, hastaneye yatış, ruhsal hastalık ve aile öyküsünde AKB tanılı kişilerin varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmış olup ($p<0.05$), hasta grubunun alkole başlama yaşı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$, $Z=-4.922$).

Çalışmada yer alan hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı farklılık gösteren değişkenlere ait bilgiler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırması Sonucu Anlamlı Farklılık Gösteren Değişkenler

	Hasta Grubu(n=51) n (%)	Kontrol Grubu(n=44) n (%)	χ^2^*	P
Çalışma Durumu				
Düzenli işi var	26 (%51)	33 (%75)	6.08	0.04
Emekli	14 (%27.5)	5 (%11.4)		
Çalışmıyor	11 (%21.6)	6 (%13.6)		
Ruhsal hastalık				
Yok	34 (%66.7)	41 (%93.2)	9.99	0.00
Var	17 (%33.3)	3 (%6.8)		
Ailede AKB öyküsü				
Hayır	32 (%62.7)	42 (%95.5)	14.67	0.00
Evet	19 (%37.3)	2 (%4.5)		
İntihar girişimi				
Hayır	43 (%84.3)	44 (%100)	7.53	0.00
Evet	8 (%15.7)	0 (%0)		
Hastaneye yatış				
Hayır	18 (%35.3)	44 (%100)	43.62	0.00
Evet	33 (%64.7)	0 (%0)		
Sigara kullanımı				
Hayır	6 (%11.8)	17 (%38.6)	9.29	0.00
Evet	45 (%88.2)	27 (%61.4)		
	Ortanca(%25-75)	Ortanca(%25-75)	U**	p
Alkol Deneme Yaş	17(14-20)	23(19-28)	249.50	0.00

* Ki kare / Fisher's Exact Test, ** Mann Whitney U Test, AKB=Alkol Kullanım Bozukluğu

Hasta grubunun ileri sayı menzili testinden aldıkları puanların ortancası 6 (%25-75=5-6), kontrol grubundaki katılımcıların 6 (%25-75=6-7) iken hastaların geri sayı menzili testinden aldıkları puanların ortancası 4 (%25-75=3-5), kontrol grubundaki katılımcıların 4 (%25-75=3-4) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların ileri ve geri sayı menzili testinden aldıkları puanlar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$ Sırasıyla; $Z=-0.80$, $Z=-0.40$).

Hasta grubunun Stroop 1'den aldıkları puanların ortancası 10 (%25-75=9-11), kontrol grubundaki katılımcıların 9 (%25-75=8-10); hasta grubunun Stroop 2'den aldıkları puanların ortancası 12 (%25-75=10-13), kontrol grubundaki katılımcıların 11 (%25-75=10-12); hasta grubunun Stroop 3'den aldıkları puanların ortancası 14 (%25-75=11-15), kontrol grubundaki katılımcıların 12 (%25-75=11-14); hasta grubunun Stroop 4'den aldıkları puanların ortancası 18 (%25-75=16-22), kontrol grubundaki katılımcıların 17 (%25-75=16-20) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların Stroop Bölüm 1, 2, 3 ve 4'den aldıkları puanlar arasında fark saptanmamıştır. ($p>0.05$; Sırasıyla $Z=-1.14$; $Z=-1.41$; $Z=-1.08$; $Z=-1.33$). Hasta grubunun Stroop 5'den aldıkları puanların ortancası 30 (%25-75=26-36), kontrol grubundaki katılımcıların 26 (%25-75=22-30) olarak saptanmış olup hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 5'den aldıkları puanlar arasında fark saptanmıştır ($p<0.01$; $Z=-2.82$). Hasta grubunun Stroop 5'den aldıkları puanlar kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Hasta grubunun İST-A tamamlama süresi ortancası 40 (%25-75=32-47), İST-A hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubundaki katılımcıların İST-A tamamlama süresi ortancası 37.5 (%25-75=30.25-43), İST-A hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak saptanmış olup, hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların İST-A tamamlama süresi ve hata puanları arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$, Sırasıyla, $Z=-1.52$; $Z=-0.19$). Hasta grubunun İST-B tamamlama süresi ortancası 87 (%25-75=73-107), İST-B hata ortancası 0 (%25-75=0-2), kontrol grubundaki katılımcıların İST-B tamamlama süresi ortancası 75 (%25-75=66.25-89), İST-B hata ortancası 0 (%25-75=0-1) olarak saptanmış olup, hasta grubunun İST-B tamamlama süresi ve hata puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde büyüktür (Sırasıyla $p<0.001$, $Z=-2.65$, $p<0.05$, $Z=-2.14$).

Hasta grubunun WKET toplam yanlış puan ortancası 61 (%25-75=45-76), kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam yanlış puan ortancası 39.5 (%25-75=26.25-55); hasta grubunun WKET toplam doğru puan ortancası 65 (%25-75=52-80), kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam doğru puan ortancası 78 (%25-75=63.25-90.75); hasta grubunun WKET perseveratif hata ortancası 35 (%25-75=24-54), kontrol grubundaki katılımcıların WKET perseveratif hata ortancası 16.5 (%25-75=10.25-25); olarak saptanmıştır. Hasta grubu WKET toplam yanlış, toplam doğru

ve perseveratif hata açısından kontrol grubuna göre anlamlı şekilde kötü performans göstermiştir (Sırasıyla $p<0.001$, $Z=-4.25$; $p<0.001$, $Z=-3.14$; $p<0.001$, $Z=-5.17$). Hasta grubunun WKET tamamlanan kategori sayısı ortancası 3 (%25-75=1-4), kontrol grubunun WKET tamamlanan kategori ortancası 3 (%25-75=2-5); hasta grubunun WKET perseveratif olmayan hata ortancası 20 (%25-75=14-26), kontrol grubundaki katılımcıların WKET perseveratif olmayan hata ortancası 20 (%25-75=12.25-27.75) olarak saptanmış olup hasta ve kontrol grubunda tamamlanan kategori ve perseveratif olmayan hata açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$, Sırasıyla $Z=-1.10$, $Z=-0.08$).

Hasta grubunun KAS testinden aldıkları toplam puanların ortalaması 29.71 ± 9.55 , kontrol grubundaki katılımcıların KAS testinden aldıkları toplam puanların ortalaması 32.73 ± 7.85 olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların KAS Toplam Puanları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0.05$; $Z=-0.405$)

Hasta ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hasta ve Kontrol Grubunun Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Hasta (n=51) Ortanca(%25-75)	Grubu	Kontrol (n=44) Ortanca(%25-75)	Grubu	U*	p	Z
İSM	6 (5-6)		6 (6-7)		1022.00	0.42	-0.80
GSM	4 (3-5)		4 (3-4)		1070.00	0.68	-0.40
Stroop-1	10 (9-11)		9 (8-10)		972.00	0.25	-1.14
Stroop-2	12 (10-13)		11 (10-12)		935.50	0.15	-1.41
Stroop-3	14 (11-15)		12 (11-14)		977.50	0.27	-1.08
Stroop-4	18 (16-22)		17 (16-20)		944.50	0.18	-1.33
Stroop-5	30 (26-36)		26 (22-30)		744.50	0.00	-2.82
İST-A Süre	40 (32-47)		37.5 (30.25-43)		917.50	0.12	-1.52
İST-A Hata	0 (0-0)		0 (0-0)		1110.50	0.85	-0.19
İST-B Süre	87 (73-107)		75 (66.25-89)		767.00	0.00	-2.65
İST-B Hata	0 (0-2)		0 (0-1)		873.00	0.03	-2.14
WKET-Y	61 (45-76)		39.5 (26.25-55.5)		553.00	0.00	-4.25
WKET-D	65 (52-80)		78 (63.25-90.75)		701.50	0.00	-3.14
WKET-K	3 (1-4)		3 (2-5)		978.00	0.27	-1.10
WKET-P	35 (24-54)		16.5 (10.25-25)		429.50	0.00	-5.17
WKET-PO	20 (14-26)		20 (12.25-27.75)		1110.50	0.93	-0.08
	ort±ss		ort±ss		t**		
KAS	29.71±9.55		32.73±7.85		-1.66	0.09	
Toplam							

* Mann Whitney U test, ** T-Test, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, İSM: İleri Sayı Menzili, GSM:Geri Sayı Menzili, İST:İz Sürme Testi, KAS:Kategori Akıcılık Testi, WKET-Y:Toplam Yanlış, WKET-D:Toplam Doğru, WKET-K:Tamamlanan Kategori, WKET-P:Perseveratif Hata, WKET-PO:Perseveratif Olmayan Hata,

Hasta ve kontrol grubunda nöropsikolojik testlerden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan testlerin PAAÖ, OKİÖ ve MATT ölçekleriyle ilişkisine baktığımızda, hastaların PAAÖ, OKİÖ ve MATT ölçeği puanları ile Stroop Bölüm-5 testlerinden aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (Sırasıyla PAAÖ için: $r=0.52$ $p<0.001$; OKİÖ için $r=0.35$ $p<0.05$; MATT için $r=0.51$ $p<0.001$). Hastaların PAAÖ puanları ile İST-B tamamlama süre ve İST-B hata puanları arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (Sırasıyla $r=0.55$, $p<0.001$; $r=0.32$ $p<0.05$). Hastaların OKİÖ puanları ile İST-B tamamlama süre ve İST-B hata puanları arasında pozitif yönlü ilişki

saptanmıştır (Sırasıyla $r=54$, $p<0.001$; $r=0.37$ $p<0.01$). Hastaların MATT ölçeği puanları ile İST-B tamamlama süre ve İST-B hata puanları arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (Sırasıyla; $r=0.43$ $p<0.01$; $r=0.30$ $p<0.05$). Hastaların PAAÖ, OKİÖ, MATT ölçeği puanları ile WKET-toplam yanlış puanları arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. (PAAÖ için, $r=0.517$ $p<0.001$, OKİÖ için, $r=0.473$ $p<0.001$, MATT için, $r=0.535$ $p<0.001$). Hastaların PAAÖ, OKİÖ, MATT ölçeği puanları ile WKET-toplam doğru puanları arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır (PAAÖ için, $r=-0.48$ $p<0.001$, OKİÖ için $r=-0.46$ $p<0.001$, MATT için $r=-0.52$ $p<0.001$). Hastaların PAAÖ, OKİÖ, MATT ölçeği puanları ile WKET-perseveratif hata arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (PAAÖ için $r=0.61$, $p<0.001$; OKİÖ için, $r=0.54$, $p<0.001$; MATT için, $r=0.62$, $p<0.001$).

