

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALKOL BAĞIMLILIĞINDA BEYİN ÖDÜL SİSTEMİ VE
VOLÜMETRİK İNCELEMELERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammed Fatih TABARA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murad ATMACA

ELAĞIĞ
2021

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Hem Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı hem de tez danışman hocam olan saygıdeğer Prof. Dr. Murad ATMACA'ya; tez çalışmamın başından itibaren her konuda akademik bilgi birikimi ve tecrübesiyle destek olup yol gösterdiği ve aynı zamanda anabilim dalında dört yıllık eğitim süresi boyunca verimli bir ortam tesis edip uzmanlık hayatına hazırladığı için sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, yardımcı olup olumlu yönde motive eden değerli hocalarım Doç. Dr. Osman MERMİ, Doç. Dr. Sevda KORKMAZ, Doç. Dr. Mehmet Gürkan GÜROK ve Doç. Dr. Sema BAYKARA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim süresi boyunca keyifli vakit geçirdiğimiz bir aile ortamı oluşturan en başta asistan arkadaşlarım olmak üzere, hemşirelerimiz ve klinik personelimize ve tez çalışması boyunca özveriyle çalışıp yardımcı olan Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına da teşekkür ederim.

Doğduğum andan itibaren her zaman yanımda olan ve bu günlere gelmemde emeği büyük olan aileme, her zaman beni destekleyen ve tez sürecinde de beni yalnız bırakmayan eşime sonsuz şükranlarımı sunarım.

Evimizin neşe kaynağı kızım Fatmanur'a ve birkaç hafta sonra aramıza katılacak olan kızım Ayşegül'e...

ÖZET

Alkollü içkiler insanlık tarihi kadar eski olup çok çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Bazen kültürel ve dini sebeplerle kullanımı teşvik edilmiş bazen de yasaklanmıştır. Alkollü içkilerin zararlı kullanımının tanımlanması ve bir hastalık olarak görülmesi ise ancak yakın zamanda mümkün olmuştur.

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) DSM-5 ile hayatımıza giren hem bağımlılık hem de kötüye kullanım kavramlarını içeren bir tanıdır. AKB prevalansı ülkemizde erkeklerde %8,1 kadınlarda ise %1,7 olarak belirtilmiştir ve giderek daha da yaygınlaşmaktadır. AKB etyolojisinde biyopsikososyal etmenler rol oynamaktadır. AKB'nun başlamasında ve sürdürülmesinde beyin ödül sistemi olarak adlandırdığımız kortikal ve subkortikal birçok yapıyı içeren sistem etkin rol oynamaktadır.

Sunduğumuz tez çalışmasında AKB olan 15 vaka ve 17 sağlıklı kontrol; toplam beyaz cevher, toplam gri cevher, nükleus akkumbens, amigdala ve hipokampus hacimleri açısından karşılaştırıldı. Sağ hipokampus hacmi AKB olan grupta anlamlı düzeyde azalmış olarak bulundu. Toplam beyaz cevher hacmi ve sağ amigdala hacmi AKB grubunda artmışken, incelenen diğer bölgeler AKB grubunda daha düşük olarak saptandı. Ancak bu hacimsel değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak düzeyde değildi.

İncelenen bölge hacimleriyle ilgili literatürde farklı bulgular bildirilmiştir. Çalışmamız hacimsel değişiklikleri daha önceden yapılan çoğu çalışmayla tutarlı bir şekilde bulmuştur. Ancak katılımcı sayısının az olması gibi kısıtlılıklar nedeniyle istatistiksel olarak güçlü bulgular sunma konusunda yetersiz kalmıştır. Çalışma çıktılarının daha net olması ve genellenebilmesi için daha fazla katılımcıyla yürütülen ve değerlendiricilerin etkisinin minimuma indirildiği tasarımlar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Alkol, Beyin Ödül Sistemi, Nörogörüntüleme, Mezokortikolimbik Sistem

ABSTRACT

Brain Reward System And Its Volumetric Investigations In Alcohol Addiction

Alcoholic beverages are as old as human history and have been used for a wide variety of purposes. Sometimes its use is encouraged for cultural and religious reasons, and sometimes it is prohibited. It has only recently been possible to define the harmful use of alcoholic beverages and accept it as a disease.

Alcohol use disorder is a diagnosis that includes both addiction and abuse concepts that entered our lives with the DSM-5. The prevalence of AUD is 8.1% in men and 1.7% in women in our country, and it is getting more and more common. Biopsychosocial factors play a role in the etiology of AUD. The system, which includes many cortical and subcortical structures, which we call the brain reward system, plays an active role in the initiation and maintenance of AUD.

In the thesis we presented, 15 cases with AUD and 17 healthy controls were compared in terms of total white matter, total gray matter, nucleus accumbens, amygdala and hippocampus volumes. The volume of the right hippocampus was found to be significantly decreased in the AUD group. While total white matter volume and right amygdala volume were increased in the AUD group, the other regions examined were found to be lower in the AUD group. However, these volumetric changes were not at a level to create a statistically significant difference.

Different findings have been reported in the literature regarding the examined region volumes. Our study found volumetric changes consistent with most previous studies. However, due to limitations such as the small number of participants, it was insufficient to present statistically strong findings. Designs with more participants and minimizing the influence of the evaluators are required so that the study outputs to be clearer and generalizable.

Keywords: Alcohol, Brain Reward System, Neuroimaging, Mesocorticolimbic System

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Alkolle İlgili Genel Bilgiler	1
1.1.1. Alkol Kullanımının Tarihçesi	1
1.1.2. Alkollü İçkiler	2
1.1.3. Alkol Metabolizması	2
1.1.4. Alkolün vücut üzerine etkileri	3
1.2. Alkolle İlişkili Bozukluklar	8
1.2.1.DSM 5’te Alkolle İlişkili Bozukluklar	9
1.3. Beyin Ödül Sistemi ve Nöroanatomisi	30
1.3.1. Beyin Ödül Sistemi	30
1.3.2. Beyaz Cevher	35
1.3.3. Gri Cevher	36
1.3.4. Anterior Singulat Korteks	36
1.3.5. Orbitofrontal Korteks	37

1.3.6. Talamus	37
1.3.7. Hipotalamus	38
1.3.8. Ventral Tegmental Alan	38
1.3.9. Nükleus Akkumbens	41
1.3.10. Amigdala	44
1.3.11. Hipokampus	44
1.3.12. İnsula	45
1.4. Alkol Kullanım Bozukluğunun Nörobiyolojisi	46
2. GEREÇ ve YÖNTEM	53
2.1. Vaka Grubu	53
2.2. Kontrol Grubu	53
2.3. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	53
2.4. Hastaların Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	54
2.5. Kontrol Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	54
2.6. Kontrol Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	55
2.7. Kullanılan Ölçek ve Formlar	55
2.7.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	56
2.7.2. Michigan Alkolizm Tarama Testi	56
2.7.3. Alkol Bağımlılığı Şiddeti Ölçeği	56
2.7.4. Alkol Kullanım Bozukluklarını Tanıma Testi	57
2.8. Uygulama	57
2.9. İstatistiksel Analiz	59
3. BULGULAR	60
3.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	60
3.2. Vaka Grubunun Ölçek Puanları	61
3.3. Vaka ve Kontrol Grubunun Volümetrik Verilerinin Karşılaştırılması	61

4. TARTIŞMA	66
5. KAYNAKLAR	72
6. EKLER	96
EK-1. Michigan Alkolizm Tarama Testi	96
EK-2. Alkol Bağımlılığı Şiddeti Ölçeği	97
EK-3. Alkol Kullanım Bozukluğu Tanıma Testi	99
7. ÖZGEÇMİŞ	100



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Kan alkol düzeyi ve klinik bulgular	4
Tablo 2.	WHO: Akut ve Kronik Sorunların Ortaya Çıkışıyla İlişkili Olan Riskli Kullanım Miktarları	10
Tablo 3.	Alkol Kullanım Bozukluğu Tanı Kriterleri	13
Tablo 4.	Vaka ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması	60
Tablo 5.	Vaka grubunun ölçek puanları	61
Tablo 6.	Vaka ve kontrol grubunun hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	65

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Naltrekson etki mekanizması	25
Şekil 2.	Beyin ödül sistemi (mPFC: medial Prefrontal Korteks, NAS: Nükleus Akkumbens, VP: Ventral Pallidum, SN/MTA: Substantia Nigra/ Ventral Tegmental Alan, PPTg: Pedunculo-Pontine Tegmental Nükleus)	34
Şekil 3.	MTA'nın anatomik yerleşimi	39
Şekil 4.	MTA nükleuslarının şematik gösterimi. Aq: Aqueductus, PAG: Periaqueductal gri madde, IF: Nükleus interfazikülaris, LR: Nükleus linearis rostralis, LC: Nükleus linearis caudalis, RN: Red nükleus, PBP: Parabrakiyal pigmentli alan, PN: Paranigral nükleus, SN: Substantia nigra	40
Şekil 5.	Nükleus akkumbens ve beyindeki yerleşimi	42
Şekil 6.	NAc'ın temel afferentlerinin şematik gösterimi	43
Şekil 7.	NAc'ın temel efferentlerinin şematik gösterimi. BNST: Stria terminalisin bed nükleusu, SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars reticulata	43
Şekil 8.	Mezolimbik ödül sisteminin şematik gösterimi	52
Şekil 9.	Beyaz cevher hacmi ölçümünden iki kesit (soldaki kesit kontrol grubu sağdaki ise AKB grubundan bir katılımcıya ait)	62
Şekil 10.	MTA hacim ölçümünden bir kesit	63
Şekil 11.	NAc hacim ölçümünden bir kesit	63
Şekil 12.	Amigdala hacim ölçümünden kesitler	64
Şekil 13.	Hipokampus hacim ölçümünden kesitler	64

KISALTMALAR LİSTESİ

ABV	: Bir içecekte bulunan alkol miktarı (alcohol by volume)
ADH	: Alkol dehidrojenaz
ALDH	: Aldehit dehidrohenaz
GABA	: Gama aminobütirik asit
HPA	: Hipotalamopituiter adrenal aks
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
HPG	: Hipotalamopituiter gonadal aks
HPT	: Hipotalamopituiter tiroit aksı
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
GH	: Büyüme hormonu
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme hormonu 1
IQ	: Zeka katsayısı (intelligence quotient)
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
AKK	: Alkol kötüye kullanımı
AB	: Alkol bağımlılığı
AKB	: Alkol kullanım bozukluğu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NICE	: Ulusal sağlık ve bakım mükemmeliyeti enstitüsü (The National Institute for Health and Care Excellence)
APC	: Kişi başı yıllık alkol tüketimi
IHME	: Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü

ICD-11	: Hastalıklar ve İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması - 11 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
5-HTTLPR	: Serotonin taşıyıcı proteinin promotor bölgesi
LR	: Düşük düzeyde cevap (low level of respond)
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
PFC	: Prefrontal korteks
MSS	: Merkezi sinir sistemi
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
NAc	: Nükleus Akkumbens
BDT	: Bilişsel davranışçı terapi
EMA	: Avrupa Tıp Ajansı
NMDA	: N-metil-D-aspartat
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
AA	: Adsız Alkolikler
CC	: Korpus kallozum
VTA	: Ventral tegmental alan
VS	: Ventral striatum
SUM	: Supramamiller nükleus
RMTg	: Rostromedial tegmental çekirdek
PPTg	: Pedinkülopontin tegmental çekirdek
SN	: Substantia nigra
mPFC	: Medial prefrontal korteks

ACC	: Anterior singulat korteks
OFC	: Orbitofrontal korteks
PN	: Paranigral nükleus
PBP	: Parabrakial pigmentli alan
PFR	: Parafasciculus retroflexus alanı
TH	: Tirozin hidroksilaz
BNST	: Stria terminalisin yatak çekirdeği
MSNs	: Orta dikenli nöronlar
CRH	: Kortikotropin salıcı hormon
NPY	: Nöropeptit Y
MATT	: Michigan Alkolizm Tarama Testi
ABŞÖ	: Alkol Bağımlılığı Şiddeti Ölçeği
AUDIT	: Alkol Kullanım Bozukluklarını Tanıma Testi

1. GİRİŞ

1.1. Alkolle İlgili Genel Bilgiler

1.1.1. Alkol Kullanımının Tarihçesi

Alkol kelimesi dilimize Arapçadan geçmiş olup birşeyin özü anlamına gelmektedir. Alkol kullanımı yapılan etimolojik çalışmalara göre neredeyse insanlık tarihi kadar eskidir. Etimolojik kanıtlara bakıldığında bal likörünün tercih edilen en eski içeceklerden olduğu görülecektir. Mitolojide bilinen ilk alkollü içki olan bal likörü "Tanrıların İçkisi" olarak da tanımlanır. Bir grup arkeoloğun bir mezarlık alanında yaptığı çalışmada, İsrail'de 13000 yıl öncesine ait içinde bira kalıntılarının olduğu ve bira üretiminde kullanıldığı düşünülen bir yapı keşfedildi. Bu bulgu biranın çok eski zamanlardan beri dini ritüellerde öleni onurlandırmak için kullanıldığını düşündürmektedir (1). Çinde yapılan bir araştırmada kavanoz kalıntıları incelenmiş ve milattan önce 6000-7000 yıllarında üzüm, alıç meyveleri, bal ve pirinçten yapılan fermente bir içeceğin izlerine ulaşılmıştır (2). Alkolün tıbbi olarak kullanımı milattan önce 2100 yıllarına dayanan Sümer ve Mısır metinlerinde görülmektedir. İbranice incilde ölümcül hastalığı olanlara ve depresyonda olanlara acılarını unutmak için alkol kullanımı tavsiye edilmiştir. Yine İran, Sudan, Gürcistan, Meksika gibi birçok yerde yapılan arkeolojik incelemelerde de alkollü içeceklerin izleri ortaya çıkarılmıştır.

Daha yakın tarihe bakıldığında alkol damıtmanın 9-10. yüzyıllarda Ortadoğuda yapıldığı görülür (3). Avrupada ilk olarak İtalya'da 12. Yüzyılda damıtma yapılırken buraya da Ortadoğu üzerinden yayıldığı düşünülüyor (4). Ortaçağ avrupasında alkollü içecekler her yaştan ve sınıftan insanlar tarafından sıklıkla kullanılan içeceklerdendi. Ayrıca alkollü içecekler su yoluyla bulaşan kolera gibi hastalıklardan korunmak için tüketilirdi. 1500-1800 yılları arasına bakıldığında ise alkolün tanrının bir hediyesi olduğu ve makul miktarda tüketilmesinin bir sakıncasının olmadığı söylendiği görülebilir.

1.1.2. Alkollü İçkiler

Alkollü içeceklerde kullanılan tek alkol etanoldür. Etanol suda çözünebilen, renksiz ve yanıcı bir sıvı olup kimyasal formülü C_2H_6O 'dır. Etanol aynı zamanda kalori değeri yaklaşık 7 kcal/g olan bir besindir (5). Alkollü içecekler yapım tekniği ve bileşimlerine göre fermante alkollü içkiler ve distile alkollü içkiler olarak 2 gruba ayrılır. Bir içkideki alkol miktarını ifade etmek için kullanılan evrensel ifade ABV (alcohol by volume)'dir. Ülkemizin de üyesi olduğu Uluslararası Yasal Metroloji Örgütünün tanımladığı ABV ile 100 mililitre solüsyonda kaç mililitre etanol olduğu ifade edilir. Fermante alkollü içkilerde alkol oranı daha düşüktür. Tüm alkollü içkiler göz önüne alındığında içkinin türüne göre alkol oranı %3 ile %95 arasında değişmektedir.

1.1.3. Alkol Metabolizması

Alkol vücuda alındıktan sonra kolayca emilir ve sadece az miktarda bir kısmı ilk geçiş metabolizasyonuna uğrar. Alkol alındıktan sonra büyük bir kısmı ince bağırsaktan (%80) az bir kısmı (%20) ise mideden emilir. Alkolün gastrointestinal sistemden emilimi, kişinin ne kadar hızlı içtiğine ve alkolün yiyeceklerle birlikte tüketilip tüketilmediğine bağlıdır. Mide boşalmasını geciktiren yiyecekler ve ilaçlar emilimi yavaşlatırken, asiditeyi artıran durumlar ise hızlandırır. Alkol emildikten sonra çeşitli dokulara dağılır, kapsamlı bir metabolizasyona uğrar ve nihayetinde elimine edilir (5).

Etanolün büyük bir kısmı karaciğerde normal oksidatif yolak üzerinden alkol dehidrojenaz (ADH) ve aldehit dehidrojenaz (ALDH) enzimleri ile metabolize olurken, az bir kısmı ise sitokrom P450 sistemi üzerinden (özellikle de CYP2E1) olmaktadır (6). Katalaz gibi bazı enzimler de etanol metabolizmasında rol oynar ancak bunlar çok küçük bir kısmını teşkil eder. Yine glukuronid asitle konjugasyon ve sülfatla konjugasyon da oksidatif olmayan yollardan olup metabolizma üzerindeki payları azdır (7).

Etanol metabolizması genellikle alkol dehidrojenaz üzerinden sıfırıncı derece eliminasyon kinetiğine göre olur. Yani kandaki alkol miktarından bağımsız olarak her

zaman belli bir oranda elimine edilir (8). Ancak kandaki etanol miktarı alkol dehidrojenazı doyuracak miktarda değilse birinci derece eliminasyon kinetiği ile metabolize edilir. Ayrıca alkoliklerde olduğu gibi yüksek alkol kan düzeyi olanlarda CYP2E1 enzimi önemli bir rol oynar ve birinci derece kinetik ile elimine edilir (8,9).

Etanol metabolizmasını etkileyen bir çok faktör vardır. Cinsiyet açısından bakıldığında bazı çalışmalarda kadınların etanolü erkeklerden daha hızlı metabolize ettikleri sonucuna varılırken bazılarında ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (10). Hormonal değişikliklerin metabolizma üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kadınlarda menstruasyondan birkaç gün önce metabolizasyon hızının düştüğü ancak luteal fazda ise hızın arttığı bildirmiştir (11). Yaşlılarda etanol gençlere göre daha yavaş metabolize olur. Yaş arttıkça vücut yağ oranı artar ve buna karşılık olarak vücutta su oranı azalır. Bu nedenle aynı kiloda olan iki kişi aynı miktarda alkol tükettiğinde yaşlı olanda kan alkol düzeyi daha yüksek olarak görülecektir (12).

Alkol kan düzeyi aç karna tüketildiğinde daha yüksektir ve tok durumda alkol metabolizma hızı daha yüksektir. Uzun süredir alkol alımı olan bireylerde alternatif yollar da daha aktif olduğundan metabolizma hızı normal bireylere göre daha yüksektir.

Alkol metabolizmasında rol alan enzimlerin gen polimorfizmlerinin de metabolizma üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek oksidatif aktivite gösteren alkol dehidrojenaz varyantları ve düşük asetaldehit oksidatif aktivitesi gösteren aldehit dehidrojenaz varyantlarının alkol bağımlılığına karşı koruyucu olduğuna dair güçlü kanıtlar ortaya konulmuştur (13). CYP2E1 gen polimorfizmleri de yine çokça çalışılmıştır. Bazı çalışmalar bu gen polimorfizminin alkolik karaciğer hastalığı riskini artırdığını ifade ederken bazıları da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptayamamıştır (10,14).

1.1.4. Alkolün vücut üzerine etkileri

Etanol vücudumuzda hemen hemen tüm sistemlerde etkisini göstermektedir. Santral sinir sisteminde uçucu anestezi maddelerinkine benzer yatıştırıcı bir etki göstermektedir. Her ne kadar hücresel düzeyde yatıştırıcı bir etki gösterse de dopaminerjik mezolimbik yolak gibi ödülle ilgili bölgelerde de nöronal aktiviteyi

artırmaktadır. Hücresel düzeyde neden olduğu değişiklikler; hem gama aminobütirik asit (GABA) hem de glisin aracılı inhibisyonu güçlendirme, voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarından kalsiyum girişini inhibe etme, belli bazı K^+ kanallarını aktive etme, iyonotropik glutamat reseptör fonksiyonunun inhibisyonu ve adenozin taşınmasının engellenmesidir (15). Etanol benzodiazepinlere benzer şekilde GABA'nın $GABA_A$ reseptörleri üzerine etkisini artırmaktadır ancak bu etki benzodiazepinler kadar güçlü ve tutarlı düzeyde değildir. Bunun nedeni etanolün sadece belli bazı $GABA_A$ reseptör alt sınıfları üzerine etkili olmasıdır. Kesin olarak hangi $GABA_A$ alt tiplerinin etanole daha hassas olduğu bilinmese de δ alt tipinin önemli olduğu düşünülüyor (16).

Akut etanol zehirlenmesinin etkileri iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Geveleyerek konuşma, motor koordinasyon bozukluğu, özgüvende artış ve öfori gibi belirtilere neden olmaktadır. Duygudurum üzerine etkisi bireysel farklılıklar gösterebilir. Bazı bireylerde yükselme ve dışa dönüklükte artış yaparken bazılarında ise donuklaşma ve içe kapanmaya neden olabilir. Daha yüksek toksik dozlarda duygudurum daha da labilleşebilir ve öfori-melankoli, agresyon-teslimiyetçilik art arda görülebilir. Kan alkol düzeyi ile klinik bulguların ortaya çıkışı Tablo 1'de sunulmuştur (17). Alkolün şiddetle olan ilişki de yine açık bir şekilde anlaşılmıştır. Entellektüel performans, motor performans ve duyuşal ayırım yapma gücü azalmasına rağmen bireyler genelde o durumda bunun farkına varamazlar. Etanolün bir diğer tehlikesi ise benzodiazepinler, antidepresanlar, antipsikotikler ve opiyatlarla beraber alındığında ciddi bir santral sinir sistemi baskılanmasına yol açabilmesidir.

Tablo 1. Kan alkol düzeyi ve klinik bulgular

Kan alkol düzeyi	Ortaya çıkan belirtiler
20-30 mg/dl	Motor beceride yavaşlama, düşünme ve yargılama kabiliyetinde bozulma
30-80 mg/dl	Motor ve bilişsel sorunlar artar
80-200 mg/dl	Koordinasyon ve yargılama bozuklukları, duygudurum değişkenliği, bilişsel işlevlerde bozulma
200-300 mg/dl	Nistagmus, dizatri, bellek bozuklukları
300-400 mg/dl	Konfüzyon, stupor
400-500 mg/dl	Koma
>500 mg/dl	Solunum ve dolaşım merkezlerinin etkilenmesi, ölüm

Etanolün akut etkilerinin yanı sıra süregelen kullanımı da beyinde kalıcı hasarlara yol açabilir (18). Bunun sebebi olarak etanolün kendisi veya asetaldehit ve yağ asidi esterleri gibi metabolitleri ya da alkoliklerde yaygın olarak görülebilen tiamin gibi besin eksiklikleri olabilir. Sürekli belli bir miktar tüketmekten ziyade bir anda aşırı içme epizotları olanlarda hasarın daha fazla olacağı düşünülüyor. Çünkü beyinde alkol konsantrasyonu daha fazla artar ve daha şiddetli yoksunluk belirtileri yaşanır. Ağır içicilerde konvülsiyonlar ve serebral kortekste incelmeye bağlı olarak kalıcı motor bozukluklar ve demans görülebilir (19). Periferik nöropatinin yanı sıra serebellum, mamiller cisim ve diğer beyin spesifik beyin bölgelerinde de dejenerasyona sebep olabilir (20).

Etanolün kardiyovasküler sistem üzerine etkileri çokça çalışılmıştır. Koroner arter hastalığı, periferik arteriyel hastalık, hipertansiyon, kardiyomiyopati ve inme gibi çok çeşitli klinik sorunlara neden olabilir. Her ne kadar sözü edilen klinik durumlara genetik ve biyolojik sebepler de katkıda bulunsalar da alkol tüketim alışkanlığının rolü daha fazladır. Hafif ve orta düzeyde alkol tüketiminin kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde temel olan ateroskleroz ve inflamasyonu azaltabileceği bildirilmiştir. Ancak bu kalp sağlığını koruyan etkinin de ırklar arasında fark gösterebileceği bildirilmiştir (21,22).

Etanolün en bilinen renal etkilerinden biri diürezdir, tüketildikten sonra 20 dakika içinde idrar çıkışına sebep olabilir. Etanol bu etkisini antidiüretik hormonu inhibe ederek gösterir ancak hızlıca tolerans geliştiği için diüretik etki kalıcı olmaz. Etanolün böbrek yapısında ve fonksiyonlarında da değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir. Aslında böbrek alkol alanlarda ciddi karaciğer hastalığı ya da hepatorenal sendrom yoksa en az etkilenen organlardan biridir. Kronik alkol tüketiminde vücut için hayati öneme sahip elektrolitlerin konsantrasyonlarında azalma ve asit baz dengesinde değişimler görülür. Kronik alkol alımında su ve tuz retansiyonu, magnezyum, fosfat ve kalsiyum eksikliği görülür. Tübüler disfonksiyonun bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. (23,24). Kan pH düşüklüğü ve serum bikarbonat konsantrasyonunda düşüklükle karakterize metabolik asidoz da alkolik hastalarda görülmektedir. Alkolün hipertansiyon üzerine dual bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Fazla miktarda alkol alımı hipertansiyona neden olurken az miktarda düzenli alımın ise hipertansiyon riskini azaltma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). Ulusal bir

veritabanı analizinde alkol kullanımının kronik böbrek yetmezliği riskini artırdığı bulunmuştur (26).

Etanol tükrük salgısı ve gastrik sekresyonu artırır. Ancak ağır içici olanlarda alkol mide mukozasına hasar verip kronik gastrite neden olabilir. Hem bu mukozaya hasarı hem de mide asidi sekresyonunda artış olması alkol kullananlarda mide kanaması riskini artırabilmektedir. Alkol özofagus alt sfinkterinde istirahat basıncını düşürdüğü için reflüye ve özofajite neden olur (27). Alkol alanlarda Mallory Weiss Sendromu sıklığı da az değildir. Alkolün özofagusta bir dolaylı bir etkisi de portal hipertansiyon nedeniyle oluşan özofagus varisleridir (28).

Etanol endokrin sistemi çok çeşitli şekillerde etkilemektedir. Alkole akut maruziyet hipotalamopituitar adrenal aksta (HPA) stres aksının etkinliğini artırır ve plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glukokortikoid seviyelerini artırır (29). Alkol bağımlılarında, hipotalamopituitar gonadal (HPG) aks işlev bozukluğunun libido, kısırlık ve gonadal atrofi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik alkol tüketimi hiperprolaktinemi sebebi olabilir. Hipotalamopituitar tiroit aksta (HPT) T3 ve T4 hormon konsantrasyonlarında azalma özellikle çekilme ve yoksunluğun erken dönemlerinde belirgindir. Ayrıca tiroid stimulan hormonun (TSH) tiotropin salgılatıcı hormona (TRH) cevabında da körelme bildirilmiştir. Çok sayıda çalışma akut veya kronik alkol maruziyetinin plazma büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme hormonu 1 (IGF1) seviyelerini azalttığını ortaya koymuştur. Pankreas endokrin sistemin önemli elemanlarından biridir. Çalışmalar hafif ve orta düzeyde alkol alımının periferik insülin duyarlılığını artırarak tip 2 diyabete karşı koruyucu bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Orta düzeyde alkol tüketiminin insülin sekresyonunu etkileyip etkilemediği ise hala tartışmalıdır. Aşırı alkol alımı ise periferde insülin direncini artırarak pankreasta da beta hücre fonksiyonlarını bozarak tip 2 diyabet riskini artırmaktadır (30).

Alkole akut veya kronik maruziyet immün sistemin her bir aşamasında bozukluklara neden olarak immün sistem baskılanmasına neden olur. Alkol maruziyeti, nötrofil (makrofaj) infiltrasyonunu ve enfeksiyon bölgelerine göçünü ve enfeksiyona yanıt olarak yeni nötrofil üretimini ve bunların fagositik aktivitesini azaltır. Kronik alkol maruziyeti, monosit sayısını artmış olsa bile fagositik aktivitesini

azaltır. Alkolün sitokinler üzerine etkisi ise kullanım süresiyle ilişkilidir. Akut maruziyet sitokin baskılanmasına neden olurken kronik maruziyet proinflatuar sitokin seviyelerinde artışa neden olur (31,32).

Alkol kullanan bireylerin pnömoniye eğilimli olduğu iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Bunun nedenleri arasında beslenme bozukluğu ve mide içeriğinin aspirasyonu sayılabilir. Alkol alımını takiben solunum mukozası hem uçucu etanolle hem de kapiller damar yoluyla alveole difüze olan alkole maruz kalır. Alkolün doğrudan mukoza irritasyonu ya da vazodilatasyon yoluyla yaptığı hasar, alkolik akciğer hastalığının patofizyolojisindeki en önemli mekanizmalardır. Ağır içicilerde öksürük, mukozal hipersekresyon ve spesifik olmayan akciğer hastalıkları nedeniyle kronik bronşit de görülebilir (33). Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin pnömoni, tüberküloz, solunum sinsitiyal virüs enfeksiyonu ve akut solunum sıkıntısı sendromu geliştirme olasılığı normal topluma göre daha yüksektir (34).

Alkolün kaslar üzerindeki akut toksik etkisi nöbet veya uzun süreli hareketsizlikle şiddetlenebilir hatta miyoglobülinüri miyozit varsa tablo akut böbrek yetmezliğine kadar gidebilir. Kronik alkol toksisitesi ise daha çok kalp kasını etkiler ve alkolik kardiyomiyopati ve kronik kalp yetmezliğine neden olabilir. Alkol kemiklerde ise travmatik kırıklar, osteoporoz ve osteonekroza neden olabilir (35).

Alkolik erkeklerde impotans ve feminizasyon belirtileri olabilir. Bu belirtiler testiküler steroid sentezinde bozulma ile ilişkili olabileceği gibi karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu nedeniyle testesteronun artmış yıkılımla da ilişkilidir (36). Erektile disfonksiyona karşı ise koruyucu bir etki gösterdiği bildirilmiştir (37). Alkol intoksikasyonu erkeklerde cinsel uyarılmayı azaltabilir, orgazmın zevkini ve yoğunluğunu azaltabilir ve orgazma ulaşma zorluğunu artırabilir (38). Alkolün kadınlarda libido üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalar kadınlarda cinsel uyarılmanın arttığını bildirmişken bazıları da azaldığını öne sürmüşlerdir (39). Çalışmalar akut alkol tüketiminin testesteron ve östradiol seviyelerinde artışa neden olduğunu ve böylece kadınlarda libido artışıyla sonuçlandığını bildirmiştir (40). Alkol intoksikasyonunun korunmasız cinsel ilişki, tecavüz, istenmeyen gebelik ve cinsel yola bulaşan hastalıklar gibi riskli cinsel davranışlarda artışa neden olduğu da gösterilmiştir (38).

Prenatal dönemde alkole maruz kalmak fetüste birçok açıdan derin etkiler oluşturmaktadır. Karakteristik yüz değişikliklerinin yanı sıra nörogelişimsel olarak da birçok probleme neden olmaktadır. Fetal dönemde alkole maruz kalma en yaygın tanınabilen mental retardasyon sebebi olarak düşünülmektedir. Fetal alkol maruziyeti birçok bilişsel ve davranışsal probleme yol açmaktadır. Bunlardan bazıları IQ düşüklüğü, hiperaktivite, davranışsal ve adaptif zorluklar ve motor fonksiyon, dikkat, sözel dil, yürütücü fonksiyon ve görsel-uzamsal becerilerde yetersizliklerdir (41). 1973 yılında ilk kez tanımlanan fetal alkol sendromunun karakteristik yüz özellikleri mikrosefali, kısa palpebral fissürler, uzun, pürüzsüz filtrum ve ince vermilyon sınırır (42,43).

1.2. Alkole İlişkili Bozukluklar

Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) ilk olarak Amerika'da psikiyatrik bozuklukların istatistiksel verilerini toplamak amacıyla geliştirildi. Aslında psikiyatrik hastalıkların istatistiklerini toplama girişimi ilk olarak 1840 nüfus sayımında yapıldı. 1880 yılına gelindiğinde nüfus sayımı bürosu psikiyatrik hastalıkları 7 kategoride topladı. Çok geçmeden Amerikan Psikiyatri Birliği ve New York Tıp Akademisi, ciddi psikiyatrik ve nörolojik hastalıkları tanımlayan ülke çapında kabul gören bir isimlendirme metodu geliştirmek için iş birliği yaptı. Birinci Dünya Savaşı'ndan sonra ise Ordu ve Gaziler Birliği, isimlendirmeyi gazilerin savaş sonrası çektikleri zorlukları da kapsayacak şekilde genişletti (44).

1952'de Amerikan Psikiyatri Birliği İsimlendirme ve İstatistik Komitesi DSM'nin ilk baskısını yayınladı. DSM I tanı kategorilerini açıklayan bir sözlük ve el kitabının nasıl kullanılacağına vurgu yapan bir bölüm içeriyordu. 1968'de DSM I'den çok da farklı olmayan DSM II yayınlandı. 1980'de yayınlanan DSM III şu anki DSM'nin karakteristik özelliği olan hastalıkların tanı kriterlerini açıkça ifade etmek gibi yenilikler getirdi. 1987'de yayınlanan yeni sürüm DSM III-R olarak adlandırıldı ve muğlak tanı kriterlerine açıklık getirip önceki baskılardaki tutarsızlıkları ele aldı. Kapsamlı literatür taramaları 1994'te yayınlanan DSM IV'ün ampirik temellerini oluşturdu. 2000 yılında yayınlanan bir revizyon olan DSM IV-TR, tanı koymaya

yönelik ek bilgiler sağlamıştır. Son baskı olarak 2013'te yayınlanan DSM 5 ise birçok yeni tanı ve kategori ile psikiyatrik bozuklukların daha geniş bir yelpazede ele alınmasını sağlamıştır (44).

DSM I'de alkol bağımlılığı ile ilgili bir kategori bulunmamaktadır. DSM II'de kişilik bozuklukları kategorisi altında yer alan alkol bağımlılığı ilk defa DSM III'te madde kullanım bozuklukları başlığı altında ele alınmıştır. DSM III-R'de ise bağımlılık kavramına ek olarak kötüye kullanım kriterleri de belirtilmiştir (45). DSM IV'te alkol kötüye kullanımı (AKK) ve alkol bağımlılığı (AB) şeklinde iki kategoride ele alınmış olup yoksunluk ve tolerans belirtileri bağımlılık tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır. DSM 5'te AKK ve AB tanıları tek başlık olarak birleştirilip alkol ile ilişkili bozukluklar ve bağımlılık bozuklukları kategorisi altında sınıflandırılmıştır (46).

1.2.1.DSM 5'te Alkolle İlişkili Bozukluklar

DSM 5'te alkol ve 9 madde daha “Madde ile İlişkili Bozukluklar ve Bağımlılık Bozuklukları” başlığı altında sınıflandırılmıştır. Alkol ile ilişkili bozukluklar ise beş alt kategoride incelenmiştir. Bunlar; alkol kullanım bozukluğu (AKB), alkol esikliği, alkol yoksunluğu, alkolün yol açtığı diğer bozukluklar ve tanımlanmamış alkolle ilişkili bir bozukluktur. Alkol kullanım bozukluğu için ağır olmayan, orta derecede ve ağır belirteçleri eklenmiştir. Alkol esikliği için ağır olmayan alkol kullanım bozukluğu eştanısı, orta ya da ağır alkol kullanım bozukluğu eştanısı ve alkol kullanım bozukluğu eştanısı yok şeklinde belirteçler kullanılmıştır. Yine alkol yoksunluğu için algı bozuklukları olan ve olmayan diye iki alt belirteç kullanılmıştır (47).

1.2.1.1. Alkol Kullanım Bozukluğunun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Alkol kullanım bozukluğu tüm dünyada ve sıklıkla da gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Alkol kullanımından kaynaklanan sorunlar sadece bireyi değil ailesini, arkadaş çevresini, çalışma ortamını ve toplumu da etkilemektedir (48).

Alkol kullanım bozukluğu; tekrarlayıcı alkol alımlarının olduğu, kişinin alkol alımı davranışında kontrolünü kaybettiği, süregelen seyirli, aşırma ve depresmelerle seyreden bir psikiyatrik bozukluktur (49). Alkol kullanım bozukluğunun gelişiminde

genetik, psikososyal ve çevresel etmenler etkilidir. Alkol kullanımına bağlı 200'den fazla akut veya kronik hastalık tanımlanmıştır. Sonuç olarak alkolün kendisi veya bu komplikasyonları nedeniyle bireyin işlevselliği bozulmaktadır (50).

Alkol kullanımı konusunda makul içme miktarının ne olduğu ya da riskli alkol kullanım ölçütleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ve çeşitli kılavuzlarda ifade edilmiştir. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) makul içme sınırı ve önerilerini; düzenli içen, arasıra içen ve gebeler olmak üzere 3 gruba göre yapmıştır ve haftalık 14 ünite alkolden daha fazla tüketilmemesini tavsiye etmiştir (51). WHO ise günlük tüketim üst limiti olarak 7 gr alkolü kabul etmiş ve tüketilen miktara göre risk durumunu bildirmiştir (Tablo 2)(52).

Tablo 2. WHO: Akut ve Kronik Sorunların Ortaya Çıkışıyla İlişkili Olan Riskli Kullanım Miktarları

Akut sorunlar	Günlük kullanım miktarı (gr/gün)	
	Erkek	Kadın
Düşük risk	1-40	1-20
Orta risk	41-60	21-40
Yüksek risk	61-100	41-60
Çok yüksek risk	>101	>61
Kronik sorunlar	Günlük kullanım miktarı (gr/gün)	
	Erkek	Kadın
Düşük risk	1-40	1-20
Orta risk	41-60	21-40
Yüksek risk	>61	>41

Alkol tüketimi sıklığını en doğru ve en tutarlı gösteren göstergelerden bir tanesi kişi başı yıllık alkol tüketimi (APC) verisidir. 2010 yılında dünyada APC 6,4 litre/yıl, 2016 yılında ise önceki veriyle benzer olarak yine 6,4 litre/yıl olarak hesaplanmıştır. 2016-2025 yılları arasında ise 7,0 litre/yıl olacağı tahmin ediliyor. Ülkemiz APC değerlerine baktığımızda ise WHO 2016 verilerine göre APC 2,0 litre/yıl olarak hesaplanmıştır. Sadece alkol içenler dahil edildiğinde erkeklerde APC 33,3 litre/yıl

kadınlarda 11,9 litre/yıl ve cinsiyet ayrımı olmadan 28,5 litre/yıl olarak hesaplanmıştır (53).