Hasta grubunun nöropsikolojik test sonuçlarının PAAÖ, OKİÖ ve MATT ölçekleriyle ilişkisini gösteren bilgiler Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Hasta Grubunun Nöropsikolojik Test Sonuçlarının PAAÖ, OKİÖ ve MATT ölçekleri ile ilişkisi

	PAAÖ		OKİÖ		MATT	
	r^*	P	r^*	p	r^*	P
Stroop Bölüm-5	.52	.000	.35	.011	.51	.000
İST-B Tamamlanan Süre	.55	.000	.54	.000	.43	.001
İST-B Hata	.32	.022	.37	.007	.30	.030
WKET-Toplam Yanlış	.52	.000	.47	.000	.53	.000
WKET-Toplam Doğru	-.48	.000	-.46	.001	-.52	.000
WKET-Perseveratif Hata	.61	.000	.54	.000	.62	.000

*Spearman korelasyon katsayısı, İST-A: İz Sürme Testi-A, İST-B: İz Sürme Testi-B, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, PAAÖ: Penn Alkol Aşırma Ölçeği, OKİÖ: Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği, MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi

Hastaların PAAÖ, OCDS ve MATT puanları ile ayıklık süresi arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır (Sırasıyla PAAÖ için: $r=-0.29$, $p<0.05$; OKİÖ için; $r=-0.41$ $p<0.01$; MATT için $r=-0.38$ $p<0.01$). Hastaların Stroop 5 tamamlama süresi ile ayıklık süresi arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=-0.46$, $p<0.001$). Hastaların İST-B

tamamlama süre ve ayıklık süresi arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır ($r=-0.47$, $p<0.000$). Hastaların İST-B hata puanları ile ayıklık süresi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Hastaların WKET toplam yanlış puanları ve WKET perseveratif hata sayıları ile ayıklık süresi arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır. (Sırasıyla $r=-0.12$ $p<0.000$, $r=-0.88$ $p<0.000$). Hastaların WKET toplam doğru puanları ile ayıklık süresi arasından herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel fark saptanan nöropsikolojik testler, PAAÖ, OKİÖ, MATT ölçeklerinin ayıklık süresiyle ilişkisi Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Hasta Grubunda Kontrol Grubuna Göre İstatistiksel Fark Saptanan Nöropsikolojik Testler, PAAÖ, OKİÖ, MATT Ölçeklerinin Ayıklık Süresiyle İlişkisi

	Ayıklık Süresi	
	r*	P
PAAÖ	-0.29	0.041
OKİÖ	-0.41	0.003
MATT	-0.38	0.006
STROOP 5	-0.46	0.001
İST-B Süre	-0.47	0.000
İST-B Hata	-0.26	0.067
WKET Toplam Doğru	0.93	0.409
WKET Toplam Yanlış	-0.12	0.000
WKET Perseveratif Hata	-0.88	0.000

*Spearman korelasyon katsayısı, İST-A: İz Sürme Testi-A, İST-B: İz Sürme Testi-B, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, PAAÖ: Penn Alkol Aşırma Ölçeği, OKİÖ: Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği, MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi

Hasta grubundaki bilişsel işlevlerin ayıklık süresi ile değişimini değerlendirmek amacıyla hastaları remisyonda olan (en az 12 aydır alkol kullanmayan) ve remisyonda olmayan (12 aydan daha kısa süredir alkol kullanmayan) olmak üzere iki gruba ayırdık. Remisyonda olmayan hastaların test öncesi ayıklık süresi ortancası 4 (%25-75=1-7), remisyonda olan hastaların test öncesi ayıklık süresinin ortancası

16.5 (%25-75=12-24), ($Z=-5.721$) olup remisyonda olan grubun ayıklık süresi remisyonda olmayan gruba göre daha uzundur. Remisyonda olmayan hastaların düzenli alkol kullanım yaşı 30 (%25-75=26-39), remisyonda olan hastaların düzenli alkol kullanım yaşı 31 (%25-75=23.5-38.75), ($Z=-0.610$), remisyonda olmayan hastaların standart içki miktarı ortancası 6 (%25-75=5-7), remisyonda olan hastaların standart içki miktarı ortancası 7.5 (%25-75=6-10), ($Z=-1.772$), remisyonda olmayan hastaların daha önce alkol bırakma sayısı ortancası 2 (%25-75=1-2), remisyonda olan hastaların daha önce alkol bırakma sayısı ortancası 2.5 (0.25-4) ($Z=-1.111$), saptanmış olup remisyonda olan hasta grubu ile remisyonda olmayan hasta grubu arasında düzenli alkol kullanım yaşı, standart içki miktarı, daha önce alkol bırakma sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Remisyonda olmayan hastaların %71.4 'ünde ($n=25$) alkol yoksunluğunda nöbet yokken, %28.6 'sında ($n=10$) nöbet var, remisyonda olan hastaların %81.2'sinde ($n=13$) nöbet yokken , %18.8'inde ($n=3$) nöbet öyküsü vardı. Remisyonda olmayan hastaların %77.1 'inde ($n=27$) delirium tremens öyküsü yokken, %22.9 'unda ($n=8$) delirium tremens öyküsü var, remisyonda olan hastaların %81.2'sinde ($n=13$) delirium tremens öyküsü yokken , %18.8'inde ($n=3$) delirium tremens öyküsü vardı. Remisyonda olan ve olmayan hasta grupları arasında yoksunlukta nöbet ve delirium tremens öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Remisyonda olmayan hastaların PAAÖ puanları ortancası 15 (%25-75=11-25), remisyonda olan hastaların PAAÖ puanları ortancası 2 (%25-75=1-3); remisyonda olmayan hastaların OKİÖ puanları ortancası 4 (%25-75=2-32) , remisyonda olan hastaların OKİÖ puanları ortancası 1 (%25-75=1-2.75); remisyonda olmayan hastaların MATT puanları ortancası 34 (%25-75=27-43), remisyonda olan hastaların MATT puanları ortancası 15 (%25-75=6.5-25.75) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan hastalarla remisyonda olan hastaların PAAÖ, OKİÖ ve MATT puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Sırasıyla; $p<0.001$, $Z=-5.67$; $p<0.01$, $Z=-3.13$; $p<0.001$, $Z=-4.46$). Remisyonda olan hastaların PAAÖ, OKİÖ ve MATT puanları, remisyonda olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Remisyonda olmayan ve olan hasta grubunun alkol kullanım özellikleri ile ilişkili parametreler Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Remisyonda Olmayan ve Remisyonda Olan Hasta Grubunun Alkol Kullanım Özelliklerinin Karşılaştırması

		Remisyonda Olmayan n=35 Ortanca(%25-75)	Remisyonda Olan n=16 Ortanca(%25-75)	U*	p	Z
Ayıklık Süresi (ay)		4 (1-7)	16.5 (12-24)	1.00	0.00	-5.72
Düzenli Alkol		30 (26-39)	31 (23.50-38.75)	250.00	0.54	-0.61
Kullanım Yaşı						
Standart İçki		6 (5-7)	7.5 (6-10)	194.00	0.07	-1.77
Miktarı(std/gün)						
Alkol Bırakma		2 (1-2)	2.5 (0.25-4)	226.50	0.26	-1.11
sayısı						
PAAÖ		15 (11-25)	2 (1-3)	1.00	0.00	-5.68
OKİÖ		4 (2-32)	1 (1-2.75)	127.50	0.00	-3.13
MATT		34 (27-43)	15 (6.5-25.75)	60.50	0.00	-4.46
		Remisyonda Olmayan (n=35) n %	Remisyonda Olan (n=16) N %	χ^{2**}	p	
Yoksunlukta nöbet						
Hayır		25 71.4	13 81.2	0.558	0.73	
Evet		10 28.6	3 18.8			
Deliryum tremens öyküsü						
Hayır		27 77.1	13 81.2	0.109	0.74	
Evet		8 22.9	3 18.8			

* Mann Whitney U test, **Ki kare Testi, PAAÖ: Penn Alkol Aşırma Ölçeği, OKİÖ: Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği, MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi

Remisyonda olmayan hastaların ileri sayı menzili testinden aldıkları puanların ortancası 5 (%25-75=5-6), remisyonda olan hastaların ileri sayı menzili testinden aldıkları puanların ortancası 5 (%25-75=5-6), kontrol grubundaki katılımcıların ileri sayı menzili testinden aldıkları puanların ortancası 6 (%25-75=5-6) olarak saptanmıştır. Remisyonda olan, olmayan ve kontrol grubundaki katılımcıların ileri sayı menzili testinden aldıkları puanlar arasında fark saptanmıştır ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda; kontrol grubunun ileri sayı menzili puanları hem remisyonda olmayan hastalardan hem de remisyonda olan hastalardan anlamlı düzeyde fazla ($p<0.01$, $p<0.05$) ve remisyonda olan hastaların ileri sayı menzili puanları remisyonda olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde fazladır ($p<0.18$). Remisyonda olmayan hastaların geri sayı menzili testinden aldıkları puanların ortancası 3 (%25-75=3-5), remisyonda olan hastaların geri sayı menzili testinden aldıkları puanların ortancası 4 (%25-75=3.25-4.25), kontrol grubundaki katılımcıların geri sayı menzili testinden

aldıkları puanların ortancası 4 (%25-75=3-4) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların geri sayı menzili testinden aldıkları puanlar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Remisyonda olmayan hasta grubunun Stroop 1 testinden aldıkları puanların ortancası 10 (%25-75=10-11), remisyonda olan hastaların Stroop 1 testinden aldıkları puanların ortancası 9.5 (%25-75=8.25-10), kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 1 testinden aldıkları puanların ortancası 9 (%25-75=8-10) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 1 testinden aldıkları puanlar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Remisyonda olmayan hasta grubunun Stroop 2 testinden aldıkları puanların ortancası 12 (%25-75=10-15), remisyonda olan hastaların Stroop 2 testinden aldıkları puanların ortancası 10.5 (%25-75=10-12), kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 2 testinden aldıkları puanların ortancası 11 (%25-75=10-12) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 2 testinden aldıkları puanlar arasında fark saptanmıştır ($p<0.05$). Çoklu karşılaştırma sonucunda sadece remisyonda olmayan hastaların Stroop 2 puanları hem remisyonda olan hastalardan hem de kontrol grubundan anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0.05, p<0.05$). Remisyonda olmayan hasta grubunun Stroop 3 testinden aldıkları puanların ortancası 14 (%25-75=11-17), remisyonda olan hastaların Stroop 3 testinden aldıkları puanların ortancası 12 (%25-75=11-14), kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 3 testinden aldıkları puanların ortancası 12 (%25-75=11-14) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 3 testinden aldıkları puanlar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Remisyonda olmayan hasta grubunun Stroop 4 testinden aldıkları puanların ortancası 19 (%25-75=16-23), remisyonda olan hastaların Stroop 4 testinden aldıkları puanların ortancası 17.5 (%25-75=14.75-18.75), kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 4 testinden aldıkları puanların ortancası 17 (%25-75=16-20) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 4 testinden aldıkları puanlar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Remisyonda olmayan hasta grubunun Stroop 5 testinden aldıkları puanların ortancası 34 (%25-75=20-51), remisyonda olan hastaların Stroop 5 testinden aldıkları puanların ortancası 27.5 (%25-75=17-43), kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 5 testinden aldıkları puanların ortancası 26 (%25-75=14-45) olarak saptanmıştır.

Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların Stroop 5 testinden aldıkları puanlar arasında fark saptanmıştır ($p<0.05$). Çoklu karşılaştırma sonucunda sadece remisyonda olmayan hastaların Stroop 5 puanları hem remisyonda olan hastalardan hem de kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05, p<0.05$).

Remisyonda olmayan hastaların İST-A tamamlama süresi ortancası 43 (%25-75=32-52), remisyonda olan hastaların İST-A tamamlama süresi ortancası 36.5 (%25-75=29.5-44.25), kontrol grubundaki katılımcıların İST-A tamamlama süresi ortancası 37.5 (%25-75=30.25-43) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların İST-A tamamlama süreleri arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Remisyonda olmayan hastaların İST-A hata ortancası 0 (%25-75=0-0), remisyonda olan hastaların İST-A hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubundaki katılımcıların İST-A hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak saptanmamıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların İST-A hataları arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Remisyonda olmayan hastaların İST-B tamamlama süresi ortancası 91 (%25-75=76-117), remisyonda olan hastaların İST-B tamamlama süresi ortancası 77 (%25-75=66.5-85.5), kontrol grubundaki katılımcıların İST-B tamamlama süresi ortancası 75 (%25-75=66.25-89) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların İST-B tamamlama süreleri arasında fark saptanmıştır ($p<0.01$). Çoklu karşılaştırma sonucunda sadece remisyonda olmayan hastaların İST-B tamamlama süresi hem remisyonda olan hastalardan hem de kontrol grubundan anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0.05, p<0.05$). Remisyonda olmayan hastaların İST-B hata ortancası 1 (%25-75=0-2), remisyonda olan hastaların İST-B hata ortancası 0 (%25-75=0-1.75), kontrol grubundaki katılımcıların İST-B hata ortancası 0 (%25-75=0-1) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların İST-B hataları arasında fark saptanmıştır ($p<0.05$). Çoklu karşılaştırma sonucunda sadece remisyonda olmayan hastaların İST-B hataları kontrol grubundan anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0.05$).

Remisyonda olmayan hastaların WKET toplam yanlış puanların ortancası 62 (%25-75=48-78), remisyonda olan hastaların WKET toplam yanlış puanların ortancası 57 (%25-75=31.25-70), kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam yanlış

puanların ortancası 39.5 (%25-75=26.25-55) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam yanlış puanları arasında fark saptanmıştır ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda sadece remisyonda olmayan hastaların WKET toplam yanlış puanları kontrol grubundan anlamlı düzeyde fazladır ($p<0.001$). Remisyonda olmayan hastaların WKET toplam doğru puanların ortancası 63 (%25-75=50-80), remisyonda olan hastaların WKET toplam doğru puanların ortancası 67.5 (%25-75=57-80.25), kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam doğru puanların ortancası 78 (%25-75=63.25-90.75) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam doğru puanlar arasında fark saptanmıştır ($p<0.05$). Çoklu karşılaştırma sonucunda sadece remisyonda olmayan hastaların WKET toplam doğru puanları kontrol grubundan anlamlı düzeyde az olarak saptanmıştır ($p<0.01$). Remisyonda olmayan hastaların WKET tamamlanan kategori ortancası 3 (%25-75=2-4), remisyonda olan hastaların WKET tamamlanan kategori ortancası 2 (%25-75=-1-3), kontrol grubundaki katılımcıların WKET tamamlanan kategori ortancası 3 (%25-75=2-5) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların WKET tamamlanan kategorileri arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Remisyonda olmayan hastaların WKET toplam perseveratif hata puanların ortancası 40 (%25-75=28-60), remisyonda olan hastaların WKET toplam perseveratif hata puanların ortancası 30 (%25-75=12.25-46.5), kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam perseveratif hata puanların ortancası 16.5 (%25-75=10.25-25) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam perseveratif hata puanları arasında fark saptanmıştır ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda sadece remisyonda olmayan hastaların WKET toplam perseveratif hata puanları kontrol grubundan anlamlı düzeyde fazladır ($p<0.001$). Remisyonda olmayan hastaların WKET toplam perseveratif olmayan hata ortancası 20 (%25-75=14-25), remisyonda olan hastaların WKET toplam perseveratif olmayan hata ortancası 23 (%25-75=17.25-29.75), kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam perseveratif olmayan hata ortancası 20 (%25-75=12.50-27.75) olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların WKET toplam perseveratif olmayan hataları arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Remisyonda olmayan hastaların KAS testinden aldıkları puanların ortalaması 30.40 ± 10.05 , Remisyonda olan hastaların KAS testinden aldıkları puanların ortalaması 28.19 ± 8.46 , kontrol grubundaki kişilerin KAS testinden aldıkları puanların ortalaması ise 32.73 ± 7.85 olarak saptanmıştır. Remisyonda olmayan, olan ve kontrol grubundaki katılımcıların KAS testinden aldıkları puanların ortalamaları arasında fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Remisyonda olmayan, remisyonda olan ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6: Remisyonda Olmayan, Remisyonda Olan ve Kontrol Grubunun Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Remisyonda Olmayan n=35 Ortanca(% 25-75)	Remisyon Olan n=16 Ortanca(%25-75)	Kontrol n=44 Ortanca(%25-75)	KW*	p	PostHoc Sidak
İSM	5 (5-6)	5 (5-6)	6 (6-7)	10.11	0.00	3>2>1
GSM	3 (3-5)	4 (3.25-4.75)	4 (3-4)	1.38	0.50	-
Stroop-1	10 (10-11)	9.5 (8.25-10)	9 (8-10)	2.57	0.27	-
Stroop-2	12 (10-19)	10.5 (10-12)	11 (10-12)	6.05	0.04	1>3 1>2
Stroop-3	14 (11-17)	12 (11-14)	12 (11-14)	3.69	0.15	-
Stroop-4	19 (16-23)	17.5 (14.25-18.75)	17 (16-20)	4.73	0.09	-
Stroop-5	34 (20-51)	27.5 (17-43)	26 (14-45)	14.58	0.00	1>3 1>2
İST-A Süre	43 (32-52)	36.5 (29.5-44.25)	37.5 (30.25-43)	5.16	0.07	-
İST-A Hata	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0.12	0.94	-
İST-B Süre	91 (76-117)	77 (66.5-85.5)	75 (66.25-89)	13.67	0.00	1>3 1>2
İST-B Hata	1 (0-2)	0 (0-1.75)	0 (0-1)	7.12	0.02	1>3 1>2
WKET-Y	62 (48-78)	57 (31.25-70)	39.5 (26.25-55)	20.67	0.00	1>3
WKET-D	63 (50-80)	67.5 (57-80.25)	78 (63.25-90.75)	10.70	0.00	3>1
WKET-K	3 (2-4)	2 (1-3)	3 (2-5)	2.31	0.31	-
WKET-P	40 (28-60)	30 (12.25-46.5)	16.5 (10.25-25)	31.94	0.00	1>3
WKET-PO	20 (14-25)	23 (17.25-29.75)	20 (12.50-27.75)	1.46	0.48	-
	ort±ss n=35	ort±ss n=16	ort±ss n=44	F**	p	
KAS	30.40±10.05	28.19±8.46	32.73±7.85	1.73	0.18	-

*Kruskal Wallis Varyans Analizi, **ANOVA, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, İSM: İleri Sayı Menzili, GSM: Geri Sayı Menzili, İST: İz Sürme Testi, WKET-Y: Toplam Yanlış, WKET-D: Toplam Doğru, WKET-K: Tamamlanan Kategori, WKET-P: Perseveratif Hata, WKET-PO: Perseveratif Olmayan Hata, KAS: Kategori Akıcılık Testi, 1=Remisyonda Olmayan, 2=Remisyonda Olan, 3=Kontrol

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada AKB tanısı ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Bağımlılık Polikliniğine 01.06.2016-01.09.2018 tarihleri arasında başvuran ayaktan veya serviste yatırılarak arındırma tedavisi tamamlandıktan sonra takibi devam eden 51 hasta ve 44 kontrol grubu demografik verileri, nörobilişsel işlevleri, kullanılan ölçeklerle bağımlılık şiddeti ve aşerme düzeyleri değerlendirilerek birbirleri arasındaki ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunun %68.6'sı erkek %31.4'ü kadın olarak saptanmıştır. Hasta grubunun yaşları 23-65 arasında olup, ortalaması 46.77 saptanmıştır. AKB tanılı hastaların alkolle ilk olarak karşılaşmaları 13-15 yaşları civarında olmakta, AKB tanısını ortalama 23-40 yaşları arasında almakta ve dolayısıyla genelde alkol kullanımına başladıktan ortalama 10-15 yıl içerisinde AKB gelişmektedir (7). Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalamasının 46.77 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmadaki hastaların eğitim süresi ortancası 12 yıl olup çoğunlukla lise mezunlarından oluşan bir örneklemdir. Bu oranlar 2007 yılında yapılan mizaç özellikleri ve demografik özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada gösterilen % 45,7 oranında lise mezunu olması sonucu ile tutarlı görünmektedir (91).

Çalışmamızda alkol bağımlısı olan hastaların çalışmama ve emekli olma oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazladır. Hasta grubunda görülen daha fazla çalışmama ve emekli olma oranının kronik alkol kullanımına bağlı meydana gelen ruhsal, bedensel rahatsızlıklar, sosyal zorlanmalar, iş sorunlarına bağlı olarak çalışma hayatında sebat edememe ve çalışma hayatında kısalma gibi olumsuz sonuçlara neden olduğu düşünülebilir.

Hasta grubunun tamamında, çalışma esnasında aktif ruhsal bir hastalık bulunmazken, %33.3'ünde önceden geçirilmiş ruhsal hastalık ve psikiyatrik ilaç kullanım öyküsünün kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanması AKB'de eştanının çok yüksek olduğunu destekler niteliktedir. AKB tanılı kadın ve erkek hastaların neredeyse %80'inde geçici anksiyete ve depresif semptomlar saptanmaktadır. Bu geçici semptomlar zamanla kalıcı hal alabilmekte ve en az %40 hastada majör depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklara yol açabilmektedir (22). Özellikle anksiyete bozuklukları olmak üzere obsesif

kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklarda hastaların kaygılarını yatıştırmak üzere alkol kullanımına yöneldiği düşünülmektedir (13).