ABD Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü'nün (IHME) 2017 yılında yayınladığı Küresel Hastalık Yüğü raporuna göre her yıl yaklaşık olarak 2,8 milyon kişi zararlı alkol kullanımı nedeniyle ölüyor. Aynı raporun Türkiye ile ilgili verilerine bakıldığında ise sayının 5795 olduğu görölüyor (54).

WHO 2016 verilerine göre ölkemizde 15 yaşı üstü tüm nüfus esas alındığında ağır içicilik oranı erkeklerde %2,8 kadınlarda %0,2 ve cinsiyet farketmeksizin %1,5 olarak hesaplanmıştır. Sadece alkol tüketenler esas alındığında ise bu oranlar sırasıyla erkeklerde %25,9 kadınlarda %6,9 ve her iki cinsiyette %21,7 olarak bulunmuştur (53).

Alkol kullanımı gençler arasında da son yıllarda yaygınlaşmaktadır. Gençlik ve Spor Bakanlığı'nın 2012 yılında yürüttüğü bir çalışmada 15-29 yaş arasındaki 10174 gence 'Alkol kullanıyor musunuz?' sorusu sorulmuş ve %21,7 oranında evet yanıtı alınmıştır. Çalışma sonucuna göre erkek cinsiyet, bekar olmak ve eğitim düzeyinin yüksek olması da risk faktörü olarak bulunmuştur (55). Başka bir çalışmada ise üniversite öğrencileri arasında alkol tüketme oranı %46,3 olarak bulunmuştur (56).

Alkol kullanım bozukluğu sıklığı avrupada erkeklerde %5-6, kadınlarda %1-2 oranında olduğu ve kadınlarda AKB sıklığının her yıl arttığı bildirilmiştir (57). WHO 2016 verilerine göre Avrupa bölgesinde AKB sıklığı %8,8 olarak hesaplanmıştır. Ölkemizde ise yaygınlığın erkeklerde %8,1 kadınlarda %1,7 ve her iki cinsiyet göz önüne alındığında %4,8 olduğu bulunmuştur (53).

Tüm bu veriler ışığında alkol kültürel, ırksal ve coğrafi değişiklikler gösterse de hala küresel bir sorun teşkil etmektedir. Hem doğrudan sağlık sorunları ortaya çıkararak hem de iş gücü kaybına yol açarak yetki sahibi kişi ve organizasyonları önlem almaya sevk etmektedir.

1.2.1.2. Alkol Kullanım Bozukluğunun Sınıflandırılması

DSM-5 ve ICD-11 hastalıklara kategorik yaklaşmak yerine boyutsal yaklaşmayı ön plana çıkarmıştır. Özellikle erken tanı ve değerlendirme olanağı versin

diye bağımlılık konusunda yeni bir yaklaşım getirmiş, AB ve AKK tanımlarını AKB olarak birleştirmiştir.

Alkol kullanım bozukluğu DSM-5 kriterleri Tablo 3'te belirtilmiştir. ICD 11'e göre alkol bağımlılığı; alkolün tekrar tekrar veya sürekli kullanımından kaynaklanan bir bozukluktur. Kontrol mekanizmasının bozulması, diğer aktivitelere göre alkole öncelik verilmesi ve zararlı ve olumsuz yanlarına rağmen kullanıma devam edilmesi ile karakterize alkol kullanmak için güçlü bir dürtü vardır. Bu deneyimlere genellikle öznel bir dürtü hissi veya alkol kullanma isteği eşlik eder. Bağımlılığın; alkolün etkilerine tolerans, alkol kullanımının kesilmesi veya azaltılmasının ardından yoksunluk semptomları veya yoksunluk semptomlarını önlemek veya hafifletmek için alkol veya farmakolojik olarak benzer maddelerin tekrar tekrar kullanılması gibi fizyolojik özellikleri de mevcut olabilir. Bağımlılık belirtileri genellikle en az 12 aylık bir süre boyunca belirgindir, ama eğer alkol kullanımı en az 1 ay boyunca sürekli (günlük veya hemen hemen her gün) ise de tanı konulabilir (58).

Tablo 3. Alkol Kullanım Bozukluğu Tanı Kriterleri

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 kullanımı.
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 sürdürülür.
10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, tolerans gelişmiş olması:
a. İntoksikasyon 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

1.2.1.3. Alkol Kullanım Bozukluğu Tipolojileri

AKB klinik gidiş ve sonlanış açısından birçok biyolojik ve psikolojik faktörden etkilenen heterojen bir bozukluktur (59). Bu etkenleri sınıflayabilmek için AKB tipolojilerini tanımlamak gerekir (60). Tipolojileri tanımlamak; prognostik ve tanımlayıcı özellikleri basit ve anlaşılır bir şekilde açıklamayı ve böylece hastaları

daha iyi bilgilendirmeyi ve yönlendirebilmeyi sağlar (59). Tipolojiler sayesinde hastaya en uygun ve en etkin tedavi verilebilir. Alkol bağımlılığı alanında çalışan araştırmacılar çeşitli tipolojiler bildirmişlerdir.

Cloninger ve arkadaşları 2 tip alkol bağımlılığından söz etmişlerdir. Tip I alkol bağımlılığı geç yaşta (25 yaşından sonra) başlar, bağımlılık şiddeti ve alkole bağlı sorunlar görece daha azdır. Tip II ise bağımlılığın 25 yaşından önce başladığı, şiddetin yoğun ve komorbid durumların fazla olduğu tiptir. Tip II tip I'e göre daha kötü seyreder, antisosyal özellikler ve aile öyküsü daha sıktır. Yine siklotimik mizaç ve yenilik arayışı tip II ile ilişkilendirilmiştir (61,62). Daha sonra yapılan çalışmalarla bu tipolojilerin geçerliliği desteklenmiştir (63,64).

Babor tip A ve tip B olarak üzere iki tipoloji tanımlamıştır. Tip A; geç başlangıçlı, çocukluk çağı riskleri daha az, bağımlılık şiddeti daha hafif, alkolle ilişkili psikolojik ve sosyal sorunlar daha az, ev ve işle ilgili problemler daha az olarak belirtilmiştir. Tip B ise; erken başlangıç yaşı, şiddetli bağımlılık, kronik tedavi girişimi öyküsü, çoklu madde kullanımı, daha ciddi sorunlar ve psikopatoloji ile karakterizedir (65).

Lesch prospektif bir izlem çalışmasına dayandırdığı sınıflamasında 4 tipten söz etmiştir. Tip I erken ve şiddetli yoksunluk bulguları, aşırma ve daha az psikolojik zorlukla ilişkilidir. Tip II'de anksiyete bulguları baskındır ve kişi rahatlamak için alkole başvurur. Tip III'te afektif komorbidite ve ailesellik görülür. Tip IV ise bilişsel ve sosyal bozulmayla ilgili premorbid organik serebral lezyonlarla karakterizedir (66). Bu dört grubun geçerliliği daha sonra yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir (67–71).

1.2.1.4. Alkol Kullanım Bozukluğunun Etyolojisi

Alkol kullanım bozulmasının sebepleri tam olarak bilinmemektedir ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda öne sürülen bazı nedenler mevcuttur. AKB'nun etyolojisinde tek bir sebepten ziyade birçok etmenin bir araya gelerek oluşturduğu kümülatif etki sorumludur.

1.2.1.4.1. Biyolojik Nedenler

Alkolizmde kalıtsal faktörlerin etkisi birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Alkoliklerin akrabalarında AKB riski 4-5 kat daha fazladır. Tek yumurta ikizleri, çift yumurta ikizlerine veya ikiz olmayan kardeşlere göre AKB için daha yüksek eş-hastalanma oranı göstermişlerdir (%60'a karşı %39). Evlat edinilenlerde yapılan çalışma sayısı daha fazladır. AKB olanların oğullarında alkolizm sıklığı, AKB olmayanların oğullarına göre 4 kat daha fazla görülmektedir. AKB olan babanın oğlunun kendi ailesinde ya da evlatlık verilerek AKB olmayan başka bir aile tarafından büyütülmesinin bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir. Kadınlarla yapılan çalışmalarda erkeklerde olduğu gibi net bilgiler elde edilmemiş ancak bu da örneklem büyüklüğünün görece olarak çok daha küçük olmasıyla açıklanmıştır. AKB olanların kızlarında ister kendi ailesinde büyüsün isterse de AKB olmayan bir ailede büyütülsün normal popülasyona göre 2-4 kat daha fazla AKB riski taşıdığı bildirilmiştir (61,72–75).

ADH1B, ADH1C, ADH4, ADH5 ve ALDH2 dahil olmak üzere genom-çaplı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) yoluyla alkoliklerde bağımlılıkla ilgili birçok gen bulunmuştur. Genom çalışmalarında 1. ve 7. kromozomlarda yüksek bağımlılık riski ile ilişkili bağlantılar keşfedilmiştir. Afriko Amerikanlarda 10. kromozomda bağımlılıkla alakalı bir bölge bulunmuş. Bu bölge sinaptik veziküler amin taşıyıcısı ve 5HT7 reseptörü gibi AKB ile ilişkilendirilen molekülleri kodlayan genleri barındırmaktadır. Bu bulgu ile benzer şekilde Amerikalı beyaz öğrencilerde 10, 11 ve 22. kromozomlarda alkole dayanıklılık ile bağlantılı bölgeler gösterilmiştir (76). 4. kromozomda ise ADH3 yerleşimine yakın bir bölgenin AKB'na karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu doğu asyalılarda ADH2 ve ADH3 genlerinin yüksek etkinlikli izoformlarının alkolizme karşı koruyucu olduğu bulgusuyla paralellik göstermektedir (77). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ADH1C genindeki bir polimorfizm ile bağımlılık arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, AKB olanlarda bu alel kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (78). Ülkemizde yapılan ADH1C polimorfizmlerini inceleyen çalışmaların metaanalizinde ADH1C *1/*2 polimorfizmlerinin bağımlılıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (79). Daha önce başka ülke ve ırklarda alkolizm riskiyle bağlantılı bulunan ADH1B His48Arg polimorfizmi

ülkemizde alkoliklerde yapılan bir çalışmayla da desteklenmiştir (80). Vatansever ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ülkemizde ADH1B ve ADH1C genotiplerinin bireysel alkolizm riski ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (81).

ADH ve ALDH genlerinin yanı sıra GABA_Aerjik, serotonerjik ve opioidderjik genler üzerinde de durulmaktadır. Serotonin taşıyıcı proteinin promotor bölgesinde (5-HTTLPR) görülen bir polimorfizmin bağımlılık riskini %20 artırdığı gösterilmiştir. Alkol bağımlılarında 5-HTTLPR kısa aleli daha sık görülmüştür. Ayrıca 5-HTTLPR kısa alel polimorfizmi olanlarda daha sık psikiyatrik komorbidite, daha erken başlangıç yaşı ve daha ciddi AKB alt tipleri bildirilmiştir (82). μ opioid reseptörü G aleline sahip bireylerin naltrexona daha iyi cevap verdiği, daha yüksek subjektif intoksikasyon hissi, uyarılma, sedasyon ve mutluluk hissi yaşadığı bildirilmiştir (83)(84). Yoksunluğun erken dönemlerinde merkezi GABA-A reseptör downregülasyonunun devam ettiğini gösteren nörogörüntüleme çalışmaları dahil çok sayıda kanıt, GABA-A reseptörlerinin alkolün etkilerine aracılık etmede rol oynadığını göstermektedir (85). GABA-A alt reseptörlerinin AKB ile ilişkisi olduğu düşünülse de literatür çalışmaları hala tartışmalıdır. Şimdiye kadarki mevcut literatüre bakıldığında, yalnızca GABA-A $\alpha 2$ reseptör alttipi geninin AKB patogenezinde yer aldığıyla ilgili tutarlı veriler vardır (86).

Klinik gözlemlere dayanarak; AKB adaylarının alkol almaya başladıkları ilk dönemden itibaren alkolün etkilerine daha düşük yanıt verdikleri başka bir deyişle daha yüksek dayanma güçlerinin olduğu farkedilmiştir. Bu kişilerde fazla alkol alımından sonra bile otonomik belirtiler ve sarhoşluk beirtileri daha az görülmektedir. Bu yüzden de daha kolay ve daha fazla miktarda alkol içebilmektedirler (87). Bu klinik gözlem yapılan bir çalışmayla da desteklenmiştir. Babası AKB olan ve olmayan iki grup gençte alkol alımı sonrasındaki değişiklikler gözlemlenmiş ve babası AKB olan gençlerin alkolün etkilerine daha dayanıklılığı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca alkol alınca serum prolaktin düzeylerinin, babası AKB olan gençlerde hem daha az yükseldiği hem de daha kısa zamanda normale döndüğü saptanmış. Bu bulgu da AKB olanların çocuklarında, etanol etkisiyle değişen nöroendokrin dengeyi kontrol grubuna göre daha kısa zamanda dengeleyen düzeneklerin olabileceğini düşündürmektedir (88). Schuckit'in uzunlamasına bir çalışmasında 20 yaşındaki 453 genç ve eşleştirilmiş kontrol grubu izlenmiş ve 8 yılın sonunda babaları AKB olan gençlerin %60'ı, kontrol

grubundaki gençlerin ise %15'i AKB tanısı almışlardır (89). Yine bir uzunlamasına çalışmada, babadaki alkol bağımlılığının oğulda alkol bağımlılığına, kızda ise depresyona yatkınlık oluşturduğunu bildirmiştir. Cinsiyete bağlı bu farklılık başka etyolojik faktörlerin de etkili olabileceğine yordandır (90).

Endofenotip; hastalık ile distal genotip arasında çıplak gözle görülmeyen ancak ölçülebilen bileşenler olarak tanımlanmaktadır (91). Az sayıda genin AKB'nu doğrudan etkilediği kabul edilmesine rağmen ilgili genlerin bir dizi ara özellikleri etkilemesinden ortaya çıkan endofenotiplerin AKB ve komplikasyonlarını etkilemesi daha olasıdır (91,92). Bu endofenotiplerin her biri birden fazla genin eylemlerini yansıtır ve hem genetik hem de çevresel etkilerle ilişkili olabilir.

Alkolizmle bağlantılı olduğu düşünülen bir dizi endofenotip tanımlanmıştır. Spesifik gibi görünmeyen bazı karakter özellikleri birtakım bağımlılıklarla ilişkili olabilir. Dürtüsellik, heyecan arayışı, nöronal disinhibisyon ve hatalardan kolayca ders alma yeteneğinde bozulma bunlara örnek olarak verilebilir (93,94). Başta şizofreni ve bipolar bozukluk gibi zemininde genetik etmenlerin rol oynadığı sendromlar da alkol bağımlılığı için yüksek risk oluşturur. Bu eğilimin sebepleri arasında stresle bozulan işlevsellik, nörokimyasal sistemde bozulma, psikiyatrik hastalıkların doğasında olan zayıf yargı, hastalığın kendi semptomlarını veya ilacın yan etkilerini hafifletmeye çalışmak sayılabilir (95,96).

Diğer madde bağımlılıklarından ziyade alkol bağımlılığına daha spesifik endofenotipler de vardır. Alkol etkilerine daha az hassasiyeti ifade eden düşük düzeyde cevap (low level of respond, LR) bu endofenotiplerdendir (97). 0,4-0,6 oranında kalıtsal özelliği olan; alkolün etkilerine düşük düzeyde cevap nisbeten hayatın erken dönemlerinde ortaya çıkar ve ağır içicilik ile alkol bağımlılığını ön görmede kullanılabilir. Ancak LR; tekrarlayan yoğun alımlar veya başka madde bağımlılıklarıyla ilişkili değildir (98–101). Babası AKB olan erkek çocuklarının önemli bir kısmında uyarılmış potansiyellerden bir bileşenin (P3) genliğinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu uyarılmış potansiyel bozukluklarının aşırı uyarılabilirlik, öz denetimsizlik ve dürtüsellik ile ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır. Ayrıca yavaş dalga aktivitesinde de AKB olanlarda ve oğullarında benzer bozukluklar görülmektedir (102).

Bir diğ er endofenotip olan aş erme, alkol almaya kar şı g      bir istek olarak tanımlanabilir ve alkol alımında kontrol kaybıyla da ilişkilidir. Bir  alışmada D4 dopamin reseptör geni uzun aleli olan bireylere alkol ve plasebo içecekler içirilmiş ve alkole daha yüksek oranda aş erme davranışı gösterdikleri bildirilmiştir (103). Yine başka bir çalışmada bu gen için uzun alel ve kısa aleli olan bireyler karşılaştırılmış; uzun aleli olan bireylerin tedavi esnasında alkol alımının ve aş erme davranışlarının daha çok azaldığı gösterilmiştir (104).

Görüntüleme teknikleri özellikle de fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), AKB gelişme riskinin altında yatan biyolojik mekanizmaları ortaya koyan endofenotipleri inceleme şansı verebilir. Bazı çalışmalarda alkolle ilişkilili uyaranların prefrontal korteks (PFC),  n talamus ve  n limbik sistemde aktivasyon artışına neden oldukları gösterilmiştir (105,106).

Bazı ırklarda alkole karşı doğuştan bir hassasiyetin olduğu bilinmektedir. Mesela Japon ve beyaz ırk bebeklerine alkol verilerek yapılan bir çalışmada Japon bebeklerinde yüz kızarması, bulantı, kusma ve diğ er otonom sinir sistemi belirtileri beyaz ırk bebeklerine kıyasla daha fazla gözlemlenmiştir (107). Doğu Asya toplumlarında ALDH enzimi genetik olarak toplumun yaklaşık %10'nun da bulunmadığı için bu belirtiler daha sık görülebiliyor.

Bazı  alışmalarda AKB olanların çocukluk çağında hiperaktif oldukları bildirilmiştir (108). Ayrıca AKB ebeveynlerin çocukları, henüz alkol kullanmaya başlamamışken duygularını denetleme, bellek, algılama, planlama, konuşma ve hareket işlevlerinde kontrol grubuna göre daha fazla aksaklıklar göstermişler. Yapılan bir prospektif izlem çalışmasında 11 yaşında yüksek 'yenilik arama' ve düşük 'zarardan kaçınma' puanlarının erken yaşta alkol kullanımının en g    yordayıcıları olduğu bulunmuştur ve bu bireylerin alkol kötüye kullanımı riskinin kontrol grubuna göre 20 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (109).

1.2.1.4.2. Psikososyal Nedenler

AKB olanların hastalık öncesi kişilik yapıları incelenmiş olsa da özgül bir kişilik yapısı gösterilememiştir. Çeşitli  alışmalarda AKB olan bireylerin; zayıf benlikli, engellenmeye dayanma g    düşük, atak, oral saplanma özellikleri taşıyan,

bağımlı, bencil, aşırı isteyici, antisosyal kişilik özellikleri ve cinsel kimlik sorunları olan bireyler oldukları bildirilmiştir. Belli bir kişilik örüntüsünden çok, etnik tutumların ve aile yüklülüğünün bulunuşunun rolü daha önemli bulunmuştur (87).

Din ve gelenekleri alkol kullanımını onaylamayan toplumlarda AKB oranı daha düşüktür. Sosyoekonomik düzeyi yüksek, refah toplumlarda AKB görülme sıklığı daha fazladır. Ülkede alkol üretiminin çok olması veya alkolün kolay ulaşılabilir ve ucuz olduğu toplumlarda AKB daha yaygındır. Bazı toplumlarda kişi başı tüketilen alkol miktarı yüksek olsa da AKB oranı düşüktür. Bu çok sayıda kişinin düşük miktarda alkol alımıyla ilişkili olabilir. Ülkemizde dini nedenlerle alkol tüketimi azdır. Ancak Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre alkol tüketimi hızla artmaktadır. Toplumda yaygın bir tüketimin olmayışı bu artışın bireysel tüketimde artış ve AKB oranında artıştan kaynaklandığı şeklinde yorumlanabilir (87).