Hasta grubunda ek olarak daha önceden ruhsal ya da bedensel nedenlerle hastaneye yatış ve intihar girişiminin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptanmıştır. Alkol bağımlılarında bedensel hastalık ve ölüm oranları bağımlı olmayan kişilere göre daha fazla olduğu bilinmektedir (7). Alkol kullanımına bağlı olarak meydana gelen siroz, sindirim sistemi hastalıkları, kanserler, kazalar, kalp hastalıkları, intihar düşünceleri ve girişimi nedeniyle hastalar kontrol grubuna göre daha fazla hastaneye yatmış olabilirler. Kronik ve uzun süreli alkol kullanımı alkol ile ilişkili patolojilere bağlı olarak kişinin hayatını en az 10 yıl eksiltmektedir (7). AKB’de erken ölümlerin %10 kadarı depresif dönemdeki intihar girişimine bağlıdır. AKB’de %2-3 oranında özkıyım girişi görülmektedir (13). Çalışmamızda elde ettiğimiz intihar girişiminin kontrol grubuna göre fazla olması yazınla uyusmaktadır.

Hasta grubunda alkolü ilk deneme yaşı ortalama 17 (6-38) olarak belirlenmiş olup kontrol grubunun alkolü deneme yaşına göre oldukça düşük saptanmıştır. Yazına bakıldığında ilk alkol denemesinin 13-15 yaşında olduğu, ilk alkol zehirlenmesinin ise 15-17 yaşında olduğu saptanmakla birlikte, Türkiye’de gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmada alkolle tanışma yaşı olarak belirtilen 17.9 yaş ortalaması ile bulgumuz belirgin uyumlu gözükmemektedir (7, 92). Düzenli alkol kullanma yaşı ise 30.5 olarak saptanmıştır. AKB’de hastaların düzenli alkol kullanım yaşının alkolle tanıştıktan ortalama 10-15 yıl içerisinde geliştiği bildirilmektedir (25). Dolayısıyla çalışmamızda bulduğumuz sonuç yazınla uyumludur. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede soygeçmişte AKB öyküsü saptanmıştır. Bu veri Işık tarafından 2007 yılında yapılmış olan çalışmada AKB’de %47.1 aile öyküsünün olmasıyla tutarlı gözükmemektedir (91).

Sigara kullanımı açısından hasta grubu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Yazında AKB olan kişilerde topluma göre 3 kat daha fazla sigara kullanımı olduğu bildirilmiştir (25). Bizim çalışmamızda saptadığımız bulgular bu veriyi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda, AKB tanılı hastalarla ve sağlıklı kontrol grubuna sırasıyla yürütücü işlevler, çalışma belleği, dikkat, dil işlevlerine yönelik nöropsikolojik test

bataryası uygulayarak AKB tanılı hastaların yürütücü işlevlerindeki etkilenmeyi saptamak ve aşırme şiddeti ile ilişkisini ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmamızdaki bulguları değerlendirdiğimizde, hasta grubunda Stroop Bölüm 5, İST-B tamamlama süresi ve hata sayısı, WKET-Toplam Doğru, WKET-Toplam Yanlış ve WKET-Perseveratif Hata sayısında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bozulma saptanmıştır. Son 20 yılda AKB tanılı hastalarda yapılan nöropsikolojik çalışmalar hastalarda bilişsel yetilerde bozulma saptamıştır (93). Sıklıkla saptanan bozukluklar yürütücü işlevler, karar verme, hedefe yönelik davranışlarda meydana gelen bozulmalarla ilişkilidir (yukarıdan-aşağıya (*top-down*) mekanizma). Aynı zamanda maddeye yönelmeyi sağlayan motivasyonel sistemde de farklılıklar saptanmıştır (aşağıdan-yukarıya (*bottom-up*) mekanizma). Bu sistemde görülen bozulmalar madde ve hatırlatıcılara yönelik artmış dikkat ve yanlılığı içermektedir. AKB'nin temelindeki sorunun bu aşırı aktif, otomatik ve dürtüsel sistem (*bottom-up*) ile bozulmuş bilişsel işlevler arasındaki dengesizlikle ilişkili olduğu düşünülmektedir (93). AKB'de çalışma belleği, dikkat, yanıt inhibisyonu ve yürütücü işlevlerde olan bozulma özellikle prefrontal kortekste alkolün verdiği hasara bağlı olarak meydana gelen fonksiyonel bir bozukluğu göstermektedir (94, 95).

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre bozulma saptadığımız nöropsikolojik testlerde Stroop 5, İST-B tamamlama süresi, WKET-Toplam Yanlış ve WKET-Perseveratif Hata Sayısının ayıklık süresi ile negatif yönlü ilişkisi olduğunu saptadık. Bu bulgu; ayıklık süresindeki artışla birlikte nöropsikolojik test performanslarının normale yakın sonuçlar verdiğini düşündürmektedir. Yazına bakıldığında ise çalışma belleği, dikkat, kısa dönem bellek ve görsel-uzamsal yeteneklerde ayıklığın ilk haftasından başlayarak bir yıla ulaşan süreçte bilişsel düzelme görüldüğü ileri sürülmektedir (7). Bu düzelmeye karşın belleğin bazı bölümleri, uzamsal işleme gibi bazı bilişsel yetilerde ise bozukluklar devam edebilmektedir (11). Çalışmamızda saptadığımız bulgular yazınla uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında saptanan bilişsel bozulmanın ayıklık süresiyle değişimini değerlendirmek amacıyla hasta grubunu remisyona göre remisyona giren (12 aydan uzun süredir alkol kullanmayan) ve remisyona girmeyen (12 aydan kısa süredir alkol kullanmayan) şeklinde gruplayarak nöropsikolojik test

sonuçlarını kontrol grubuyla kıyasladığımızda ise; remisyonda olan hasta grubunun Stroop, KAS, İST-A/B, WKET ve Geri Sayı Menzili testlerinde kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$), İleri Sayı Menzili testinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bozulma saptanmıştır. Bu veri ölçtüğümüz bilişsel yetilerin ayıklık süresi ile değişim ilişkisini göstermesi açısından önemli bir bulgudur. Yazında AKB’de bilişsel düzelme ile ilgili sonuçlar çelişkili olmasına rağmen erken arınma döneminde ciddi bilişsel bozukluk olduğu konusunda genel bir kabul bulunmaktadır (35). AKB tanılı bireylerin nörobilişsel işlevlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir tez çalışmasında hasta grubunun frontal korteks işlevlerinin değerlendirildiği testlerde kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilediği ve arındırma tedavisinin ardından erken dönemde hastaların test performansında düzelme olmadığı saptanmıştır (96). Bunun aksine Zorlu ve ark. 2014 yılında yayınladığı bir çalışmada ise saf AKB hastalarında karar verme süreçleri ve yürütücü işlevleri WKET ve Stroop testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda AKB tanılı bireylerin yürütücü işlevlerinde kontrol grubuna göre bozulma saptanmamıştır. Yazarlar bu durumu hasta grubunun tedavi arayışında olan, eş tanısı olmayan hastalar olması nedeniyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir (97). Uzun süre ayıklıkta bilişsel düzelmeyle ilgili sonuçlar tutarsızdır. Oscar-Berman ve Marinkovic, bazı bilişsel fonksiyonların ayıklıktan sonraki uzun haftalar boyunca devam ettiğini, bazılarının ise kalıcı olabileceğini (98); Fein ve McGillivray de benzer şekilde ayıklığı takiben haftalar, aylar sonra bile bilişsel bozukluğun sürdüğünü (4); Rourke ve Grand ise bilişsel bozukluğun yıllar sonrasında da devam ettiğini bildirmiştir (99). Jodie Naim-Feil ve ark. 2013 yılında yayınladığı AKB grubunda kontrol grubuna göre yanıt inhibisyonu ve dikkati değerlendirdiği çalışmasında, bir yıldan uzun süredir ayık olan hasta grubunun yaş ve eğitim durumuna göre eşleştirildiği kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterdiğini ve ayıklık süresinin uzunluğu ile bilişsel işlevler arasında anlamlı bir ilişki saptayamadığını bildirmiştir (3). Bu çalışmalardan farklı olarak, Loeber ve ark 2009 yılında yayınladığı çalışmasında AKB’de yürütücü işlevlerde alkol kullanmayı bıraktıktan sonra iyileşme saptamıştır (100). Stavro ve ark. 2012 yılında yayınladığı meta-analizde bir yıldan kısa süredir ayık olan hastaların bilişsel işlevlerinde zeka puanı dışında sözel akıcılık, dil, psikomotor hız, çalışma belleği, problem çözme, yürütücü işlevler, inhibisyon/dürtüsellik, sözel öğrenme, sözel hafıza,

görsel öğrenme, görsel hafıza, visuospatial yeteneklerde orta düzeyde, dikkatte ise daha yüksek düzeyde bozulma olduğunu saptamıştır. Bir yıldan uzun süredir ayık olan hasta grubunda ise kontrole göre bilişsel bozulmanın belirgin olarak azaldığını saptamıştır. Yazarlar bu durumu bilişsel bozulmanın artan ayıklık süresiyle düzeldiği ve genellikle ortalama bir yıl ayıklıktan sonra bilişsel yetilerde normalleşmenin görülebileceği şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızdaki bulgular yazınla tutarlı olmakla birlikte çalışma belleğini değerlendiren ileri sayı menziline remisyonunda olan hastaların kontrol grubundan daha kötü performans göstermesi bilişsel düzelmenin tüm alanlarda olamayabileceğini, bazı alanlarda kalıcı bozulmaların olabileceğini düşündürülebilir. Bunun yanında remisyonla giren hastaların test öncesi alkolü bırakma süresi en uzun 48 ay olarak saptanmıştır. Yazına bakıldığında bilişsel düzelmenin 4 yıla kadar sürebildiği iddia edilmiş olup (5) çalışmamızda saptadığımız çalışma belleğindeki bozulmanın ayıklık süresinin görece kısalığıyla ilişkili olabilir.

AKB olan hastalarda meydana gelen yürütücü işlev bozuklukları dikkatin kaydırılabilmesi, dürtüsel kararlara direnebilme, uygun olmayan davranışları inhibe edebilme, olaylar karşısında sonuçları değerlendirip uygun organizasyonu sağlamakta sorunlara neden olur. Bu durum aşermenin kontrolünde zorluklara neden olmaktadır. Aynı zamanda hastalar kişilerarası ilişkiler, sosyal yaşantılar, iş hayatı gibi birçok alanda sorunlar yaşamaya başlamaktadır (14). Bu sorunlar AKB'li kişilerde alkolün kendini iyi hissettirici etkisini tekrar yaşamak istemesine ve daha önceden depresyonu ya da kaygısını yatıştırmasına yardımcı olduğunu bildiği alkole aşermesine neden olmaktadır (61). Zaman zaman da AKB'li bireyler alkolle ilişkili işaretleyciler ile karşılaşabilmekte ve bu karşılaşmalar kişide aşermeye neden olabilmektedir (10). Cordovil De souse Uva ve ark. 2010 yılında yayınladığı bir çalışmada, alkol bağımlılarında devam eden ayıklıkla birlikte inhibisyon, genel IQ, performans IQ, negatif ve pozitif duygulanımda düzelme ve aşerme şiddetinde azalma olduğu görülmüştür (101). Naim-Feil ve ark. 2013 yılında yayınladığı çalışmada bilişsel yetilerdeki bozulmanın şiddeti arttıkça aşerme şiddetinde (OKİÖ toplam puan ile değerlendirilmiş) artış saptamıştır (3). Manning ve ark. 2016 yılında yayınladığı çalışmasında AKB hastalarını arındırma sürecinden 3 ay sonrasında bilişsel işlevlerde düzelme ve yineleme ilişkisine bakmıştır. Sonuç olarak bilişsel işlevlerde düzelmeyle

ilişkili olarak hastaların alkol aşırma ve bağımlılık şiddetinde azalma olduğu ve yinelemenin bu süre içerisinde izlenmediği bildirilmiştir (102). AKB’de uzun süren ayıklıkla birlikte nörobilişsel testlerde izlenen düzelenin yanı sıra beynin morfolojik yapısında da düzelme saptanmıştır. Parvaz ve ark. 2016 yılında yayınladığı çalışmasında kokain kullanım bozukluğu olan hastaların arındırmadan 6 ay sonrasında sol inferior frontal bölge ve her iki vmPFC ‘de gri maddede artış saptamış ve gri maddedeki artışın WKET test puanlarındaki düzelme ile pozitif yönden ilişkili olduğunu bildirmiştir (103) AKB’li hastalarla yapılan bir çalışmada ise arındırmadan 6 ay sonrasında serebellum, striatum ve singulat kortekste düzelme ile aşırma ve alkol tüketimi arasında negatif yönden ilişki saptanmıştır (104). Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda AKB’de ayıklıkla birlikte ödöl yolakları ve frontal korteks olmak üzere beynin genelinde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel düzelenin alkol aşırmasını azaltabileceği ve hastaların aşırma üzerinde kontrol etme mekanizmalarında düzelmeye neden olacağı, hastaların planlama, organizasyon, sağlıklı karar verme süreçlerinde düzelme sayesinde yinelemenin azalabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda remisyona giren hastaların bağımlılık şiddeti ve aşırma ölçeklerinde anlamlı derecede düşme izlenmesi ve ayıklık süresinde artış ile aşırma ve bağımlılık ölçek şiddetleri arasında negatif yönlü ilişkinin saptanmış olması da benzer şekilde yazını destekleyen bir bulgudur.

Remisyonda olan, olmayan ve kontrol grubundaki katılımcıların KAS testinden aldıkları puanların ortalamaları arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Geraldine Petit ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada alkol bağımlısı hastalarının arındırma tedavisi sonrasında kategori akıcılık testini değerlendirmiş ve kontrol grubuyla arasında anlamlı bir fark saptamamıştır (5). Desfosses ve ark. 2014 yılında yaptığı çalışmada kategori akıcılık testindeki bozulma ile tedavi sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (105). Bizim çalışmamızda da her 3 grup arasında KAS toplam puanları arasında fark olmadığı gibi, KAS toplam puanı ile aşırma şiddeti arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu durum alkolün nörobilişsel etkilerini açıklamak için ortaya atılan sağ hemisfer hipotezini destekleyen bir bulgudur. Bu hipoteze göre, alkolün sözel olmayan işlevlerde sözel olan işlevlere göre daha fazla bozulma meydana getirdiğini ve sağ hemisferin alkolün nörotoksik etkilerine daha duyarlı olduğu görüşünü öne sürmüştür. Bir diğer hipotez ise yaygın

bozulma hipotezi olup, alkolün tüm beyni etkilediği ve bilişsel işlevlerde geniş bir bozulmaya yol açtığıdır (106). 1995 yılında yapılan birçok çalışmada (Tivis, Beatty, Nixon, Parsons) AKB’de hem sözel hem de sözel olmayan yetilerde bozulma olduğunu saptamıştır. Oscar Bermann ve ark. 2014 yılında yayınladığı çalışmada sözel olmayan testlerin var olan bozukluğu göstermekte daha duyarlı olabileceğini, sözel testlerin göreceli olarak daha kolay olabileceği ve birbiri ile yakın ilişkili verilerin kullanılması nedeniyle sözel olmayan testlere göre bozulma saptanmamış olabileceğini göstermiştir (107). Bizim çalışmamızda da bu hipotezleri destekleyen şekilde remisyonda olan, olmayan ve kontrol grubu arasında kategori akıcılık testinde anlamlı farklılık çıkmamış, aşırma ölçekleriyle de pozitif ya da negatif yönden ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda remisyonda olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre Stroop Bölüm 2 ve Bölüm 5’de anlamlı bozulmalar saptanmıştır. (Sırasıyla $p<0.05$, $p<0.02$) Klasik Stroop testi inhibitör kontrolün değerlendirilmesinde kullanılan algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini ölçmesiyle, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme becerisini ölçer. AKB’de bu becerilerde alkolün etkisiyle görülen bozulma nedeniyle perseveratif, stereotipik ve uyumsuz olmayan davranışlarla motor hareketleri düzenleme ve kontrol etmede güçlük izlenir (87). Bu güçlük nedeniyle bireyler aşırma ile baş etmekte zorlanabilir, kompulsif alkol tüketimi devam eder. Nowakowska-Domagala ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada sözel akıcılık, çalışma belleği, yürütücü işlevler değerlendirmiş ve bir yıldan kısa süredir ayık olan hastalar ile 1 yıldan uzun süredir ayık olan hastaları kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu üç grup arasında Stroop 1 testinde anlamlı farklılık saptanmamış, kısa dönem dikkat ve okumada her üç grupta benzer sonuçlar saptanmıştır. Stroop 2’de ise her iki hasta grubu kontrol grubuna göre anlamlı derecede kötü performans göstermiştir. Yazarlar Stroop 2’de olan bozulmanın AKB’de sözel çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde bozulmanın göstergesi olduğunu, uzun süreli ayıklıkta bozukluğun devam etmesinin ise PFC’deki alkolün geri dönüşümsüz hasarıyla ilişkili olduğuna vurgu yapmışlardır (89). Cordovil De Sousa Uva ve ark. 2010 yılında yaptığı çalışmada AKB tanılı hastaları sağlıklı kontrol ile karşılaştırmış ve hasta grubunda kontrole göre Stroop test performansının anlamlı olarak kötü olduğu ve ayıklık süresi

arttıkça test performansında düzelmenin saptandığını bildirilmiştir (101). 2010 yılında yayınlanan AKB hastalarının sağlıklı kontrollerle bilişsel yetilerinin karşılaştırıldığı tez çalışmasında hasta grubunda Stroop testi renkler, kelimeler ve interferansta kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozulma saptanmıştır (108). Fagan ve ark. 2015 yılında yayınladığı bir çalışmada da Stroop test sonuçları ile klinik yanıt ve tedavi başarı hedeflerine ulaşma arasında anlamlı ilişki saptamıştır (109). Stroop testi odaklanmış dikkat, seçici dikkat, tepki ketlemesi, bozucu etkiye direnç ve bilgi işleme hızını değerlendiren bir test olması nedeniyle AKB’de bu bilişsel yetilerdeki düzelme; hatırlatıcı uyaranlar, stres gibi aşermeyi tetikleyici durumlarla karşılaşıldığında kişinin aşerme dürtüsüyle başa çıkma gücünü arttırması açısından önem arz etmektedir. Marhe ve ark. 2013 yılında kokain bağımlılarıyla yaptığı çalışmada *Drug Stroop* testindeki bozulmanın bağımlı bireyin maddeye yönelik dikkatte taraf tutmaya (*bias*) neden olarak madde ve hatırlatıcı uyaranlara karşı taraflı bir dikkatin saptandığını; bunun da aşerme ve yinelemeyi öngördüğünü saptamışlardır (110). Buna karşıt olarak Snellman ve ark. 2015 yılında alkol bağımlılarında yaptığı *Drug Stroop* testte test sonuçlarıyla aşerme ve yineleme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (111). Streeter ve ark. 2008 yılında kokain bağımlıları üzerine yapmış olduğu çalışmada Stroop bölümlerindeki kötü test performansının aşerme ile başa çıkma mekanizmalarında bozulmaya yok açarak tedaviden çıkmayı yordadığını saptanmıştır (112). Verdejo-Garcia ve ark. 2012 de kokain bağımlıları üzerine yapmış olduğu çalışmada Stroop testin 5. Bölümündeki bozulmanın olumsuz tedavi sonuçlarıyla ilişkili olduğu, yinelemeyle bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (113). Çalışmamızda Stroop testinin tüm bölümlerinden alınan sonuçlarla hem PAAÖ hem de OKİÖ ölçek puanları arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Stroop testteki bozulma ve aşerme şiddetinde artış yazınla uyumlu olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunun ileri sayı menzili puanları hem remisyonda olmayan hastalardan hem de remisyonda olan gruptan anlamlı düzeyde fazladır ($p<0.01, p<0.05$). Remisyonda olan, olmayan ve kontrol grubundaki katılımcıların geri sayı menzili testinden aldıkları puanlar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sayı menzili testi sol beyin yarı küresine daha duyarlı olan ve çalışma belleğini değerlendiren bir nöropsikolojik testtir (87). AKB, sorunlu alkol kullanımı, ödüle yatkınlık ve bu yatkınlığı inhibe etmeyi sağlayan bilişsel yetilerdeki eksikliğe bağlı

olarak meydana gelmektedir. Çalışma belleği önemli bir yürütücü işlev olup, alkol kullanımı üzerinde etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Çalışma belleğinin AKB’de daha düşük kapasitede olduğu ve hastaların alkol içmeyle ilgili karar verirken alkolden uzak kalma, alkole bağlı negatif sonuçları akılda tutmayla ilgili sorun yaşadığı düşünülmektedir (114). Dolayısıyla çalışmamızda ileri sayı menzili sonuçlarının remisyona girmeyen grupta kontrol grubuna göre düşük çıkmış olması çalışma belleği ve frontal korteks işlevindeki bozulmanın bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Davies ve ark. 2005 yılında yayınladığı AKB tanılı hastalarda İleri ve Geri Sayı Menzili testinde kontrol grubuna göre anlamlı bozulma saptanmıştır (115). Mon ve ark. 2013 yılında yaptığı çalışmada ise AKB’de sayı menzili testinde ayıklıkla beraber düzelme saptanmıştır (116). Geri sayı menzilin ileri sayı menziline göre DLPFC işlevleriyle daha kuvvetli ilişkisinin olması beklenirken bizim çalışmamızda geri sayı mezilinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç örneklemin küçüklüğü ve hasta ve kontrol grubunun her ne kadar yaş, eğitim durumu ile eşleştirilmiş olsa da Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği gibi standardize bir zeka testi ile değerlendirilmemesiyle ilişkili olabilir. Teichner ve ark. 2001 yılında çoklu madde kullanan hastaların kısa süreli bellek ve dikkat ile yineleme arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapmış olduğu çalışmada sayı menzili skorları ile aşerme düzenlenmesi ve tedavi hedeflerine ulaşmada başarılı olma arasında ilişki saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ileri sayı menzili puanları ile aşerme ölçekleri arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır. Buna göre ileri sayı menzili puanları arttıkça hastaların aşerme şiddeti ve bağımlılık şiddeti puanlarında azalma saptanmış olup yazınla uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda, remisyonda olmayan hastalar WKET toplam doğru, toplam yanlış, perseveratif hata ve perseveratif olmayan hata açısından kontrol grubuna göre anlamlı şekilde kötü performans gösterirken ($p<0.001$), tamamlanan kategori arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$)