Bireysel ve toplumsal stres etkenleri alkol alımında artışa sebep olabilir. Bazı bireyler alkolü hızlı bir yatıştırıcı, stres etkenini unutturan bir madde olarak kullanabiliyor. Anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklarda da başlangıçta birey tarafından şikayeti dindiren bir ilaç niyetiyle alınan alkol daha sonraları bağımlılıkla sonuçlanabilmektedir.

1.2.1.5 Alkol Kullanım Bozukluğunun Sağaltımı

Alkolle ilişkili bozuklukların tedavisi akut ve kronik durumlarda tedavi planları olmak üzere iki grupta incelenebilir. Akut durumlar başlığı altında AKB olan bireylerde hiç de nadir olmayan akut alkol zehirlenmesi, yoksunluk sendromu ve deliryum tremens incelenecektir. Kronik bir durum olan bağımlılık ise farmakolojik ve psikososyal yaklaşımlar açısından ele alınacaktır.

1.2.1.5.1. Akut Durumların Sağaltımı

Akut alkol zehirlenmesi; yakın zamanda alkol aldıktan sonra alkol alımı esnasında veya kısa bir süre sonra davranışsal, ruhsal ve fizyolojik belirtilerin görülmesiyle karakterizedir. DSM-5 kriterlerinde; sözü ağızda geveleyerek konuşma, koordinasyon bozukluğu, ayakta duramama, nistagmus, dikkat veya bellek bozukluğu, strupor ve ya koma belirtilerinden en az birinin bulunması şartı vardır (46).

Akut zehirlenme sağaltımında öncelikle hastanın solunum yolu açık tutulmalı ve aspirasyon önlenmeye çelişilmalıdır. Alkol çok kısa sürede sistemik dolaşıma karıştığı için alındıktan sonra birkaç dakika içinde yapılmayacaksa kusturma veya mide yıkanması gereksizdir. Yine alkol hızlı bir şekilde metabolize olduğu için kandan atılımı hızlandıran veya kolaylaştıran yöntemler de gereksizdir. Ancak ağır durumlarda hemodiyaliz yapılabilir. Akut zehirlenmede önemli bir sorun hipoglisemidir ve strupor gibi ciddi klinik sonuçları dahi olabilir. Hipoglisemiye karşı yapılacak şey basit olup oral alımı varsa ağızdan yoksa intravenöz dekstrozu sıvılarla takviye yapılmalıdır. Hastaya dekstroz verilmeden önce kan şekeri ölçümü yapılmasında fayda vardır (87)

Alkolün herhangi bir antidotu yoktur. Zehirlenme durumunda %10 dekstrozu sıvı takılır ve B1 vitamini kas içine veya intravenöz verilir. B1 vitamini alkol alanlarda zaten düşüktür, üstüne bir de dekstrozu sıvı verilirse düzeyi daha da düşüp Wernicke Ensefalopatisi gelişebilir. Bu yüzden dekstrozu sıvı verilirken yeterli miktarda B1 vitamininin aynı anda verilmesi çok önemlidir. Oksijen desteği sağlanır. Kardiyak açıdan hasta monitorize edilir. Ajitasyon ve saldırgan davranışları varsa kısa etkili benzodiazepinler (lorazepam gibi) veya intramüsküler haloperidol verilebilir. Alkol ve benzodiazepinlerin birlikte kullanımı solunum depresyonu riski taşıdığından gerekli önlemler alınmalıdır. Alkol kullanımına başka madde kullanımı da eşlik edebileceği unutulmamalı ve mutlaka sorgulanmalıdır (87).

Alkol yoksunluğu deliryum görülmese bile epileptik nöbet ve otonomik hiperaktivasyon görülebileceğinden çok ciddi bir durum olabilir. Bitkinlik, kötü beslenme, fiziksel hastalıklar ve depresyon yoksunluğa meyli artırabilir ya da hali hazırda görülen yoksunluğu alevlendirebilir. DSM-5'te alkol yoksunluğu; aşırı veya uzun süreli alkol kullanımından sonra alkolün tamamen bırakılması veya azaltılmasını takiben birkaç saat ile birkaç gün içinde ortaya çıkan en az iki fiziksel veya nöropsikiyatrik belirti olarak tanımlanmaktadır. Tanı kriterlerinde geçen belirtiler ise şunlardır; otonom hiperaktivite, tremor, uykusuzluk, bulantı ya da kusma, gelip geçici görsel, dokunsal ya da duyuşsal varsanılar ya da yanılsamalar, psikomotor ajitasyon, bunalıt ve jeneralize tonik-klonik nöbetler (46).

Yoksunluk sendromu sağaltımının 3 ana ögesi vardır; hidrasyon, B vitamini desteği ve irritabilitenin yatıştırılması. Oral alımı varsa proteinden zengin besin ve 5-6 litre/gün sıvı verilir. C ve B kompleks vitaminleri imkan varsa intravenöz yoksa intramüsküler verilir. Vitaminler içinde ise B1 vitamini çok önemli olup orta ve ağır yoksunlukta en az 100 mg verilmesi önerilir. Ülkemizde saf B1 preparatları olmadığı için piyasadaki ampullerden (içinde 25 mg B1 bulunan) kas içine 4-5 tane uygulanmalıdır. Kronik alkolizmde mideden emilim bozulabileceğinden tedavinin başlarında intramüsküler uygulama önerilirken idame vitamin replasmanı oral yolla yapılabilir.

Merkezi sinir sistemi (MSS) aşırı uyarılabilirliğini düzeltmek için benzodiazepinler, adrenerjik agonistler (klonidin) ve antagonistler (propranolol), antikonvülzanlar ve antipsikotikler kullanılabilir. Benzodiazepinler belirtileri yatıştırmada ve epileptik nöbet, deliryum gibi durumları önlemede diğer ilaçlara göre daha üstün bulunmuştur. Diazepam hızlı etki başlangıcı ve uzun yarı ömrü nedeniyle öncelikle tercih edilen benzodiazepindir. 5-20 mg 4-6 saatte bir verilir. Ağır ajite hastalarda 20 mg'lık doz 2 saatte bir hasta yatışana kadar verilebilir. Lorazepam karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda tercih edilip 1-2 mg 2-4 saatte bir verilebilir. Benzodiazepinler oral veya parenteral olarak verilebilir ancak düzensiz emilim olabileceğinden intramüsküler yol önerilmemektedir.

Beta blokörler (propranolol ve atenolol) ve alfa agonist olan klonidin otonomik hiperaktivasyon belirtilerini yatıştırmada kullanılabilir. Benzodiazepinlerle verilecekse benzodiazepin dozları kısmen azaltılır. Bu da hastada daha az sedasyon ve daha az bilişsel işlev bozukluğu gibi olumlu sonuçlar doğurur.

Antiepileptik ilaçların yoksunluk sendromunda kullanımı uzun süredir araştırılan bir konudur. Özellikle karbamazepin diğer antiepileptiklere göre daha çok çalışılmıştır. Karbamazepin sadece nöbeti engellemekle kalmaz aynı zamanda hafif-orta düzeyde kesilme belirtilerine de iyi gelir. Tedaviye 600-800 mg/gün dozuyla başlanıp 200 mg/gün ile devam edilmesi önerilmektedir. Yine bir başka antiepileptik ilaç olan divalproex sodyum da plaseboya göre kesilme belirtilerini yatıştırmada etkin bulunmuştur (110,111).

Hasta benzodiazepin ve antiepileptiklerle yatışmadıysa, ajitasyon ve uykusuzluk devam ediyorsa ya da deliryum, sanrı ve varsanılar varsa antipsikotik ilaçlar kullanılabilir. Antipsikotikler tek başına değil benzodiazepinlere destek olarak verilmelidir. Haloperidol 2 saatte bir 2 mg ya da 5mg'lık ampul formundan günde 1-2 kez kas içine verilebilir.

Yoksunluk belirtileri düzeldikten sonra bağımlılık gelişmesini önlemek amacıyla benzodiazepinler azaltılarak kesilmelidir. Hastada kaygı varsa antidepresanlar ve buspiron tedaviye eklenebilir.

Deliryum tremens alkol yoksunluğunun ağır olarak yaşandığı bir tablodur ve sağaltımı hastanede yapılmalıdır. Hasta uyaranların fazla olmadığı aydınlık bir odada, kapısı açık ve bağlanmadan takip edilmelidir. Sık sık hekim ve hemşire gözetimi altında olmalı gerekirse ailesinden de yardım alınmalıdır. Hastanın sistemik belirtileri ve alkole bağlı olası komplikasyonlar yakından izlenmelidir.

Deliryumda olan hasta genellikle oral beslenemez ve iş birliği yapmayada elverişli değildir. 24 saat diazepam 10 mg x 2-4 / gün intramüsküler ya da intravenöz verilir. Aşırı ajitasyon durumunda haloperidol 5 mg ampul günde 1-3 kez intramüsküler uygulanabilir. Epilepsi riski varsa intramüsküler diazepam veya fenobarbital 100 mg verilebilir. Hastanın oral alımı varsa 800-1200 mg / gün karbamazepin hem belirtileri yatıştırmada hem de epileptik nöbeti önlemede kullanılabilir.

Genellikle 4-6 litre hidrasyon önerilir ancak aşırı yükleme olmaması için elektrolit düzeyleri yakından incelenmelidir. Wernicke Ensefalopatisi ve Korsakov Sendromunun önlenmesi için damardan 100 cc %5 glukozlu izotonik sıvı içine 500-1000 mg C vitamini, 200 mg B1 vitamini, 100 mg nikotinamid eklenip uygulanmalıdır. Damardan verilemiyorsa B1 vitamini kas içine verilmelidir ve orali açıldıktan sonra oral replasman şeklinde devam edilmelidir.

Potasyum ve magnezyum eksikliği de deliryum tremenste görülebilir. Günlük potasyum klorür 1.00-1.40 mEq/kg olarak sıvıya katılabilir ancak oral alım varsa bu yol tercih edilmelidir. Magnezyum replasmanı ise biraz tartışmalı olup verilip verilmemesi arasında fark saptanmamıştır. Gerekirse ağızdan düşük dozlarda

verilebileceği söylenmektedir. Tüm yukarıda ifade edilen tedaviler göz önüne alındığında en iyi tedavi yöntemi bu akut durumların ortaya çıkmasını önlemektir.

1.2.1.5.2. Kronik Durumların Sağaltımı

Bu başlık altında AKB tedavisi 4 ana başlık altında ele alınacaktır. Öncelikle tedavi ile ilgili genel ilkeler daha sonra ilaç sağaltımı ve psikososyal sağaltımlar ve son olarak da bağımlılığa karşı koruyucu önlemler incelenecektir.

Kronik alkolizm oluş sebepleri, klinik belirtileri, gidiş ve sonlanması, ruhsal, bedensel ve sosyal yan etkileri bakımından çok yönlü, çok faktörlü bir rahatsızlıktır. Bu nedenle sağaltımı da çok yönlü olmadıkça yeterince faydalı olmayacaktır. Tıbbi yöntemler akut durumların sağaltımında ve detoksifikasyon yöntemlerinde oldukça etkilidir. Ancak uzun vadede hastanın tekrar içmeye başlamasını engellemede ve koruyucu önlemler almada tek başına yetersiz kalmaktadır. İşte bu noktada tıbbi sağaltımların yanında psikososyal yaklaşımların da uygulanması daha etkin bir sağaltım sağlayacaktır.

Alkol bağımlılığına komorbid başka ruhsal hastalıklar var ise sağaltım eş zamanlı ve etkili bir biçimde yapılmalıdır. Böyle durumlarda öncelikle alkol arındırma sağaltımının yapılması hastayı rahatlatacak ve hastanın sağaltım görme isteğini artıracaktır. Ayrıca alkolün tam olarak kesilmesi komorbid ruhsal bozukluğun belirtilerinin tanınmasına ve tedavisinin daha sağlıklı yapılmasına olanak verecektir.

Alkolün hastada neden olduğu ruhsal, bedensel ve sosyal sorunlar araştırılmalı ve hastaya açıkça anlatılmalıdır. Alkol bağımlılığının sağaltım sürecinin hem kendisi hem ailesi hem de sosyal çevresi için uzun süreli bir savaşım olacağı ve desteğin zorunlu olduğu söylenmelidir. Alkol bağımlılığı sağaltımı hastayla iş birliği içinde olmalı yoksa er ya da geç başarısızlıkla sonuçlanacaktır.

Hasta alkolü bıraktıktan sonra kontrendike bir durumu yoksa disülfiram tedavisi hastaya açıklanır. Disülfiram alkol bağımlılığını iyileştirmez. Ancak hasta disülfiram kullanırken alkol alırsa hoş olamayan belirtilerden ölüme kadar bir risk skalasıyla karşı karşıya kalacağını bilir ve böylece içme isteğini ertelemesi için bir motivasyon kaynağı olur. Disülfiram uzun süredir bağımlılık tedavisinde

kullanılmasına rağmen kontrollü klinik çalışma sayısı görece azdır. Bazı gözden geçirme çalışmalarında içki içilen gün sayısı ve içme miktarını azalttığı ama ayık kalma oranlarını anlamlı derecede artırmadığı bildirilmiştir (112,113). Disülfiram tedavisinin etkinliği için hasta yakının ilaç alımını denetlemesi önemlidir. İlacın hastanın haberi olmadan gizlice verilmesinin hasta için ciddi sonuçları olabileceği için önerilmediği ifade edilmelidir.

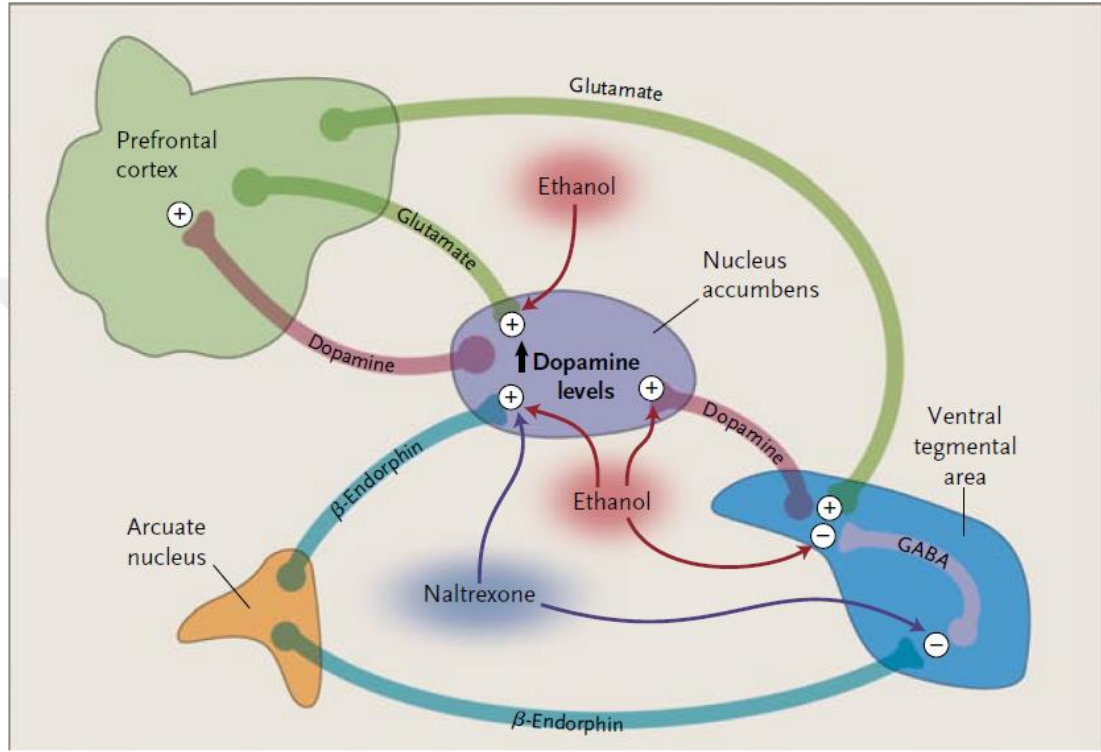
Disülfiram karaciğerde ALDH enzimini geri dönüşümsüz inhibe ederek asetaldehitin asetat, su ve CO₂'e parçalanmasını önler. Böylece kanda asetaldehit toksik düzeylere kadar yükselir. Disülfiramın yıkım ürünü olan dietilditiyokarbonat ise dopamin β hidroksilaz enzimini bloke ederek dopaminin noradrenaline dönüşümünü engeller. Bu ise dopaminin beyinde artmasına ve noradrenalinin periferik dolaşımda azalmasına neden olup kan basıncının kısa bir süre yükselip sonra düşmesiyle sonuçlanır (114).

Disülfiram hasta alkolü bıraktıktan 24 saat sonra 250-500 mg/gün dozuyla başlanır. Zeka düzeyi yüksek, sağaltım isteği fazla, dürtüselliği az olan ya da olmayan, yeniden içmeye iç veya dış uyaranlarla artan istek artışı nedeniyle başlayan hastalar disülfiram tedavisi için en uygun hastalardır. Karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonları iyi olmayan hastalara disülfiram başlanmaz. En az birkaç gün disülfiram alan bir hasta az miktarda alkol alsa bile toksik belirtiler birkaç dakika içinde ortaya çıkmaya başlar. Önce yüz kızarır, yüzde, başta, kollarda ve göğüste sıcaklık hissi olur. Kan basıncı önce yükselir sonra düşer. Baş dönmesi, göz kararması, çarpıntı, hava açlığı, kol ve bacaklarda uyuşma, bulantı ve halsizlik olur. Hasta alkol almayı bırakırsa belirtiler 30 dakika içinde genellikle yatışır. Alkol almaya devam ederse kan basıncı çok düşer ve şok tablosu görülür ve genellikle ölümler de ya şok tablosundan ya da miyokard infarktüsünden olur.

Disülfiram tedavisi kesildikten sonra 1 hafta alkol almaması konusunda hasta uyarılmalıdır. Disülfiram kullanırken alkol alan hasta acil şartlarında izlenmelidir. Hastaya sıvı takılır, intravenöz antihistaminik ve C vitamini ya da efedrin sülfat verilir. Hastanın klinik gidiş ve sonlanması alınan disülfiram ve alkol miktarına bağlıdır.

Naltrekson bir opioid reseptör antagonisti olup arındırma tedavisinden sonra hastanın tekrar ağır içmeye başlamasını engellemek için kullanılır. Oral formu 1994

yılında, uzun etkili iğne formu ise 2006 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Çalışmalar naltreksonun aşırı içme isteğini (craving), alkolden alınan zevki, alınan alkol miktarını, içilen gün sayısını, depresmeleri ve yinelenmeleri azalttığını göstermektedir. Naltreksonun etki mekanizması Şekil 1’de gösterilmiştir (115).



Şekil 1. Naltrekson etki mekanizması

AKB olan kişi alkol aldığı anda nükleus akkumbenste (NAc) dopamin düzeyleri artar. Bu dopamin artışının sebeplerinden biri β endorfin salınımıdır. β endorfin GABA nöronlarını inhibe ederek dopamin salınımını ya doğrudan (nükleus akkumbenste) ya da dolaylı olarak (ventral tegmental alanda) uyarır. Naltrekson bu her iki mekanizmayı tersine çevirir (Figür 2)(115).