AKB’ de frontal kortekste meydana gelen değişiklikler hasta grubunda tepki ketleme yeteneğinde bozulmaya neden olmakta, perseveratif davranışlara yol açmaktadır (87). Genel olarak AKB hastalarının dürtüsel davranışları üzerinde zayıf kontrol gösterdiği, yanıt inhibisyon yeteneğinin etkilenmiş olduğu ve uygun olmayan

kararlar verebildiği bilinmektedir (117). Alkol kullanıcıları ödül temelli karar verme testlerinde yüksek ödül-yüksek ceza ile sonuçlanan bozulmuş performans gösterirler (118). Bu ödül-ceza ayırımındaki bozulmuş karar verme kişinin bir an evvel ödüle yönelmesini ve riskli davranışlara yatkınlığa neden olmaktadır (119). AKB’de özellikle WKET’te perseveratif puanlarda kontrol grubuna göre anlamlı bozulma saptanmaktadır. Joyce Robbins’in 1991 yılında yaptığı çalışmada ise AKB’de WKET’te tüm diğer puanlarda etkilenme saptanmıştır (87).

Salgado ve ark 2009 yılında yayınladığı çalışmada WKET alt kategorilerinin hepsinde kontrol grubuna göre bozulma saptanmıştır (120). Kim ve ark. 2011 yılında yayınladığı bir çalışmada ise karar vermede önemli olan işlem belleği, problem çözme, soyut düşünme, sınıflandırma, bilişsel işlevsellik, kavram oluşturma, kural edinimi, bilişsel esneklik, muhakeme performansının ölçüldüğü WKET kullanılmış ve kontrol grubuna kıyasla hasta grubunun daha fazla toplam hata yaptıkları saptanmıştır (121). Desfosses ve ark. 2014 yılında AKB’de yürütücü işlev bozukluklarının klinik değişkenlerle ilişkisini değerlendirdiği çalışmada WKET test puanlarında kontrole göre bozulma ve test performansında bozulma arttıkça tedaviden çıkma ihtimalinde artış saptanmıştır. Yine aynı çalışmada test puanlarındaki bozulmanın ayıklıktan 3 ay sonrasında yinelemeyle bağlantısı saptanmıştır (105). Jodie Naim-Feil ve ark. 2013 yılında yayınladığı alkol bağımlılarında dikkat ve yanıt inhibisyonunu değerlendiren WKET dışı nöropsikolojik testlerle aşerme şiddetinin ilişkisine bakılmış ve hasta grubunda kontrollere göre yanıt inhibisyonu ve dikkatte belirgin bozulma saptanmış olup aşerme şiddetinde artışla ilişkili olduğunu saptamıştır (3). Ağır alkol tüketiminin belirgin prefrontal defisite neden olması disinhibisyona ve aşerme regülasyonunda bozulmaya yol açar. Bu durum Goldstein ve Volkow’un *Bozulmuş Yanıt İnhibisyonu* teorisiyle uyumlu gözükmemektedir (122). Bu teoriye göre bağımlılığın özellikle ödül süreçleri ile davranışlar üzerinde inhibitör kontrolünü sağlayan (dorsal) prefrontal korteks (PFK) arasında bozulmuş etkileşim vardır. Bağımlılarda azalmış öz denetleme fonksiyonları aşermeyi bastırmada yetersiz kalarak, neredeyse tamamen otomatik ve hatırlatıcı kaynaklı aşerme ve alkol arama davranışlarına neden olur. Bizim çalışmamızda da remisyonda olmayan grupta WKET toplam doğru, toplam yanlış, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata kontrol grubuna göre anlamlı derecede

bozuk olmakla birlikte, aşırma ve bağımlılık şiddetini ölçen ölçeklerle arasında pozitif yönden ilişki saptanmış olması yazınla uyumlu bir bulgudur.

Çalışmamızda remisyonda olmayan hasta grubu kontrol grubuna göre İST-B tamamlama süreleri ($p<0.01$) ve hata sayısı ($p<0.05$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun olup, İST-A tamamlama süreleri ve hataları arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İST, temel olarak bilişsel esnekliği ölçen nöropsikolojik testtir. İST-A kısmı psikomotor hızı ölçerken, İST-B kısmı kurulum değiştirme, planlama, kendini gözlemleme, inhibisyon ve çalışma belleğini değerlendiren bir testtir (89). AKB olan hastalarda frontoserebellar sistemde ve Papez döngüsünde bozulmalar saptanmıştır. Bu döngüde meydana gelen bozulmalar psikomotor hız, inhibisyon, kurulum değiştirme gibi yürütücü işlevlerde bozulmalara yol açmaktadır (8). Yürütücü işlevlerde yaşanan sorunlar hastaların aile ilişkileri, sosyal hayatı, iş hayatı gibi birçok alanlarda bozulmalara neden olmaktadır. Bu bozulmaların sonucu olarak meydana gelen stres aşarmaya neden olabilmektedir. Yürütücü işlevlerin sağlam olması aşırma ile başa çıkmada önem arz etmektedir (123). Çalışmamızda İST-A testinde anlamlı bozulma saptamazken İST-B testinde remisyonda olmayan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bozulma saptadık. İST-B testinin İST-A testine göre karmaşık ve yürütücü işlevlerle daha yakından ilişkili olması bu durumun nedeni olabilir.

Zinn ve ark. 2004 yılında yayınladığı çalışmada alkol bağımlısı olan grupta İST testinin her iki kısmında kontrol grubuna göre istatistiksek olarak anlamlı bozulma saptamıştır (124). Cordovil De Sousa Uva ve ark. 2010 yılında yaptığı çalışmada alkol bağımlısı grubun kontrol grubuna göre İST-A ve İST-B performanslarında bozulma saptamış ve ayıklıkla bu testlerde düzelme göstermiştir (101). 2010 yılında yayınlanmış olan tez çalışmasında AKB tanılı hastaların yürütücü işlevlerini değerlendirmek üzere yapılmış olan İST-A ve İST-B testlerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre her iki test tamamlama sürelerinde anlamlı uzama saptanmış olup, hata sayıları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (108). Nowakowska-Domagala ve ark. 2017 yılında yayınlanan uzun (>1 yıl) ve kısa (<1 yıl) dönem ayık alkol bağımlıları ve kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada her iki alkol bağımlısı grubun İST-A ve İST-B testlerini tamamlama süreleri ve hata sayıları açısından kontrol grubundan daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır (89).

Martelli ve ark. 2017 yılında yaptığı AKB hastalarında İST-A ve İST-B testinde kontrol grubuna göre anlamlı bozulma saptamıştır (123). Desfosses ve arkadaşlarının 2014 yılında alkol bağımlılarında İST’de bozulma saptamış olup, tedavi sonuçları ve yinelemeyle bir ilişki saptayamamış olsa da Morrison 2011 yılında alkol bağımlılarında İST ile yineleme ilişkisine bakmış ve İST-B puanlarının yinelemeyle ilişkili olduğunu saptamıştır (105, 125). Yazara göre İST-B testinde bozulma özellikle inhibisyon olmak üzere birçok yürütücü işlevin göstergesi olması dolayısıyla hastaların aşırma ile baş etmesinde zorlanmaya neden olarak yinelemeyle sonuçlanmaktadır (125). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde İST sonuçları ile aşırma ve bağımlılık şiddeti arasında pozitif yönden ilişki saptanmıştır.

Kısıtlılıklar ve Sınırlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, hasta sayımızın az olmasıdır. Hasta grubundaki nörobilişsel işlevlerin daha iyi değerlendirilebilmesi için örneklem grubunun alt örneklemlere bölündüğünde istatistiksel olarak değerlendirme yapılabilecek kadar büyütülerek testlerin tekrarlanması yorumlamayı kolaylaştıracaktır. Hasta ve kontrol grubunun Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği gibi standardize zeka testi ile değerlendirilmemiş olması, hasta ve kontrol grubunda bütün kullanımına bağlı bilişsel bozulmanın değerlendirilmemiş olması çalışmamızdaki bilişsel bozulmanın yorumlanmasında kısıtlılığa neden olmuştur.

Çalışmamızda hasta grubunun eş tanı ve kronik seyirli hastalığı olmayan ve tedavi arayışında olan saf AKB’li hastalardan meydana geliyor olması, çalışmanın sonuçlarının tüm AKB’li hastalara genellenmesini kısıtlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Hasta grubunda kontrol grubuna göre dikkat, enterferans ve yürütücü işlevleri değerlendirdiğimiz Stroop Bölüm-5, İST-B ve WKET-Toplam Doğru, WKET-Toplam Yanlış ve WKET-Perseveratif Hata sayısında anlamlı derecede bozulma saptanmıştır.
- 2) Hasta grubunda dikkat, enterferans ve yürütücü işlevleri değerlendirdiğimiz Stroop Bölüm-5, İST-B Tamamlama Süresi ve Hata sayısı, WKET-Toplam Yanlış ve WKET-Perseveratif Hata sayısı ile aşerme şiddeti arasında pozitif yönlü, WKET-Toplam Doğru ile aşerme şiddeti arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır.
- 3) Remisyonda olmayan grupta kontrol grubuna göre dikkat, kısa süreli bellek, enterferans ve yürütücü işlevleri değerlendirdiğimiz İleri Sayı Menzili, Stroop Bölüm-2, Stroop Bölüm-5, İST-B, WKET-Toplam Doğru, WKET-Toplam Yanlış ve WKET-Perseveratif Hata sayısında kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozulma saptanmıştır.
- 4) Remisyonda olan hasta grubunun dikkat, kısa süreli bellek, enterferans, dil işlevleri ve yürütücü işlevleri değerlendirdiğimiz Geri Sayı Menzili, Stroop, KAS, İST-A, İST-B ve WKET testlerinde kontrol grubuyla benzer sonuçlar saptanmıştır.
- 5) Ayıklık süresi ile enterferans dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendirdiğimiz Stroop Bölüm-5, İST-B Tamamlama Süresi, WKET-Toplam Yanlış, WKET-Perseveratif Hata arasında negatif yönlü ilişki vardır.
- 6) Ayıklık süresindeki artış ile aşerme ve bağımlılık şiddeti arasında negatif yönlü ilişki vardır.

KAYNAKLAR

1. Gravetter FJ, Wallnau LB. Statistics for the behavioral sciences: Cengage Learning; 2016.
2. World Health Organization Management of Substance Abuse Unit. Global status report on alcohol and health: World Health Organization; 2014.
3. Naim-Feil J, Fitzgerald PB, Bradshaw JL, Lubman DI, Sheppard D. Neurocognitive deficits, craving, and abstinence among alcohol-dependent individuals following detoxification. Archives of clinical neuropsychology. 2013;29(1):26-37.
4. Fein G, Torres J, Price LJ, Di Sclafani V. Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2006;30(9):1538-1544.
5. Petit G, Luminet O, de Sousa Uva MC, Zorbas A, Maurage P, de Timary P. Differential spontaneous recovery across cognitive abilities during detoxification period in alcohol-dependence. PloS one. 2017;12(8):e0176638.
6. Moorman DE. The role of the orbitofrontal cortex in alcohol use, abuse, and dependence. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018.
7. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry: Wolters Kluwer; 2017.
8. Clay JM, Adams C, Archer P, English M, Hyde A, Stafford LD, Parker MO. Psychosocial stress increases craving for alcohol in social drinkers: Effects of risk-taking. Drug and alcohol dependence. 2018;185:192-197.
9. Feil J, Sheppard D, Fitzgerald PB, Yücel M, Lubman DI, Bradshaw JL. Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2010;35(2):248-275.

10. Domínguez-Salas S, Díaz-Batanero C, Lozano-Rojas OM, Verdejo-García A. Impact of general cognition and executive function deficits on addiction treatment outcomes: Systematic review and discussion of neurocognitive pathways. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;71:772-801.
11. Preedy VR. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse Volume 1: Foundations of Understanding, Tobacco, Alcohol, Cannabinoids and Opioids*: Elsevier Science; 2016.
12. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry: Wolters Kluwer; 2014.
13. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Ankara 2015. 511-555 p.
14. Stern TA, Fava M, Hospital MG, Rosenbaum JF, Wilens TE. *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry*: Elsevier; 2015.
15. Tabakoff B, Hoffman PL. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2013;113:20-37.
16. Stahl SM, Stahl SM, Muntner N. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*: Cambridge University Press; 2013.
17. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annual review of neuroscience*. 2006;29:565-598.
18. Preedy VR. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse Volume 3: General Processes and Mechanisms, Prescription Medications, Caffeine and Areca, Polydrug Misuse, Emerging Addictions and Non-Drug Addictions*: Elsevier Science; 2016.
19. Loeber S, Duka T, Welzel H, Nakovics H, Heinz A, Flor H, Mann K. Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications. *Alcohol & Alcoholism*. 2009;44(4):372-381.

20. Alkol Kullanım Bozukluğunda Tanı ve Tedavi Kılavuzu Çalışma Grubu. Alkol Kullanım Bozukluğunda Tanı ve Tedavi Kılavuzu Evren C, editor. İstanbul: Düşünen Adam, The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2016
21. Köroğlu E. DSM-5 Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık; 2013.
22. Evren C, Ögel K, Uluğ B. Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları; 2012.
23. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. Archives of general psychiatry. 1981;38(8):861-868.
24. Goodwin DW. Alcoholism and genetics. The sins of the fathers. Archives of general psychiatry. 1985;42(2):171-174.
25. Ruiz P, Strain EC, Langrod JG. The Substance Abuse Handbook: Wolters Kluwer; 2015.
26. Gelernter J, Kranzler HR. Genetics of alcohol dependence. Human genetics. 2009;126(1):91-99.
27. Dick DM, Wang JC, Plunkett J, Aliev F, Hinrichs A, Bertelsen S, Budde JP, Goldstein EL, Kaplan D, Edenberg HJ, Nurnberger J, Jr., Hesselbrock V, Schuckit M, Kuperman S, Tischfield J, Porjesz B, Begleiter H, Bierut LJ, Goate A. Family-based association analyses of alcohol dependence phenotypes across DRD2 and neighboring gene ANKK1. Alcoholism, clinical and experimental research. 2007;31(10):1645-1653.
28. Pombo S, Luisa Figueira M, Walter H, Lesch O. Motivational factors and negative affectivity as predictors of alcohol craving. Psychiatry research. 2016;243:53-60.
29. Vaillant GE. The Natural History of Alcoholism Revisited: Harvard University Press; 2009.

30. Berman CW. *Personality Disorders: A Practical Guide*: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
31. Babor TF, Caetano R. Subtypes of substance dependence and abuse: implications for diagnostic classification and empirical research. *Addiction* (Abingdon, England). 2006;101 Suppl 1:104-110.
32. Babor TF, Dolinsky ZS, Meyer RE, Hesselbrock M, Hofmann M, Tennen H. Types of alcoholics: concurrent and predictive validity of some common classification schemes. *British journal of addiction*. 1992;87(10):1415-1431.
33. Lesch OM, Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol and alcoholism* (Oxford, Oxfordshire) Supplement. 1996;31(1):63-67.
34. Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, Dayal P, Anand KS. Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: a review study. *International journal of high risk behaviors & addiction*. 2016;5(3).
35. Galandra C, Basso G, Cappa S, Canessa N. The alcoholic brain: neural bases of impaired reward-based decision-making in alcohol use disorders. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2018;39(3):423-435.
36. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol & Alcoholism*. 2009;44(2):136-140.
37. Goldstein G, Shelly C. Neuropsychological investigation of brain lesion localization in alcoholism. *Biological effects of alcohol*: Springer; 1980. p. 731-743.
38. Sullivan EV, Harding AJ, Pentney R, Dlugos C, Martin PR, Parks MH, Desmond JE, Chen SA, Pryor MR, De Rosa E. Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2003;27(2):301-309.
39. Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Crusan K, Jernigan TL. Brain CT changes in alcoholics: effects of age and alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1988;12(1):81-87.

40. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Current opinion in pharmacology*. 2005;5(1):73-78.
41. Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN. Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2003;27(10):1563-1572.
42. Chung YA, Choi SW, Joe KH, Jeong J, Cheon Y, Kim DJ. Regional cerebral blood flow in patients with alcohol-related dementia: a SPECT study. *The International journal of neuroscience*. 2009;119(11):2100-2111.
43. Bates ME, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2002;10(3):193-212.
44. Brust JC. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review. *International journal of environmental research and public health*. 2010;7(4):1540-1557.
45. Crews FT, Collins MA, Dlugos C, Littleton J, Wilkins L, Neafsey EJ, Pentney R, Snell LD, Tabakoff B, Zou J, Noronha A. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2004;28(2):350-364.
46. Saxton J, Munro CA, Butters MA, Schramke C, McNeil MA. Alcohol, dementia, and Alzheimer's disease: comparison of neuropsychological profiles. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2000;13(3):141-149.
47. Schmidt KS, Gallo JL, Ferri C, Giovannetti T, Sestito N, Libon DJ, Schmidt PS. The neuropsychological profile of alcohol-related dementia suggests cortical and subcortical pathology. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2005;20(5):286-291.
48. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2001;36(5):357-368.

49. Van Oort R, Kessels RP. Executive dysfunction in Korsakoff's syndrome: Time to revise the DSM criteria for alcohol-induced persisting amnestic disorder? *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2009;13(1):78-81.
50. Dirksen CL, Howard JA, Cronin-Golomb A, Oscar-Berman M. Patterns of prefrontal dysfunction in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome, patients with Parkinson's disease, and patients with rupture and repair of the anterior communicating artery. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(3):327-339.
51. Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *International journal of geriatric psychiatry*. 1998;13(4):203-212.
52. Smith DM, Atkinson RM. Alcoholism and dementia. *The International journal of the addictions*. 1995;30(13-14):1843-1869.
53. Byeon H, Lee Y, Lee SY, Lee KS, Moon SY, Kim H, Hong CH, Son SJ, Choi SH. Association of alcohol drinking with verbal and visuospatial memory impairment in older adults: Clinical Research Center for Dementia of South Korea (CREDOS) study. *International psychogeriatrics*. 2015;27(3):455-461.
54. Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszus M. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 1):36-47.
55. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2009;44(2):155-165.
56. Homewood J, Bond NW. Thiamin deficiency and Korsakoff's syndrome: failure to find memory impairments following nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. *Alcohol (Fayetteville, NY)*. 1999;19(1):75-84.
57. Scheurich A. Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Current opinion in psychiatry*. 2005;18(3):319-323.

58. Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2005;78(3):263-273.
59. Jellinek EM. The craving for alcohol. *Quarterly journal of studies on alcohol.* 1955;16(1):35-38.
60. Anton RF. What is craving? Models and implications for treatment. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.* 1999;23(3):165-173.
61. Wilson SJ. *The Wiley Handbook on the Cognitive Neuroscience of Addiction*: Wiley; 2015.
62. Agrawal A, Wetherill L, Bucholz KK, Kramer J, Kuperman S, Lynskey MT, Nurnberger JI, Jr., Schuckit M, Tischfield JA, Edenberg HJ, Foroud T, Bierut LJ. Genetic influences on craving for alcohol. *Addictive behaviors.* 2013;38(2):1501-1508.
63. Skinner MD, Aubin H-J. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2010;34(4):606-623.
64. Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC neuroscience.* 2003;4(1):25.
65. Pickens CL, Airavaara M, Theberge F, Fanous S, Hope BT, Shaham Y. Neurobiology of the incubation of drug craving. *Trends in neurosciences.* 2011;34(8):411-420.
66. C Şengül HH. Dopaminerjik sistem ve bağımlılık. *Bağımlılık Dergisi.* 2009;10:155-161.
67. Akkişi Kumsar N, Dilbaz N. Relationship between craving and ghrelin, adiponectin, and resistin levels in patients with alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2015;39(4):702-709.