Naltreksonun 50 mg/gün dozunda verildiğinde alkol tüketimini azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Biz izlem çalışmasında naltreksonun 12 haftadan daha uzun süreli kullanımda etkili olduğu bildirilmiştir. Naltreksonun özellikle ağır içiciliği azalttığını, bilişsel davranışçı terapi (BDT) veya baş etme becerileri terapisiyle birlikte verildiğinde plaseboya üstün olduğu bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan bir meta analizde; naltreksonun plaseboya göre ağır içmeyi %17 oranında azalttığı, bunun orta

büyüklikte ve anlamlı bir etki olduğu bildirilmiştir (116). Naltreksonun bir başka kullanım biçimi de sadece riskli günlerde alınmasıdır. Hasta ilacı içme riskinin çok yüksek olduğu günlerde kullanır. Hepsi alkol bağımlısı olmayan sorunlu içicilerde yapılan bir çalışmada bu aralıklı kullanım biçiminin de plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (117).

Naltreksonun birçok çalışmada olumlu sonuçları gösterilmesine rağmen alkol bağımlılığı tedavisinde kullanımı yaygınlaşmamıştır. Naltreksonla yapılan çalışmalarda ilaç uyumunun büyük bir sorun olduğu saptanınca uzun etkili depo formları üretilmiş ve etkili olduğu bildirilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada 380 mg uzun etkili naltreksonun ağır içilen gün oranını %25, 190 mg'lık formun ise %17 oranında azalttığı bulunmuştur (118). İlaç almayı sürdürenlerde naltreksonun yararlı etkileri görülüyorsa da tedaviye devam edenlerin oranının düşük olması önemli bir sorundur.

Nalmefen de yine bir opioid reseptör antagonisti olup Avrupa Tıp Ajansı (EMA) ve Sağlık Bakanlığı'ndan kullanım ruhsatı almıştır. Her gün değil sadece riskli günlerde kullanımı önerilmektedir. İçilen içki miktarını, ağır içmeyi, gama glutamil transferaz ve alanin aminotransferaz değerlerini anlamlı derece azalttığı gösterilmiştir (119).

Akamprosats (kalsiyum asetilhomotaurinat) bir aminoasit türevi ve GABA agonistidir. Yapısı bakımından GABA'ya benzeyen akamprosats etkisini GABA ve glutamat reseptörleri üzerinden gösterir. Akamprosats GABAerjik etkinliği artırmakta, kalsiyum kanallarını etkileyerek kalsiyum iyon geçişini azaltmakta ve glutamatın NMDA reseptörleri üzerindeki etkisini düşürmektedir. Bu yolla nöronal uyarılabilirliği azaltmaktadır. Alkol kesilirken akamprosats glutamaterjik dizgedeki bozukluğu normalleştirir ve böylece içmeme döneminin uzamasını sağlar. Özellikle alkol kesilme döneminde alkol arama davranışını azalttığı gösterilmiştir. Çok sayıda yapılan çalışmalarda 1332-1998 mg/gün dozlarda akamprosatsın uzun süre kullanımı ile içme isteğinde ve nükslerde belirgin azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek dozlarda daha etkili olduğu, hafif düzeyde gastrointestinal sistem yakınmaları dışında ciddi yan etkisinin olmadığı, uzun süreli kullanım için güvenli bir ilaç olduğu bildirilmiştir (87).

Akamprosatin aşermeyi azalttığı ve uzun süreli izlem çalışmalarında içmeme oranının plaseboya göre yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla içmeme oranları akamprosatta %18-61, plaseboda %4-45). Tek başına naltrekson, tek başına akamprosata, naltrekson/akamprosata kombine tedavisi ve plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada kombine tedavi plasebo ve tek başına akamprosata göre daha etkin bulunmuştur (120). Yine akamprosatin disülfiramla kombine kullanımının da klinik etkiyi artırdığı bildirilmiştir (121).

Serotonerjik ilaçlar bağımlılıkta iki amaçla kullanılır. İlk amaç alkol tüketimini azaltmak, içmeme süresini uzatmak, ikinci amaç ise AKB'na eşlik edebilen anksiyete ve depresyon bulgularını hafifletmektir. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) fluoksetin ve sitaloqram ve 5-HT₃ antagonisti olan ondansetron bu amaçla üzerinde en çok araştırma yapılan ilaçlardır (122,123). Fluoksetin ve sitaloqramın alkol tüketimini azaltmada etkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi etkisiz olduğunu bulan çalışmalar da vardır. SSRI'ların ağır içici, erken başlangıçlı ve aile öyküsü olan AKB'da yararsız olduğu hatta içme davranışını artırdığı bazı çalışmalar öne sürmüştür. Mesela sertraline yanıtın, hem başlangıç yaşına hem de serotonin taşıyıcısı gen polimorfizmine bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (124). Ondansetron ise erken başlangıçlı AKB'da alkol arama davranışına iyi geldiği ve yanıtın genotipik özelliklere göre değişebildiği bulunmuştur (125).

Topiramat GABA ve glutamat reseptörleri üzerine olan etkisinden dolayı AKB tedavisinde düşünülmüştür. Çift kör, plasebo kontrollü, 12 haftalık bir izlem çalışmasında 200-300 mg/gün topiramatin tüketilen alkol miktarını azalttığı bulunmuştur (126). Topiramat tedavisinde parestezi, iştah ve kilo kaybı, bellek ve dikkat bozukluğu gibi yan etkiler görülebilmektedir. Yan etki riskini en aza indirmek için doz artırımı yavaş yapılmalı ve mümkün olan en düşük dozda tedavi sürdürülmelidir (119). Topiramat tedavisi diğer ilaçların aksine hasta alkol tüketirken başlanabilir. Bir çalışmada topiramatin aşerme ve ağır içicilerde alkol tüketim miktarını naltreksona göre daha fazla azalttığı bulunmuştur (127).

Baklofen bir GABA-B reseptör agonistidir. Alkol tedavisinde etkinliği araştırılmış ama sonuçların çelişkili olduğu görülmüştür. Sirozu veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, diğer ilaç seçenekleri problemli ise tercih edilebileceği öne

sürülmüştür. Etkinliğinin günde 30 mg/gün üstündeki dozlarda olduğu belirtilmiştir (128).

Zonisamid, pregabalin, gabapentin ve levetirasetam AKB tedavisinde denenен diğer ilaçlar olup olumlu etkileri bildirilmiştir (129–133).

AKB olan hastalarla belirli sayıda (3-10) görüşme yapılarak standart bir yaklaşım uygulanmaktadır. Okullarda ve tedavi arayışı olmayan ağır içicilere uygulandığında, içme miktarı ve sıklığının azaldığı, genel sağlık durumunun ve işlevselliğinin düzeldiği görülmüştür (134). Ancak kısa müdahalelerin etkililiğın yeniden gözden geçirildiğı bir çalışmada ise bu uygulamadaki çıktıların çelişkili olduğu tartışılmıştır (135). Kısa girişimin temel basamakları; değerlendirme, geri bildirim verme, hastanın tedavi/değişim isteğini belirleme, tedavi hedeflerini belirleme ve bir izlem planı yapma olarak tanımlanmıştır.

Sağaltım isteğini artırıcı yaklaşım, AKB'da kullanılan sistematik bir yaklaşımdır. Girişimin amacı sorunlu içicilerde içme davranışını değiştirmektir. Ayaktan takip edilen hastalarda uygulanabilir. Yoğun ve daha uzun süreli tedavilerle kıyaslandığında daha kısa zaman ayırarak yapılan girişimlerin de AKB'da etkili ve faydalı olduğu gösterilmiştir. Kısa girişimlerde davranış değişikliğine neden olduğu gösterilen 6 yaklaşım bildirilmiştir. Bunlar; danışmanlık/bilgi verme, empatik yaklaşım, sorumluluğı paylaşma, tavsiyelerde bulunma, el altındaki tedavi seçeneklerini sunma ve kendine güveni desteklemedir (136).

Bilişsel davranışçı yöntemlerle stres yönetimi ve dürtü kontrol becerilerinin geliştirilmesi, yeniden içmeye başlamayı önlemede oldukça etkili olmaktadır. Kişinin kendi kendini izlemesi, hedef belirleme, ödül belirleme, içme isteğini artıran koşulların yani risk etkenlerinin ve koruyucu etkenlerin saptanması, baş etme becerilerinin belirlenmesi ve artırılması bu yaklaşımın ana ilkelerini oluşturmaktadır (87). Kontrollü çalışmalarda yalnızca riskli durumlardan kaçınmayı sağlayan yaklaşımlardan çok, kendine güvenin ve baş etme / sorun çözme becerilerinin desteklendiğı yaklaşımların daha etkili olduğu gösterilmiştir (137). Kişiler arası ilişki kurma ve sürdürme, girişken olma ve reddetme becerilerine odaklanan sosyal beceri eğitiminin de bu hasta grubunda etkili olduğu gösterilmiştir. Tek başına davranışçı yöntemler

kullanıldığında; ödülendirme yöntemleri etkili bulunurken, cezalar ya da tiksindirme yöntemleri etkisiz bulunmuştur.

Adsız Alkolikler (AA) 1935 yılında kurulan, dünyanın birçok ülkesinde ve ülkemizde de etkinliklerini sürdüren alkolizmle savaşılan bir kuruluştur. Alkol bağımlılarının birbiriyle dayanışmasını, alkolsüz yaşayabilmeleri için birbirlerini desteklemeyi amaçlayan grup toplantıları, konferanslar ve yayınlar yapmaktadır. AA günün her saatinde alkol bağımlılarına yardım etmeye, gerektiğinde acil durumlarda hastaneye götürmeye, maddi ve manevi destek olmaya hazır bir gönüllü kuruluştur. AA etkinliklerine katılan ve katılmayı sürdüren bağımlılarda alkolden uzak durma başarısı diğer bütün yöntemlerden daha yüksektir (87).

Aile desteği bağımlılıkla baş etmede etkili bir yaklaşımdır. Aile üyeleri hastayı alkol nedenli problemlere karşı korumayı öğrenmelidir aksi takdirde hasta içmeyi durdurmak için gerekli motivasyonu ve enerjiyi bulamaz. Aile hastayı alkolizmden kurtulan bireylerle görüşmeye veya AA gibi kuruluşlara gitmeye teşvik etmelidir. Al-Anon gibi hem alkolik bireylere hem de ailelerine hitap eden gruplarla tanışmaya çalışmak da etkili olacaktır. Bu tür gruplar aile ve hastaya korkuları, endişeleri ve suçluluk hissi gibi konularda yalnız olmadıklarını göstermek açısından önemlidir. Gruplar alkolik kişi yardım arayışını reddetse bile ailelere yeni bir hayat kurma konusunda çok faydalı olabilir (17).

Koruyucu önlemler diğer tıbbi hastalıklarda olduğu gibi alkol bağımlılığında da daha ucuz ve ağırlık verilmesi gereken bir yaklaşımdır. Koruyucu önlemlerin başında alkole ulaşmayı kısıtlamak gelir. Alkol üretim ve satışını, satış günlerini, saatlerini, satış yerlerini kısıtlamak; alım satım fiyatlarını, satılacak kişileri denetlemek gibi önlemler bu kapsamda yer alabilir. Bunların etki büyüklüğü ülkeden ülkeye değişse de etkili olduğu kesindir. Mesela, İsveç'te cumartesi, pazar günleri satış yasağının olması o günlerde olan trafik kazalarını belirgin derecede azaltmıştır. İçki fiyatlarının artırılması, satıcının kar oranının düşük tutulması tüketimi azaltmak için başvurulabilecek diğer yöntemlerdendir. 1973 yılında biranın alkolsüz bir içki olduğunu kabul eden bir yasayla bira üretimi ve satışı hızla artmıştır. 1984 yılında yasanın kaldırılmasıyla üretim ve tüketim düşmüştür. Evlerde alkolün her an tüketilmeye hazır şekilde bulundurulması da tüketimi artırmaktadır (87)

Bir diğerkoruyucu önlem ise alkol içme isteğini azaltmaktır. Alkolün sağlığı etkilerini topluma iletmeli, alkol almaya teşvik eden toplumsal değerler ve koşullar değiştirilmeli, alkole karşı çıkan değer ve inançlar pekiştirilmelidir. Alkol kullanımını artıracak yaşam koşulları ve toplumsal değerler düzeltilmeli; çalışma, ekonomik ve sosyal stresler ve kültür değişikliğine bağlı etkenler azaltılmalıdır. Risk grupları belirlenmeli ve koruyu ilkeler bu gruplara daha yoğun yöneltilmelidir. Kamu iletişim ve etkileme araçlarında (TV, radyo, basın, sosyal medya vb.) alkol reklamları önlenmeli; alkolizme karşı eğitici programlar sunulmalıdır. Alkole özendiren görsel ve işitsel programlar (reklam, film, dizi vb) denetlenmelidir (87).

1.3. Beyin Ödül Sistemi ve Nöroanatomisi

1.3.1. Beyin Ödül Sistemi

Beyin ödül sistemi, ödülle veya pekiştirici uyaranlarla aktiflenen bir grup yapı olarak ifade edilebilir. 1950’lerde James Olds ve Peter Milner sıçanların bir manivelaya basarak kafalarına bağlı elektrotlar yoluyla beyinlerine hafif düzeyde uyarı verebilecekleri bir düzenek kurmuşlar. Çalışma esnasında sıçanların belirli bazı beyin bölgelerini uyarmak için tekrar tekrar manivelaya bastıklarını farketmişler. Korpus Kallosumun (CC) ön ucunun hemen altında bulunan ve septal alan olarak bilinen bölgenin en hassas bölge olduğunu keşfetmişler. Deney esnasında sıçanlardan birinin bu alanı uyarmak için 12 saat içinde 7500 defa manivelaya bastığını farketmişler. Olds ve Milner’in bu deneyi beynin ödülle ilgili bazı bölgelerinin varlığını ortaya koyması açısından önemlidir. Çünkü fareler bu beyin bölgelerini uyarmak için tekrar tekrar manivelaya basıyorsa, bu onların haz aldıklarını gösterirdi (138). Daha sonra bu bölgeyi daha detaylı haritalamak amacıyla birçok kapsamlı çalışma yapıldı ve en hassas alanlardan bazılarının medial ön beyin demeti boyunca yer aldığı keşfedildi. Medial ön beyin demeti, ventral tegmental alan (VTA) ile lateral hipotalamus arasında uzanan ve yol boyunca birçok başka bağlantı da yapan geniş bir sinir lifi topluluğudur. Medial ön beyin demetinin bazı bölgelerinin o kadar hassas olduğu saptanmış ki, fareler yiyecek veya seks yerine uyarı almayı seçmişlerdir (139).

Beyindeki bu bölgelerin keşfi araştırmacıları nöral substratları aramaya teşvik etti. Nihayetinde, bu tür ödüllendirici beyin stimülasyonu sırasında dopamin nöronlarının aktive olduğu özellikle de VTA-ventral striatum (VS) dopamin sisteminin daha kritik rol oynadığı saptandı (140,141). Örneğin, medial ön beyin demetindeki kendi kendini uyarmanın, dopamin reseptörü antagonistlerinin VS'ye mikro enjeksiyonları ile azaldığı, VS'ye amfetamin enjeksiyonları ile de arttığı bulunmuştur (142,143).

Beyinde yapılan lezyon çalışmalarında kendi kendine uyarılma için tek bir beyin bölgesinin kritik rol oynamadığı bulunmuş. Örneğin, lateral hipotalamik medial ön beyin demetindeki kendi kendine stimülasyonun, dopaminerjik çıkan liflerin çoğunu koparan, stimülasyon bölgesinin hemen önünde veya arkasında geniş bıçak kesikleri gibi lezyonlar tarafından ortadan kaldırılmadığı görülmüştür (144). Bu bulgu lateral hipotalamik medial ön beyin demetindeki uyarılmanın eş zamanlı olarak ödülle ilgili diğer yolları da uyardığı şeklinde yorumlanmıştır.

Beyin stimülasyon çalışmalarının birçok açıdan faydası olsa da kısıtlılıkları da çoktu. Mesela; self-stimülasyon için rutin olarak kullanılan elektriksel uyarı parametreleri, büyük olasılıkla hücre gövdelerinden ziyade aksonları ve miyelinsiz aksonlardan ziyade miyelinlileri uyarıyordu. Beyin stimülasyon ödülünün bu özelliği, stimülasyonun tam olarak neyi aktive ettiğini tanımlamayı zorlaştırıyordu. Bu yüzden araştırmacılar intrakranial ilaç uygulama yöntemlerine başvurmaya başladılar. Bu yöntemle araştırmacılar nöronların geçiş etkilerine takılmadan uygun beyin bölgelerinde ve hatta alt bölgelerinde ödül sistemine aracılık eden reseptörleri tanımlama avantajını elde ettiler (145). Bu yöntemle ödül sistemine sadece uyarılma ile katkıda bulunan bölgeler değil inhibisyon yoluyla etkili olan bölgeler de tespit edilebilirdi.

İntrakranial ilaç uygulama çalışmalarında GABA reseptör agonist ve antagonisti, kolinerjik ilaçlar, opiatlar, kanabinoidler, alkol ve benzeri maddeler, serotonin 3 reseptör agonistleri gibi birçok ilaç çalışılmıştır. Örneğin ön VTA'na uygulanan GABA reseptör antagonisti veya arka VTA'na uygulanan GABA reseptör agonistinin ödüllendirici olduğu ve sıçanlarda hareketi kolaylaştırdığı görülmüş (146). Nükleus akkumbens ile yapılan çalışmalarda sıçanların dopaminerjik ilaçları

çekirdeğin merkezine değil kabuğuna uyguladığı görülmüştür (147). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sıçanların kokain ve amfetamini olfaktor tüberküle enjekte ettikleri ve bu ödüllendirici davranışın dopamin reseptör antagonisti verilmesiyle azaldığı bulunmuştur (148).

Medial ventral striatum dopaminerjik nöronlarının çoğunu posterior VTA'dan alırken lateral ventral striatum ise çoğunlukla anterolateral VTA'dan alır. Dopamin nöronlarının yerleşimine yakından bakıldığında; medial VS'a projekte olanların lateral VS'a projekte olanlara göre daha çok posteriomedial VTA'da olduğu gösterilmiş. Posterior VTA'a ilaç enjekte edildiğinde daha yoğun dopaminerjik yanıtın ve hatta ödül davranışının sebebi bu şekilde açıklanabilir. Tam tersi anterior VTA'a da ilaç enjekte edildiğinde neden dopaminerjik yanıtın daha az olduğu böylece anlaşılabilir (149).

Intrakranial ilaç enjeksiyonu çalışmaları sıçanların medial prefrontal kortekse (PFC) de ilaç enjekte ettiklerini ortaya koymuşlar ki burası da VTA'nın projekte olduğu bir başka alandır (150). Mezokortikolimbik dopamin sistemi dışında başka beyin bölgelerinin de ödülle ilişkisi son çalışmalarda ortaya konmuştur.