68. Sinha R. Modeling stress and drug craving in the laboratory: implications for addiction treatment development. *Addiction biology*. 2009;14(1):84-98.
69. Sinha R, Shaham Y, Heilig M. Translational and reverse translational research on the role of stress in drug craving and relapse. *Psychopharmacology*. 2011;218(1):69-82.
70. Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F, Ely TD, Hoffman JM, Drexler KP. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(4):334-341.
71. Sinha R, Sinha R, Li C, Sinha R, Li C. Imaging stress-and cue-induced drug and alcohol craving: association with relapse and clinical implications. *Drug and alcohol review*. 2007;26(1):25-31.
72. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, Jayne M, Ma Y, Wong C. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(24):6583-6588.
73. Wong DF, Kuwabara H, Schretlen DJ, Bonson KR, Zhou Y, Nandi A, Brasic JR, Kimes AS, Maris MA, Kumar A, Contoreggi C, Links J, Ernst M, Rousset O, Zukin S, Grace AA, Lee JS, Rohde C, Jasinski DR, Gjedde A, London ED. Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(12):2716-2727.
74. Seo D, Lacadie CM, Tuit K, Hong KI, Constable RT, Sinha R. Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA psychiatry*. 2013;70(7):727-739.
75. Schwabe L, Tegenthoff M, Hoffken O, Wolf OT. Simultaneous glucocorticoid and noradrenergic activity disrupts the neural basis of goal-directed action in the human brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012;32(30):10146-10155.
76. Sinha R. The clinical neurobiology of drug craving. *Current opinion in neurobiology*. 2013;23(4):649-654.

77. Gibbon M, Spitzer RL, Williams JB, Benjamin LS, First MB. Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II). Am Psych Pub. 1997.
78. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu IV E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve tedavi dergisi. 1999;12(4):233-236.
79. H Coşkunol İB, S Sorias, R Saygılı. Michigan Alkolizm Tarama Testinin geçerliliği. Ege Tıp Dergisi 1995;34:15-18.
80. 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 and alcohol review. 2006;25(4):357-360.
81. Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. Alcoholism, clinical and experimental research. 1999;23(8):1289-1295.
82. C Evren BF, R Çetin, M Durkaya, E Dalbudak Penn Alkol Aşırma Ölçeği (PAAÖ) Türkçe şeklinin yatarak tedavi gören erkek alkol bağımlısı hastalarda geçerliği ve güvenilirliği Bağımlılık Dergisi. 2008;9(128-134).
83. Strauss PPE, Strauss E, Sherman NAAPDPCNEMS, Sherman EMS, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary: Oxford University Press; 2006.
84. Lezak MD, Howieson DB, Hannay HJ, Loring DW, Fischer JS. Neuropsychological Assessment: Oxford University Press; 2004.
85. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi 2011.
86. Mesulam M-M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Gürvit. İH, editor: Yelkovan yayıncılık; 2004.

87. Sirel Karakaş, Emel Erdoğan Bakar, Dinçer ED. BİLNOT-Yetişkin. Ankara: Eğitim Yayınları; 2013.
88. Davies SJ, Pandit SA, Feeney A, Stevenson BJ, Kerwin RW, Nutt DJ, Marshall EJ, Boddington S, Lingford-Hughes A. Is there cognitive impairment in clinically 'healthy' abstinent alcohol dependence? *Alcohol and alcoholism* (Oxford, Oxfordshire). 2005;40(6):498-503.
89. Nowakowska-Domagala K, Jablkowska-Gorecka K, Mokros L, Koprowicz J, Pietras T. Differences in the verbal fluency, working memory and executive functions in alcoholics: Short-term vs. long-term abstainers. *Psychiatry research*. 2017;249:1-8.
90. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. FL: Psychological Assessment Resources. 1981.
91. Işık U. Alkol Bağımlılarında Temps-A Ölçeği ile Belirlenen Affektif Mizaç Özelliklerinin Demografik Veriler ve Kişilik Özellikleri ile Olan İlişkisi,. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
92. Coşar B AZ, Hiçyılmaz N, Kuruoğlu A, Sertcan Y, Işık E. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Alkol Tedavi Ünitesinde Yatarak Tedavi Gören 700 Alkol Bağımlısının Demografik, Sosyokültürel, Bireysel Özelliklerinin ve Hastalığı Algılama Biçimlerinin Değerlendirilmesi. *Kriz Dergisi* 1996. 1996;4:105-112.
93. Manning V, Verdejo-Garcia A, Lubman DI. Neurocognitive impairment in addiction and opportunities for intervention. *Current opinion in behavioral sciences*. 2017;13:40-45.
94. Le Berre AP, Fama R, Sullivan EV. Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2017;41(8):1432-1443.
95. Beylergil SB, Beck A, Deserno L, Lorenz RC, Rapp MA, Schlagenhauf F, Heinz A, Obermayer K. Dorsolateral prefrontal cortex contributes to the impaired behavioral adaptation in alcohol dependence. *NeuroImage Clinical*. 2017;15:80-94.

96. Ersan F. Arınma Tedavisini Tamamlamış Alkol Bağımlılığı Tanısı alan Erişkin Hastaların, Nörobilişsel İşlevler, Dürtüsellik ve Zihin Kuramı Açısından Sağlıklı Gönüllüler İle Karşılaştırılması. Maltepe Üniversitesi, İstanbul, 2014.
97. Zorlu N, Demir DE, Polat S, Kuserli A, Gülseren Ş. Normal decision-making and executive functions in alcohol dependent individuals. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*. 2013;26(2).
98. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):239-257.
99. Rourke SB, Grant I. The interactive effects of age and length of abstinence on the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholics: a 2-year follow-up study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 1999;5(3):234-246.
100. Loeber S, Duka T, Welzel H, Nakovics H, Heinz A, Flor H, Mann K. Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2009;44(4):372-381.
101. Cordovil De Sousa Uva M, Luminet O, Cortesi M, Constant E, Derely M, De Timary P. Distinct effects of protracted withdrawal on affect, craving, selective attention and executive functions among alcohol-dependent patients. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2010;45(3):241-246.
102. Manning V, Teo HC, Guo S, Wong KE, Li TK. Neurocognitive Functioning and Treatment Outcome Following Detoxification Among Asian Alcohol-Dependent Inpatients. *Substance use & misuse*. 2016;51(2):193-205.
103. Parvaz MA, Moeller SJ, d'Oleire Uquillas F, Pflumm A, Maloney T, Alia-Klein N, Goldstein RZ. Prefrontal gray matter volume recovery in treatment-seeking cocaine-addicted individuals: a longitudinal study. *Addiction biology*. 2017;22(5):1391-1401.
104. Schulte MH, Cousijn J, den Uyl TE, Goudriaan AE, van den Brink W, Veltman DJ, Schilt T, Wiers RW. Recovery of neurocognitive functions following sustained

abstinence after substance dependence and implications for treatment. *Clinical psychology review*. 2014;34(7):531-550.

105. Desfosses M, Meadows, H., Jackson, M., Crowe, S.F.,. The relationship between neuropsychological functioning and mental health outcomes of chronic alcohol users involved in counselling: prediction of treatment outcome. *Aust Psychol*. 2014;49(5).
106. Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2000;24(5):611-621.
107. Oscar-Berman M, Valmas MM, Sawyer KS, Ruiz SM, Luhar RB, Gravitz ZR. Profiles of impaired, spared, and recovered neuropsychologic processes in alcoholism. *Handbook of clinical neurology*. 125: Elsevier; 2014. p. 183-210.
108. Koçuk N. Alkolün Beyin Yapısı ve Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri. Dokuz Eylül Üniversitesi, 2010.
109. Fagan CS, Carmody TJ, McClintock SM, Suris A, Nakamura A, Jeon-Slaughter H, Lo A, Brown ES. The effect of cognitive functioning on treatment attendance and adherence in comorbid bipolar disorder and cocaine dependence. *Journal of substance abuse treatment*. 2015;49:15-20.
110. Marhe R, Luijten M, van de Wetering BJ, Smits M, Franken IH. Individual differences in anterior cingulate activation associated with attentional bias predict cocaine use after treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(6):1085-1093.
111. Snelleman M, Schoenmakers TM, van de Mheen D. Attentional Bias and Approach/Avoidance Tendencies Do Not Predict Relapse or Time to Relapse in Alcohol Dependency. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2015;39(9):1734-1739.
112. Streeter CC, Terhune DB, Whitfield TH, Gruber S, Sarid-Segal O, Silveri MM, Tzilos G, Afshar M, Rouse ED, Tian H, Renshaw PF, Ciraulo DA, Yurgelun-Todd DA. Performance on the Stroop predicts treatment compliance in cocaine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(4):827-836.

113. Verdejo-Garcia A, Betanzos-Espinosa P, Lozano OM, Vergara-Moragues E, Gonzalez-Saiz F, Fernandez-Calderon F, Bilbao-Acedos I, Perez-Garcia M. Self-regulation and treatment retention in cocaine dependent individuals: a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 2012;122(1-2):142-148.
114. Jeffrey D. Wardell LCQ, Christian S. Hendershot. Impulsivity, Working Memory, and Impaired Control over Alcohol: A Latent Variable Analysis. *Psychol Addict Behav.* 2017.
115. Davies SJC PS, Feeney A, Stevenson BJ, Kervin RW, Nutt DJ, Marshall EJ, Boddington S, Lingford-Hughes A Is There Cognitive Impairment in Clinically Healthy Abstinent Alcohol Dependence? . *Alcohol & Alcoholism.* 2005 40(6):498–503.
116. Pennington DL, Durazzo TC, Schmidt TP, Mon A, Abe C, Meyerhoff DJ. The effects of chronic cigarette smoking on cognitive recovery during early abstinence from alcohol. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2013;37(7):1220-1227.
117. Lejuez CW, Magidson JF, Mitchell SH, Sinha R, Stevens MC, de Wit H. Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2010;34(8):1334-1345.
118. Cantrell H, Finn PR, Rickert ME, Lucas J. Decision making in alcohol dependence: insensitivity to future consequences and comorbid disinhibitory psychopathology. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2008;32(8):1398-1407.
119. Brevers D, Bechara A, Cleeremans A, Kornreich C, Verbanck P, Noel X. Impaired decision-making under risk in individuals with alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2014;38(7):1924-1931.
120. Salgado JV, Malloy-Diniz LF, Campos VR, Abrantes SS, Fuentes D, Bechara A, Correa H. Neuropsychological assessment of impulsive behavior in abstinent alcohol-dependent subjects. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999).* 2009;31(1):4-9.

121. Kim YT, Sohn H, Jeong J. Delayed transition from ambiguous to risky decision making in alcohol dependence during Iowa Gambling Task. *Psychiatry research*. 2011;190(2-3):297-303.
122. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature reviews Neuroscience*. 2011;12(11):652-669.
123. Martelli C, Petillion A, Brunet-Lecomte M, Miranda Marcos R, Chanraud S, Amirouche A, Letierce A, Kostogianni N, Lemaitre H, Aubin HJ, Blecha L, Reynaud M, Martinot JL, Benyamina A. Neuropsychological Impairment in Detoxified Alcohol-Dependent Subjects with Preserved Psychosocial Functioning. *Front Psychiatry*. 2017;8:193.
124. Zinn S, Stein R, Swartzwelder HS. Executive functioning early in abstinence from alcohol. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2004;28(9):1338-1346.
125. Morrison F. Neuropsychological impairment and relapse following inpatient detoxification in severe alcohol dependence. *Int J Ment Health Addict*. 2011;9(2):151-162.