Supramamiller nükleus (SUM), posterior hipotalamik alanda VTA'nın hemen önünde ve mamiller cismin hemen arkasında yer alır. SUM ilk defa sıçanların self-stimülasyon deneylerinde SUM'a yakın bölgeleri uyarmasıyla ödül sisteminde düşünüldü. 1970-80'lerden sonra VTA'dan projekte olan dopaminerjik nöronların ödül sisteminde kritik olduğu ortaya konulunca SUM bir kenara bırakıldı. Yakın zamana kadar, SUM'un fonksiyonu ile ilgili çalışmalar büyük ölçüde hipokampal teta ritmindeki rolüyle sınırlıydı. Ancak daha sonra bir çalışmada SUM'un GABA reseptör antagonistlerinin ödüllendirici etkilerine aracılık ettiği bulundu. Bu çalışmada sıçanların anterior VTA'a göre SUM'a daha az yoğunlukta ve daha az oranda pikrotoksin enjekte ettikleri bulunmuş. Bu yüzden, anterior VTA'ya uygulanan GABA-A reseptör antagonistlerinin ödüllendirici etkilerinin, ilaçların SUM'a difüzyonu ile açıklanabileceği belirtilmiştir (151).

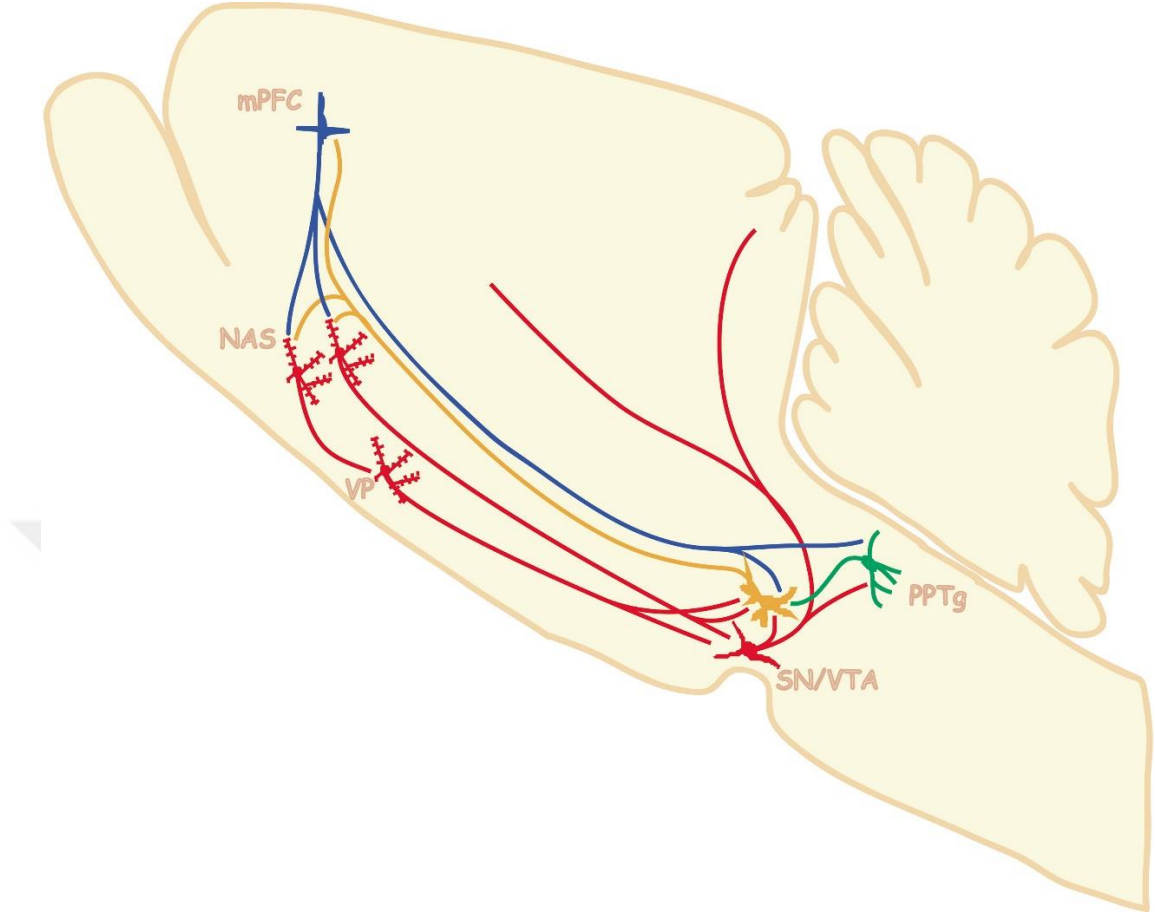
Supramamiller nöronların VTA-VS dopamin sistemi ile karşılıklı etkileşim içinde oldukları görülmektedir. SUM içine AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit) uygulanmasının ödüllendirmeyi ve aynı zamanda medial

VS'de hücre dışı dopamin konsantrasyonunu artırdığı bulunmuş. Ayrıca sistemik dopamin reseptör antagonisti verilmesi SUM'a AMPA ve pikrotoksin uygulama davranışını azaltmıştır. Bu bulgular, supramamiller nöronların uyarılmasının daha sonrasında VTA-VS dopamin sistemini aktive ettiğini göstermektedir (152). Tersine VTA'ı stimüle eden girişimlerin SUM'u aktive ettiğini gösteren çalışmalar da vardır. Posterior VTA'ya enjekte edilen karbakolun SUM'da transkripsiyon faktörü c-Fos'u korele bir şekilde artırdığı bulunmuş (153). Bu bulgular da SUM ile VTA-VS sisteminin etkileşim içinde olduğunu ifade eden çalışmalarla tutarlılık göstermektedir.

İntrakranial kendi kendine ilaç uygulama çalışmaları, orta beyin rafe nöronlarının uyarılmasından ziyade engellenmesinin ödüllendirici olduğunu göstermektedir. 5-HT1A reseptör agonisti 8-OH-DPAT'nin median ve dorsal rafe nöronlarına mikro enjeksiyonları, koşullu yer tercihinin indükler ve lateral hipotalamik self-stimülasyonu kolaylaştırır (154). GABAerjik reseptör agonisti, AMPA ve NMDA reseptör antagonisti ve birkaç ilaçla daha yapılan çalışmalar da orta beyin rafe nöronlarının inhibisyonunun ödüllendirici etkisini pekiştirmiştir.

Son zamanlarda, rostromedial tegmental çekirdek (RMTg) veya VTA'nın kuyruğu olarak adlandırılan yeni bir nükleus tanımlandı. RMTg, VTA'nın hemen arkasında bulunur; VTA'nın arka ucu, RMTg'nin ön kısmı ile üst üste biner. Başlıca projeksiyonları VTA ve substantia nigradaki dopaminerjik nöronları hedef alan ağırlıklı olarak GABAerjik nöronlardır. Lateral habenula ve RMTg, VTA'daki dopaminerjik nöronlara inhibe edici girdiler sağlar.

Ödüllendirmeye ilişkili diğer beyin bölgeleri septum, lateral hipotalamus ve periaqueduktal gri maddedir. Beyin ödül sistemi ve aralarındaki bağlantılar Şekil 2'de gösterilmiştir (155).



Şekil 2. Beyin ödül sistemi (mPFC: medial Prefrontal Korteks, NAS: Nükleus Akkumbens, VP: Ventral Pallidum, SN/VTA: Substantia Nigra/ Ventral Tegmental Alan, PPTg: Pedunculo-Pontine Tegmental Nükleus)

Beyin ödül sistemi ile ilgili onlarca anatomik yapı ve sistem ilişkilendirilse de mezolimbik dopamin yolağı en net şekilde ispat edilmiş ve altın standart olarak kabul edilen bir sistemdir. Nükleus akkumbensteki dopamin NAc'nın çıkış nöronlarını inhibe eder. VTA'daki reseptörlere normalde kolinerjik girdi (Şekil 3'te yeşil renkli lifler), pedunculo-pontin tegmental çekirdekten (PPTg) ve latero-dorsal pontin tegmental çekirdekten gelir ki bu çekirdekler birkaç bazal ön beyin yapısına projekte olan ağlar da yapar. Mesela; lateral hipotalamusun elektriksel stimülasyonunun ödüllendirici olması PPTg'e projekte olan ağların burayı aktifleştirmesiyle açıklanabilir. Figür 3'te mPFC'e projekte olan glutamaterjik lifler mavi ile gösterilmiştir. mPFC ve mezolimbik dopamin girdisi alan diğer kortikal alanlardan (amigdala, hipokampus) gelen projeksiyonlar da NAc'a gelir. Amigdala ayrıca

substantia nigra ve ventral tegmental alana (SN/VTA) da projekte olur. Örneğin; fensiklidin ödüllendiricidir çünkü NAc ve mPFC'deki NMDA tipi glutamat reseptörlerini bloke eder. NAc'da NMDA reseptörlerinin blokajı, GABAerjik çıkıcı nöronlara gelen uyarıcı girdiyi azaltır. mPFC'nin elektriksel uyarımı, VTA'da glutamat salınımına ve NAc'da dopamin salınımına neden olduğu için ödüllendiricidir. NAc'dan biri ventral palliduma diğeri SN/VTA'ya projekte olan iki alt tipte GABAerjik projeksiyon nöronu çıkar. SN'ye olan GABAerjik projeksiyonun çoğu tekrar GABAerjik nöronlarda sinaps yapar; bunlar da sırasıyla pedunculo-pontin tegmental çekirdeğe, üst kollikulusun derin katmanlarına ve dorsomedial talamusa projekte olur. Şekil 3'te GABAerjik projeksiyonlar kırmızı ile gösterilmiştir (156).

1.3.2. Beyaz Cevher

İsmi beyaz renkte olan miyelinden alır. Yetişkin beyninin yaklaşık yarısını oluşturan beyaz cevher, gri cevherleri birbirine bağlayan miyelinli liflerden oluşur. Beyin hemisferlerinde 3 alttip beyaz cevher tanımlanmıştır; projeksiyon lifleri, assosiasyon lifleri ve komissüral lifler.

Projeksiyon lifleri, uyarıları kortekse ileten afferent lifler ve impulsları ondan uzağa ileten efferent liflerden oluşur. Serebral kortekse projekte olan ve buradan çıkan projeksiyon lifleri, geniş bir radyal dağılıma sahip korona radiata olarak bilinen yapıyı oluşturur. Projeksiyon lifleri yarım kürenin daha derinlerinde, medialde talamus ve kaudat nükleus ve lateralde lentiform nükleus arasında uzanan internal kapsül adı verilen yoğun bir tabaka oluştururlar (157).

Assosiasyon lifleri kısa ve uzun olarak iki alttipde incelenebilir. Kısa lifler bitişik serebral sulkusların altında kavis yaparak korteksin yakın bölgelerini birbirine bağlar (U lifleri). Uzun lifler ise beyaz cevher boyunca bulunup uzak beyin korteksi yapılarını birbirine bağlar. Süperior longitudinal fasikül frontal ve oksipital loblar arasında uzanır ve bu liflerin bir kısmından oluşan arkuat fasikül dil fonksiyonlarında önemli rol oynar. İnferior longitudinal fasikül oksipital ve temporal loblar arasında uzanıp görsel tanıma fonksiyonunda önemlidir. Unsinat fasikül frontal lobun ön ve alt kısımlarını temporal girus ile birleştirir ve davranışların düzenlenmesinde rol alır.

Singulum, cingulate gyrus içinde yer alır ve korpus kallozumun etrafında dönerek frontal ve parietal lobları parahipokampal ve bitişik temporal girislara bağlar (157).

Başlıca interhemisferik komissür lifleri korpus kallozum, ön komissür ve hipokampal komissürdür. Korpus kallozum iki serebral hemisfer arasında uzanır ve temporal alanlar dışındaki tüm neokorteks bölgelerini birbirine bağlar. Ön komissür, forniksin ön kolonunun önünde enine uzanır; alt ve orta temporal girisleri ve iki tarafın koku alanlarını birbirine bağlar. Hipokampal komissür, her iki taraftaki forniksin arka kolonlarını birbirine bağlayan enine liflerden oluşur (157).

1.3.3. Gri Cevher

Gri cevher nöron hücre gövdesi, dentritler ve miyelinsiz aksonlar gibi nöronal yapılardan oluşur. Beyin, beyin sapı, beyincik ve spinal kord boyunca bulunur. Gri cevher beyin ve beyinciğin en dış katmanında bulunmasının yanı sıra daha derinde talamus, hipotalamus, globus pallidus, putamen ve nükleuslar gibi yapılarda da bulunur.

1.3.4. Anterior Singulat Korteks

Singulat korteksin frontal kısmı olup korpus kallozumun ön kısmını bir yaka gibi çevreler. Bilişsel ve emosyonel fonksiyonları açısından anatomik olarak dorsal ve ventral şeklinde iki parçaya bölünmüştür. ACC'nin dorsal kısmı prefrontal korteks, parietal korteks, motor sistem ve frontal göz alanları ile bağlantılıdır. Bu bağlantıları sayesinde gelen verileri işleyerek beyin diğer bölgelerine uygun kontrol mekanizmasını yöneten bir merkez gibidir. ACC'nin ventral kısmı ise amigdala, nükleus akkumbens, hipotalamus, hipokampus ve anterior insula gibi yapılarla ilişkili olup emosyonel ve motivasyonel bilgilerin değerlendirilmesinde rol alır. ACC özellikle öğrenme ve problem çözmenin erken dönemleri gibi çaba gerektiren görevlerde etkindir (158).

Hücresel düzeyde ACC'ye bakıldığında; iş hücreleri veya von Economo nöronları olarak adlandırılan özelleşmiş nöronların burada yoğun bulunması önemlidir. Bu hücreler özellikle zor problemleri çözme ve ACC patolojilerinden sorumlu olabilmeleri bakımından önemlidir (159).

Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada hata tespit etme, görevleri öngörme, dikkat, motivasyon ve duygusal tepkilerin modülasyonu gibi işlevler ACC'ye atfedilmiştir. Dorsal ACC'nin ödüle dayalı karar verme ve öğrenmede kilit rol oynadığı düşünülmektedir (160,161).

1.3.5. Orbitofrontal Korteks

Orbitaların hemen üstünde bulunan bir prefrontal korteks alanıdır. Duygu ve hafıza ile ilgili limbik sistem yapılarının yanı sıra duysal alanlarla da kapsamlı bağlantıları vardır. OFC bağlantıları rostral ve kaudal ekseninde farklılıklar gösterir. Kaudal OFC, özellikle piriform korteksten doğrudan girdi alan, duysal bölgelerle daha yoğun bir şekilde bağlantılıdır. Kaudal OFC aynı zamanda amigdala ile en çok bağlantılı olan kısımdır. Rostral OFC daha az olarak doğrudan duysal projeksiyon alır ve amigdala ile daha az bağlantılıdır, ancak lateral prefrontal korteks ve parahipokampus ile daha sıkı ilişki içindedir. Birincil olfaktör korteks, tat alma korteksi, ikincil somatosensoriyel korteks, üst ve alt temporal girus, medial dorsal nükleus, insular korteks, entorhinal korteks, peririnal korteks, hipotalamus ve amigdala OFC'nin aferent projeksiyon kaynaklarını oluşturur. Entorhinal korteks, peririnal korteks, amigdala, hipotalamus, medial temporal lobun bölümleri, nükleus akkumbens, kaudat çekirdek, ventral putamen, periaqueduktal gri ve ventral tegmental alan ise OFC'nin projekte olduğu eferentlerinin hedefleridir (162)(163)(164).

Genel olarak prefrontal korteks ve frontal loblar; akılcı düşünme, akıl yürütme ve hatta kişilik ifadesinde olmazsa olmaz bölgeler olarak görülür. Bu yüzden OFC üzerine yapılan çalışmaların çoğu da bu minvalde olmuştur. Dürtü kontrolü ve yanıt inhibisyonu OFC ile ilişkilendirilmiştir (165).

1.3.6. Talamus

Talamus, diensefalonun dorsalinde bulunan, diensefalonun kütlelerinin çoğunu oluşturan büyük, simetrik bir yapıdır. Talamusun medial yüzeyi, üçüncü ventrikülün yan duvarının üst kısmını oluşturur ve karşı talamusun karşılık gelen yüzeyine intertalamik bant denilen düz gri bir bant ile bağlanır. Talamusun filogenetik olarak en yeni kısmı olan lateral talamus; lateral çekirdekleri, pulvinar, medial ve lateral

genikülat çekirdekleri barındırır. Talamus, çoğu serebral korteks ile karşılıklı bağlantıları olan çok sayıda çekirdekten oluşur. Talamus, internal medüller lamina tarafından üç ana çekirdek bölgesine (anterior, medial ve lateral) ayrılır (157).

Talamusun mamiller cisimleri ve forniksi içeren mammillotalamik yol aracılığıyla hipokampusla birçok bağlantısı vardır. Talamus, talamokortikal lifler yoluyla da serebral kortekse bağlanır. Spinotalamik yol; ağrı, sıcaklık, kaşıntı ve kaba dokunma ile ilgili bilgileri talamusa ileten omurilikten çıkan duyuşsal bir yoldur (157).

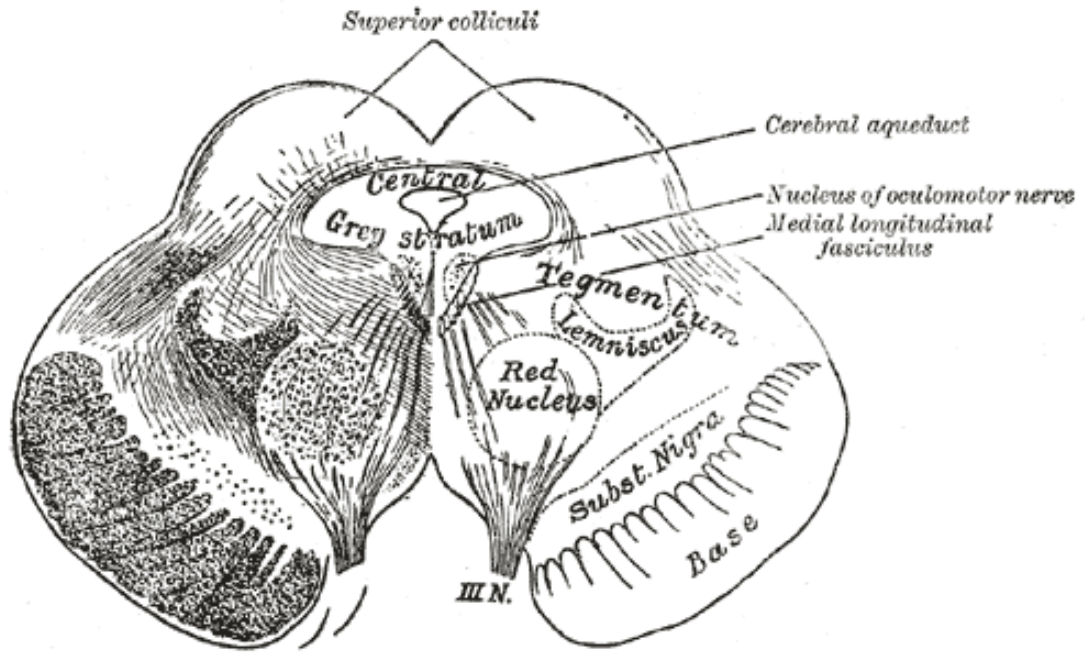
1.3.7. Hipotalamus

Hipotalamus, talamusun altında bulunan diensefalonun ventral kısmını oluşturan parçadır. Anatomik olarak içinde birçok nükleusu barındıran 3 parçaya ayrılır; supraoptik (üst), tuberal (orta) ve mamiller (arka). Hipotalamus merkezi sinir sisteminin birçok yapısıyla özellikle de beyin sapı yapıları ve retiküler formasyonla yoğun bağlantılar kurar. Kendisi de limbik sistemin bir parçası olarak amigdala ve septum gibi diğer limbik sistem elemanlarıyla bağlantılar yapar. Hipotalamus beyin sapından birçok girdi alır, bunlardan en dikkat çekici olanı soliter sistemin çekirdeği, locus coeruleus ve ventrolateral medulladır.

Hipotalamus belirli bazı metabolik süreçler ve otonomik sinir sistemi aktivitelerinin düzenlenmesinden sorumludur. Nörohormon denilen hipofizden hormon salınımı artıran veya inhibe eden hipotalamik hormonlar salgılar. Hipotalamusun vücut ısısı, açlık, ebeveynlik ve bağlanma davranışları, susuzluk yorgunluk, uyku ve sirkadiyen ritim üzerine etkileri vardır. Özellikle lateral hipotalamus kısmı yüzünden bağımlılıkta da rol aldığı düşünülmektedir (166,167).

1.3.8. Ventral Tegmental Alan

Ventral tegmental alan (VTA) orta beyinde bulunan limbik sistemin önemli bir elemanıdır. Rostralinde mamiller cisimler ve posterior hipotalamus bulunur. Lateralinde substantia nigra, kırmızı nükleus ve ventromedialinde okülomotor sinir lifleri bulunur. Pons ve arka beyin, VTA'nın kaudalinde uzanır. VTA'nın anatomik yerleşimi Şekil 3'te resmedilmiştir (168).



Şekil 3. VTA'nın anatomik yerleşimi

VTA paranigral nükleus (PN), parabrakiyal pigmentli alan (PBP), parafasciculus retroflexus alanı (PFR) ve rostromedial tegmental nükleus (RMTg) olarak adlandırılan dört benzer bölgeye ayrılır. VTA nükleusları Şekil 4'te şematik olarak gösterilmiştir. PN ve PBP dopaminerjik nöronal hücrelerden zenginken diğer iki bölgede daha az yoğunlukta bu hücreler bulunur. PFR ve RMTg, boyut olarak küçük ve hafifçe boyanan düşük yoğunluklu tirozin hidroksilaz (TH) pozitif hücre gövdeleri içerir. RMTg çoğunlukla GABAerjik hücrelerden oluşur. PN ve PBP ise esas olarak orta-büyük boyutlu TH-pozitif hücre gövdelerinden oluşur ve orta derecede boyanır (168,169).

ventral tegmental alanın kuyruk kısmı, VTA dopamin yolları için bir "ana fren" olarak işlev gören GABAerjik afferentlerle VTA'ya projekte olur. Ayrıca nükleus akkumbens, ventral pallidum, dorsal rafe çekirdeği, lateral hipotalamus, periaqueduktal gri madde, BNST ve RMTg'den de VTA'ya GABAerjik girdiler gelir (170)(171). Yine lateral habenula, RMTg GABAerjik nöronlarını uyararak VTA'daki dopaminerjik nöronlar üzerinde inhibitör bir etki gösterebilir (172). VTA'ya subpallidal afferentler de çoğunlukla GABAerjiktir ve dolayısıyla inhibitördür. VTA'ya kolinerjik girdilerin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.

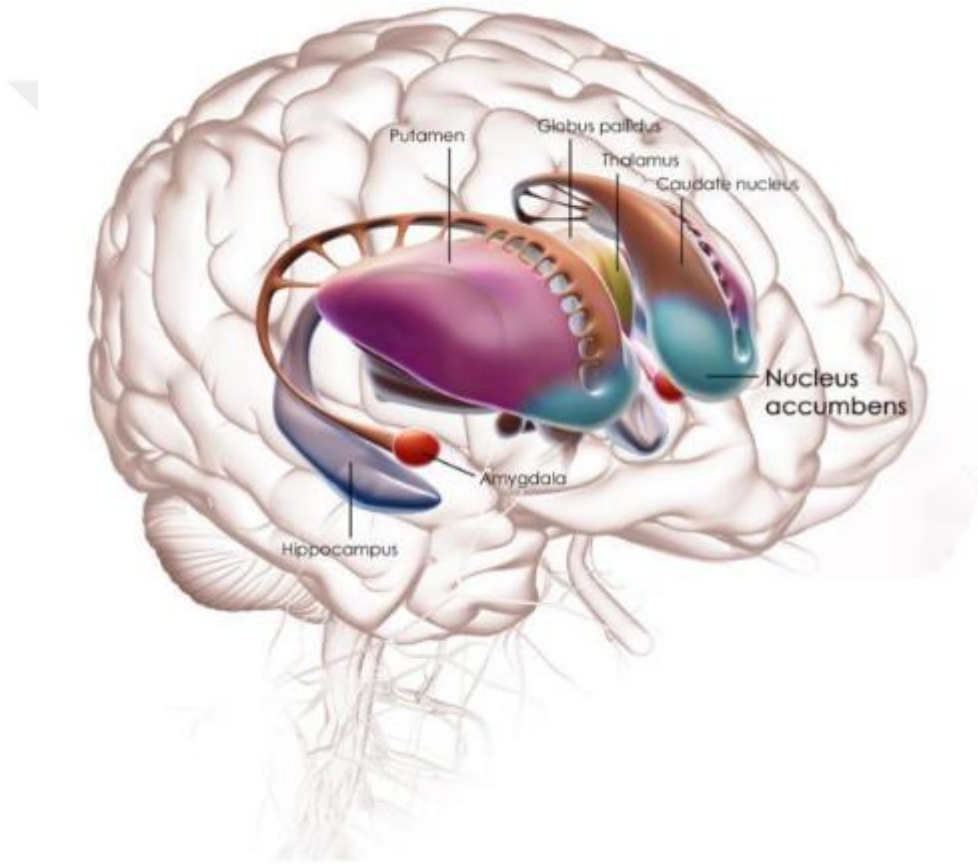
VTA'nın temelde iki ana efferent projeksiyonu vardır; prefrontal kortekse olan mezokortikal yolak ve nükleus akkumbense olan mezolimbik yolak. Ek olarak, kemirgenlerde yapılan deneylerde, glutamat ve GABA salan, VTA nöronlarından oluşan bir mesohabenular yol da tanımlanmıştır (173). VTA'nın amigdala, entorinal korteks, singulat girus, hipokampus ve olfaktör bulba da afferent projeksiyonları vardır.

1.3.9. Nükleus Akkumbens

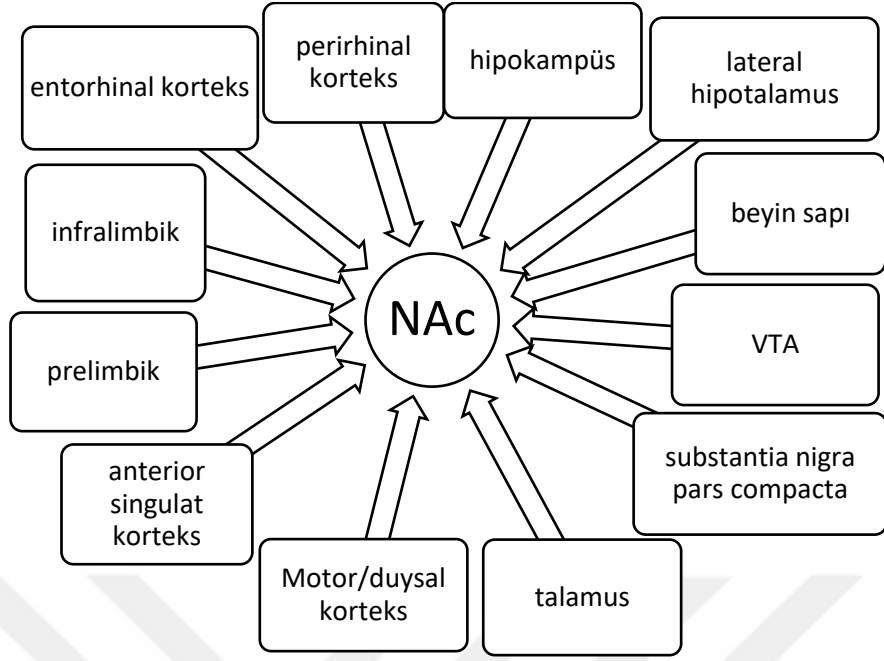
Nükleus akkumbens, bazal ön beyin adı verilen bölgede bulunur. Her serebral hemisferde bir tane vardır; kaudat ve putamen arasında yer alır. NAc, olfaktör tüberküle birlikte ventral striatum yapısını oluşturur. Ventral striatum ve dorsal striatum birlikte bazal gangliyonların ana bileşeni olan striatumu oluşturur. Bu yüzden NAc, bazal gangliyonların bir parçası olarak kabul edilir. Şekil 5'da NAc ve komşu yapıları resmedilmiştir (174).

Striatum kompleksin geri kalanından farklı olarak, NAc birbirinden farklı fonksiyonları ve özellikleri olan iki farklı yapıya ayrılabilir; merkezi bir çekirdek ve bunu çevreleyen bir kabuk. NAc'deki nöronlar çoğunlukla D1 tipi veya D2 tipi dopamin reseptörleri içeren orta dikenli nöronlardır (Medium Spiny Neurons, MSNs). Ancak bir alt grup MSNs, hem D1 tipi hem de D2 tipi reseptörleri birlikte içerir. İşte bu alt grup MSNs kabuk kısmına özgüdür. Kabuktaki nöronlar çekirdekle kıyaslandığında; daha düşük bir dendritik diken yoğunluğuna, daha az terminal segmente ve daha az dal segmentine sahip olduğu görülür (175). Kabuk nöronları, ventral pallidumun subcommissural kısmına, ventral tegmental alana, hipotalamus ve genişletilmiş amigdaladaki geniş alanlara projekte olur (176).

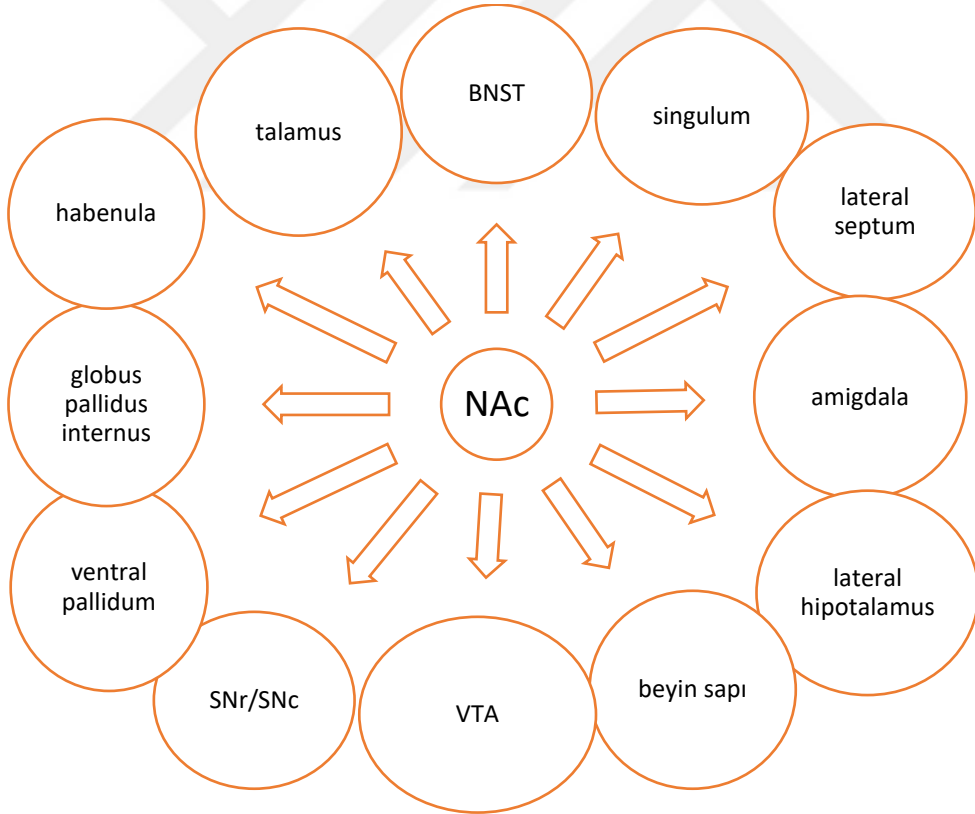
NAc'ın çekirdek kısmı çoğunlukla ya D1 ya da D2 reseptör içeren MSNs'den oluşur. D1 tipi MSNs'ler ödülle ilgili bilişsel süreçlere aracılık ederken, D2 tipi MSNs'ler isteksizlikle ilgili bilişsel süreçlere aracılık eder. Çekirdekteki nöronlar, kabuktaki nöronlarla karşılaştırıldığında daha yüksek yoğunlukta dendritik diken, dal segmentleri ve terminal segmentlerine sahiptir. Çekirdekteki nöronlar, globus pallidus ve substantia nigra gibi diğer subkortikal alanlara projekte olurlar. GABA çekirdekteki ana nörotransmitterlerden biri olup ayrıca burada bolca GABA reseptörü de bulunur (175,176).



Şekil 5. Nükleus akkumbens ve beyindeki yerleşimi



Şekil 6. NAc'nin temel afferentlerinin şematik gösterimi



Şekil 7. NAc'nin temel efferentlerinin şematik gösterimi. BNST: Stria terminalisin bed nükleusu, SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars reticulata

NAC'ın başlıca afferent ve efferentleri şekil 6 ve şekil 7'de gösterilmiştir (177).

Bir bütün olarak NAc; motivasyon, isteksizlik, ödül ve pekiştirici öğrenmenin bilişsel işlenmesinde önemli bir role sahiptir, dolayısıyla da bağımlılıkta önemli bir rolü vardır. NAc'ın çekirdek kısmı, yavaş dalga uykusunun indüksiyonunda merkezi olarak yer alır. NAc; korku, dürtüsellik ve plasebo etkisinin işlenmesinde az da olsa rol oynar. Ayrıca yeni motor programların kodlanmasında da yer alır (177).

1.3.10. Amigdala

Amigdala beynin temporal loblarında derinde ve medialde yer alan badem şeklindeki çekirdek kümesidir. Her iki hemisferde simetrik olarak bulunur. Amigdala çekirdekleri olarak tanımlanan bölgeler, farklı bağlantısal ve fonksiyonel özelliklere sahip çeşitli beyin yapılarından oluşur. Amigdala 3 kısma ayrılır; bazolateral çekirdekler, merkezi çekirdekler ve kortikal çekirdekler (Şekil 9). Bazolateral kısım amigdalanın en geniş kısmıdır. Bazolateral çekirdekler, yüksek dereceli duyu alanlar ve assosiasyon korteksi dahil olmak üzere temporal lobun korteksiyle karşılıklı olarak bağlantılıdır. Bazolateral amigdala ayrıca talamusun medial dorsal çekirdeğine, bazal çekirdeğe ve ventral striatuma projekte olur. Merkezi çekirdekler, beyin sapından, özellikle de visseral afferent röl çekirdeklerinden girdi alır. Efferent projeksiyonlarının hedefleri ise beyin sapındaki hipotalamus ve otonom çekirdekleri kapsar. Kortikal çekirdeklerin olfaktör bulbul ile karşılıklı bağlantıları ve stria terminalis yoluyla hipotalamusun ventromedial çekirdeğine giden efferent projeksiyonları vardır (178).

1.3.11. Hipokampus

Hipokampus, memeli merkezi sinir sisteminin en kapsamlı çalışılan alanlarından biridir. Bunun iki ana nedeni vardır. Birincisi, hem gözle görülebilir derecede hem de histolojik seviyelerde ayırt edici ve kolaylıkla tanımlanabilir bir yapıya sahiptir. Şekli isminden de anlaşılacağı üzere denizata benzemektedir. Hipokampusun hem nöronal hücre gövdeleri hem de bağlantı bölgeleri düzenli katmanlar halinde düzenlenmiştir. Hipokampus; dentat girus, hipokampus, subiculum, presubiculum, parasubiculum ve entorhinal korteksi içeren, tipik olarak hipokampal

formasyon olarak adlandırılan limbik sistem içindeki bir grup yapıdan biridir. Hipokampusun üzerine bu kadar çalışılmasının ikinci nedeni ise 1950lerin başında öğrenme ve hafıza ile olan ilişkisinin tanımlanmış olmasıdır (179).

Hipokampus, cornu ammonis (veya gerçek hipokampus) ve gyrus dentatus'tan (veya fasya dentata) oluşan, biri diğerinin içine sarılmış bilaminar bir yapıdır. Hipokampusun afferentleri ve efferentleri aynı yolakta birlikte seyreder. Hipokampusa giren ve çıkan iki ana yol, forniks ve entorhinal kortekstir (cingulate korteks yoluyla). Forniksin prekommissural dalı, septal çekirdeklere, preoptik çekirdeklere, ventral striatuma, orbital kortekse ve anterior singulat kortekse bağlanır. Forniksin postkommissural dalı, talamusun ön çekirdeğine ve hipotalamusun mamiller cisimlerine bağlanır. Mammillotalamik yol aynı zamanda ön talamik çekirdeğe de gittiği için, hipokampus talamusu doğrudan olduğu kadar dolaylı olarak da etkileyebilir (180).

Anterior talamik çekirdekler sırayla singulat kortekse bağlanır. Singulat korteks, parahipokampal girusun entorinal korteksine geri dönerek Papez devresi adı verilen bir döngüyü tamamlar. Papez devresi, limbik sistemin diğer birçok alanı gibi, öğrenme ve hafıza, duygu ve sosyal davranışla ilgilidir ve başlangıçta (James Papez tarafından) duygusal deneyimin anatomik alt katmanı olarak düşünülmüştür (180).

Hipokampusun entorhinal korteks (subiculum aracılığıyla) ve amigdala ile doğrudan bağlantıları vardır. Entorinal korteks, hipokampusun ana girdi kaynağıdır. Ek olarak, singulat korteks, temporal lob korteksi, amigdala, orbital korteks ve olfaktör bulbul entorinal korteks yoluyla hipokampusa girdiler gönderirler. Hipokampus, forniksin ön komissural dalı aracılığıyla Meynert'in nükleus bazalisinden girdi alır. Ayrıca hipokampus, hipotalamusun mamiller cisimlerinden forniksin postkommissural dalı yoluyla girdi alır (180).

1.3.12. İnsula

İnsular korteks, beynin lateral sulkusunun derinliklerinde bulunur. Beyin korteksinin bir parçası olmasına rağmen yüzeyden görünmeyen insula, paralimbik veya limbik entegrasyon korteksi olarak tanımlanmıştır. İnsula çoğunlukla periinsular sulkus ile çevrilidir ve merkezi insular sulkus ile ikiye bölünür (181).

Fonksiyonel bağlantı çalışmaları, insulanın en az üç farklı alt bölümde incelenebileceğini ortaya koymuştur. Dorsal anterior insula bölgesi; frontal, anterior singulat ve parietal alanlara bağlantılı olup bilişsel kontrol süreçlerinde yer alır. Ventral anterior insulanın limbik alanlarla bağlantıları vardır ve duygusal süreçlerde yer alır. Orta-arka insula alt bölümü, sensorimotor işlemlerde etkin beyin bölgeleriyle bağlantılara sahiptir. Dorsal anterior insula bölgesi bağlantı çeşitliliği açısından diğer 2 bölgeden daha zengindir bu yüzden işlevsellik çeşitliliği de daha fazladır (181).

Yerleşim yeri olarak derinde olması ve izole patolojilerinin nadir olması sebebiyle insula çok az anlaşılabilmiştir. Son yıllarda fonksiyonel nörogörüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde insulaya olan ilgi artmış ve birçok çalışma yapılmıştır. Yaklaşık 1.800 fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmasının bir meta-analizinde insan insulasında fonksiyonel olarak farklı dört bölgenin varlığı bildirilmiştir; orta arka insulada bulunan bir sensorimotor bölge, bir merkezi koku alma bölgesi, ön-ventral insulada sosyo-emosyonel bir bölge ve anterior dorsalde bilişsel bir bölge (182).

Motor fonksiyonları arasında el-göz motor hareketi, yutma, mide motilitesi ve konuşma artikülasyonunu düzenleme bulunur. Kalp atım sayısı, kan basıncı ve diğer homeostatik değişkenleri sempatik ve parasempatik sistemi etkileyerek düzenler. İnteroseptif bilgi işleme sürecinde rol alır. İğrenme, kızma, korkma gibi duygular, norm ihlalleri, empati, duygusal zeka ve orgazm ile ilgilidir. Uyuşturucu kullanıcıları aşermeyi tetikleyen çevresel ipuçlarına maruz kaldıklarında insular korteksin aktive olduğunun gösterilmesi bağımlılıkta da rol aldığının bir göstergesidir. Yine birkaç çalışmada insulası hasar gören sigara bağımlıların hasardan sonra bağımlılıklarının ortadan kalktığı bulunmuştur (181,183–185).

1.4. Alkol Kullanım Bozukluğunun Nörobiyolojisi

Preklinik çalışmalar, alkol normal kullanımından bağımlılığa geçişe kadarki süreçle ilişkili moleküler, hücresel ve davranışsal olayları değerlendirmek için çok çeşitli teknikler kullanır. Bu tekniklerden birisi insanlarda alkol bağımlılığının çeşitli yönlerini taklit edebilen hayvan çalışmalarıdır. Kronik alkol kullanımı, alkolün

motivasyonel özelliklerini etkileyen ve sonraki alkol arama davranışını yönlendiren ters adaptif değişikliklere neden olur (186).

Pekiştirme, önceki deneyimlere dayanarak bir tepkinin veya davranışın güçlendirildiği bir süreçtir. Olumlu pekiştirme, olası ödüllendirici bir uyaran veya deneyimin, bireyin belirli bir tepki gösterme olasılığını arttırdığı bir durumu tanımlar. Kişinin alkole bağlı öfori hissinin onu tekrar alkol arayışına sevk etmesi bir olumlu pekiştirme örneğidir. Olumsuz pekiştireç, bir aracı nedeniyle verilen tepkinin ortaya çıkma olasılığı arttığında, kişinin caydırıcı etkeni hafifletmesi ya da ortadan tamamen kaldırmasıdır. Örneğin; alkol almadığı için anksiyete, disfori, irritabilitesi olan kişinin bunları dindirmek için alkol arayışına girmesi olumsuz pekiştireçtir. Olumlu pekiştirme alkol kullanımının daha erken evrelerinde görülür. Ancak olumsuz pekiştirme çoğunlukla alkole komorbid durumların da artık görüldüğü geç evrelerde görülür (186).

Alkolün uzun süre yüksek dozlarda tüketimi nöronlarda ters adaptif değişikliklere neden olur. Duyarlılık, tekrarlanan maruziyetlerden sonra alkolün pekiştirici değerindeki artışı ifade eder. Tolerans ise tekrarlanan maruziyetlerin ardından alkolün pekiştirici etkinliğindeki azalmayı ifade eder. Nöroadaptasyon meydana geldiğinde, artık alkolün organizmadan uzaklaştırılması yoksunluk sendromuna yol açar (186).

Bağımlılığın teşvik edici duyarlılık teorisi, bağımlılık yapan ilaçların, olaylara ve uyaranlara teşvik edicilik atfeden genel bir nöral sistemi aktifleştirdiklerini öne sürer. Bu teoriye göre alkolün etkilerinin "beğenilmesi", alkolle ilişkili teşvik edici uyaranları "istemek" ile yakından ilişkili hale getirir. Alkole mükerreren maruz kalmanın ardından, bu istek daha da güçlenir ve patolojik aşermeye dönüşür (187).

Alkole kronik maruziyet onun fonksiyonel etkilerine, metabolik etkilerine ve pekiştirici özelliğine karşı tolerans gelişmesiyle sonuçlanır. Alkolün zevk veren etkilerine tolerans geliştiği zaman kişi aynı zevki alabilmek için öncekinden daha fazla miktarda alkol tüketmeye başlar.

Alkol, beynin ödül ve stres devrelerindeki çeşitli nörotransmitter sistemleriyle etkileşime girer. Bu etkileşimler alkolün akut pekiştirici etkilerine neden olur. Kronik

maruziyeti takiben de, duyarlılık, tolerans, geri çekilme ve bağımlılığın gelişiminin altında yatan nöronal fonksiyonda değişiklikler görülür.

Dopamin, esas olarak, VTA'dan NAc'a uzanan mezolimbik sistem adı verilen bir devrede yer alan bir nörotransmitterdir. Bu devre, organizmaların çevredeki teşvik edici değişikliklere nasıl yöneldiğini belirler. Çalışmalar, dopaminin akut alkol intoksikasyonunda teşvik edici motivasyonda bir rolü olduğunu göstermektedir. Örneğin, bir dopamin antagonisti doğrudan NAc içine enjekte edilerek alkol tüketimi engellenebilir (188). Alkol alımı ve hatta alkolün erişilebilir olduğu beklentisinin bile NAc'de dopamin salınımına neden olduğu ekstrasöronal sıvıda artan dopamin seviyeleri ölçülerek bulunmuştur (189). Bununla birlikte mezolimbik sistem hasarlarında alkolle pekiştirilmiş davranışların ortadan tamamen kalkmaması, dopaminin önemli ama tek etken olmadığını ortaya koymuştur (190). Son olarak bağımlı kişilerde alkol yoksunluğunun dopamin işlevlerinde de azalmaya neden olduğu ve dopamin işlevlerindeki bu azalmanın da yoksunluk ve relapslara neden olduğu bildirilmiştir.

Endojen opioidler, vücutta doğal olarak üretilen, morfine benzeyen ve uzun süredir opiatlar ve alkolün etkileriyle ilişkilendirilen küçük moleküllerdir. Üç çeşit endojen opioid vardır: endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler. Bu 3 tip opioid etkilerini, μ , δ ve κ diye ifade edilen üç alt tip opioid reseptörü ile etkileşime girerek gösterir. Araştırmacılar alkolün pozitif pekiştireçlerinin kısmen de olsa bu endojen opioidler yoluyla etki gösterdiklerini öne sürmüşlerdir. Bu varsayım, tüm veya spesifik bir opioid reseptörünü antagonize eden ilaçların alkol içimini azalttığını gösteren birçok çalışmayla desteklenmiştir (191). Dahası, μ -opioid reseptörünün tamamen bloke edilmesi, farelerde kendi kendine alkol uygulanmasını engellemiştir. Bir spesifik olmayan opioid reseptör antagonisti naltrekson alkolizmde kullanılır ve ağır içicilerde kısmen etkili olduğu da gösterilmiştir. Opiod sistemi alkol içme davranışını hem mezolimbik sitem üzerinden hem de mezolimbik sistemden bağımsız olarak etkiler ki bu NAc'de alkolün indüklediği hücre dışı endorfin konsantrasyonundaki artışla gösterilmiştir (192). Opioid reseptör antagonistleri, VTA, NAc ve amigdalanın merkezi çekirdeğindeki bölgelere etki ederek alkolün ödüllendirici etkilerine müdahale eder (193).

GABA beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. Etkilerini GABA-A ve GABA-B reseptörleri üzerinden gösterir. Alkol iki mekanizma yoluyla beyinde GABA etkinliğini artırır. Ya GABA salan nöronu etkileyerek (presinaptik) GABA salınımını artırır. Ya da GABA'nın hedef nöronuna (postsinaptik) etki ederek GABA'nın aktivitesini kolaylaştırır. Alkol içimi GABA-A reseptörlerine müdahale eden (GABA-A reseptör antagonistleri) maddelerle baskılanır. Aynı zamanda NAc, ventral pallidum, amigdala ve BNST'de GABA-B reseptörlerine etki eden (GABA-B reseptör agonistleri) maddelerle de alkol alımı baskılanır (194). Amigdalanın merkezi çekirdeği (duygusal durumların düzenlenmesinde önemli bir beyin bölgesi), GABAerjik bileşikler tarafından alkol alımının baskılanmasına özellikle duyarlıdır. Genişletilmiş amigdalada bulunan nöronlardan sinyal alan önemli bir bölge olan ventral palliduma, GABA-A reseptör kompleksinin spesifik bir alt birimini (mesela $\alpha 1$ alt birimini) hedef alan bileşikler enjekte edildiğinde alkol alımı baskılanır (195).

Kronik alkol tüketimi de GABA sistemlerinde değişikliklere yol açar. Örneğin, bazı beyin bölgelerinde alkol, GABA-A reseptörünün bileşenlerini kodlayan genlerin ekspresyonunu etkiler. Bunların en tutarlısı $\alpha 1$ -alt birimlerindeki azalmalar ve $\alpha 4$ -alt birimlerindeki artışlar olarak bildirilmiştir (196).

GABA-A reseptörlerinin işlevi aynı zamanda nöroaktif steroidler olarak bilinen hem beyinde hem de diğer organlarda (yani periferde) üretilen moleküller tarafından da düzenlenir. Alkol, birçok nöroaktif steroidin beyin seviyelerini yükseltir. Alkole maruz kalmanın sonrasında beyindeki nöroaktif steroidlerin bu artan aktivitesi, bunların periferik organlar tarafından üretilmesine bağlı değildir. Tüm bu bulgular ışığında nöroaktif steroidlerin, alkol bağımlılığının gelişimi sırasında değişen GABA fonksiyonunun potansiyel anahtar modülatörleri olduğu söylenebilir (197).

Glutamat, beyindeki başlıca eksitatör nörotransmitterdir; etkilerini, NMDA'nın da dahil olduğu birkaç alt tip reseptör üzerinden gösterir. Glutamat sistemleri uzun süredir alkolün akut pekiştirici etkilerinden sorumlu tutulmuştur ve organizma tarafından algılanan alkol etkileri NMDA reseptör antagonistleri ile taklit edilebilir (198). Alkol beyindeki glutamat aktivitesini inhibe eder. Örneğin, akut alkol maruziyeti, NAc ve başka birkaç yapıdan oluşan striatum adı verilen beyin bölgesindeki hücre dışı glutamat seviyelerini azaltır (199). Akut alkol uygulanması

amigdalanın merkezi çekirdeğinde glutamat aracılı sinyal iletimini de baskılar; ki bu etki kronik alkol maruziyetini takiben daha da artar (200). Alkol, büyük olasılıkla hem NMDA reseptörlerinin hem de metabotropik glutamat alt tip 5 reseptörleri (mGluR5) olarak bilinen başka bir reseptör alt tipinin fonksiyonlarını değiştirerek glutamat iletimini etkiler (201). NMDA reseptörlerinin alkolizmdeki rolü özellikle ilginçtir çünkü alkol yoksunluğu sırasında aşırı uyarılabilirliğe ve aşermeye katkıda bulunan nöral yeniden yapılanma ile karakterize bir süreç olan nöroplastisitede de rol oynarlar (202).

Glutamat sistemlerini hedef alan bileşikler alkol bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır. Örneğin, bunlardan biri olan akamprosate, NMDA ve/veya metabotropik glutamat reseptörleri üzerinde etki ederek glutamat iletimini modüle eder. Böylece akamprosate, aşırı glutamat aktivitesini azaltarak aşırı alkol tüketimini engeller. Akamprosate'nin alkol tüketimini baskılama yeteneği sadece insanlarda değil diğer türlerde de gözlemlenmiştir. Öncelikle alkol aşermesini ve alkolden uzak duran alkoliklerde alkolün olumsuz etkilerini azaltma konusundaki başarısı ortaya konduğu için insanlarda alkolizmin tedavisi için onay almıştır (203).

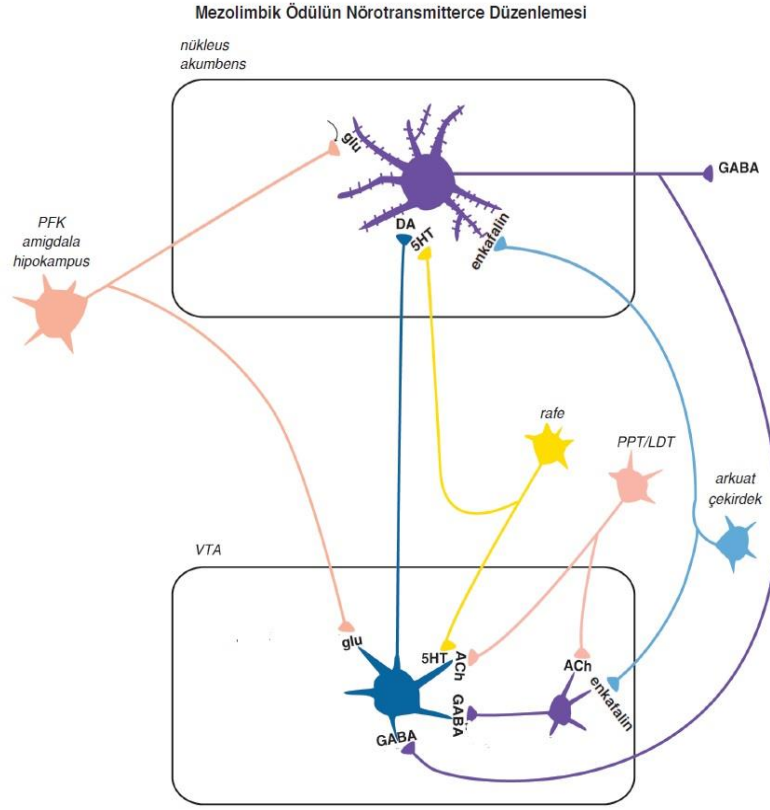
Serotonin uzun zamandır alkolizm için potansiyel farmakoterapilerin ilgi odağı olmuştur. Çünkü sıçanlarda ve insanlarda, serotonin düzeyinin düşüklüğü ile dürtüsellik ve alkol içme davranışı arasında bağlantı olduğu iyi bir şekilde saptanmıştır (204). Serotonin nöronal geri alımını inhibe ederek veya spesifik serotonin reseptör alt tiplerini bloke ederek serotonin sistemini hedefleyen farmakolojik bileşiklerin, sıçanlarda alkolle güçlendirilmiş davranışı baskıladığı gösterilmiştir (205). Ayrıca alkol yoksunluğu sırasında, sıçanların NAc'indeki serotonin salınımı baskılanır ve sıçanlar bu durumun üstesinden gelmek için kendi kendilerine alkol uygularlar (206).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, alkol bağımlılığına geçişin, yalnızca ödülle ilgili nöral devrelerin değil, aynı zamanda stres faktörlerine davranışsal tepkilere aracılık eden devrelerin de düzensizliği nedeniyle olabileceği hipotezini ortaya atmıştır. Beynin stres ve antistres sistemlerinde alkolün neden olduğu bozulma, alkol yoksunluğunun karakteristik olumsuz duygusal durumuna katkıda bulunur. Hipotalamusta üretilen ve burdan salınan kortikotropin salıcı hormon (CRH), vücudun HPA eksenini olarak adlandırılan ana stres sistemini harekete geçirir. Bununla birlikte,

ekstrahipotalamik CRH sistemlerinin aktivasyonu, hayvanlarda yüksek anksiyete benzeri durumlar üretir. Birkaç çalışma, ekstrahipotalamik CRH'nin alkol bağımlılığının gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Örneğin, alkole bağımlı sıçanlar, amigdalanın merkezi çekirdeğinde artan hücre dışı CRH içeriği göstermişlerdir (207). Dahası, doğrudan bu beyin yapısına enjekte edilen CRH antagonistleri, hem anksiyete benzeri davranışı hem de alkol bağımlılığı ile ilişkili alkol tüketimindeki artışı baskılamaktadır.

Vücudun stres tepkisini düzenlemekte görevli başka bir molekül de nöropeptid-Y (NPY)'dir. Neredeyse her yönüyle CRH'ninkinin tersi olan nöral ve davranışsal bir profili vardır. Örneğin, NPY'nin hayvanlarda güçlü kaygı azaltıcı etkileri vardır. Alkole bağımlı sıçanlar, yoksunluk sırasında amigdalanın merkezi çekirdeğinde azalmış NPY içeriği gösterirken, daha önce bahsedildiği gibi, alkole bağımlı sıçanlarda bu beyin bölgesindeki CRH seviyeleri artar (208). Ayrıca, bu beyin bölgesindeki NPY aktivitesinin uyarılması, anksiyete benzeri davranışları ve alkol tüketiminde bağımlılığa bağlı artışları bastırır (209). CRH ve NPY'nin anatomik dağılımları yüksek oranda örtüşmektedir, bu da birinin diğerinin etkileri için bir "tampon" görevi görebileceğini düşündürmektedir.

Norepinefrin, oreksin (hipokretin), vazopressin, dinorfin, nosiseptin (orfanin FQ), nöropeptid-S ve nörokinin dahil olmak üzere alkol bağımlılığının gelişiminde önemli olabilecek çok sayıda stresle ilgili sistem mevcuttur (210). Bunlar arasında en öne çıkan ve bağımlılığın farmakolojik tedavisinde yeni bir seçenek olabilecek olan nörokinin 1 ve reseptörleridir. Nörokinin 1 reseptörlerinin tam blokajının sıçanlarda alkol içimini baskıladığı gösterilmiştir. Bu deneysel çalışma temel alınarak insanlarda yapılan bir çalışmada da nörokinin 1 reseptör antagonistinin alkol alımını azalttığı ve genel iyilik halini artırdığı gösterilmiştir (211).



Şekil 8. Mezolimbik ödül sisteminin şematik gösterimi

Alkolün mezolimbik ödül sistemindeki etki düzeneği Şekil 8’de gösterilmiştir (212). Özetlemek gerekirse alkol;

- NAc ve VTA’da hücre dışı sıvıda dopamin seviyesini artırır.
- GABA sinapslarında inhibisyonu artırır.
- Glutamat sinapslarında eksitasyonu azaltır.
- Opiat reseptörleri üzerinden NAc’ta dopamin salınımının inhibisyonunu engeller.
- Serotonin seviyelerini ve işlevlerini artırır ki sonrasında alkol alımı durduğunda serotoninin azalması kişiyi tekrar alkol aramaya iter.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran ya da tedavisi düzenlenmek üzere kliniğe yatırılan, AKB tanısı konulan bireyler hasta grubu olarak alındı. Hasta grubuna sosyodemografik olarak benzer olacak şekilde polikliniğimize genel muayene için başvuran bireylerden sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Katılımcılara araştırma ile ilgili bilgiler verilerek yazılı onamları alındı. Katılımcıların psikiyatrik muayeneleri SCID-5 ışığında yapıldı. Aydınlatılmış onamı alınan tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu, Alkol Kullanım Bozukluklarını Tanıma Testi, Michigan Alkolizm Tarama Testi ve Alkol Bağımlılığı Şiddeti Ölçeği uygulandı. Fırat Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında MR görüntüleme çekimleri ve hacim ölçümleri yapıldı. MR görüntülemesinde total beyaz madde, total gri madde, ventral tegmental alan, amigdala, hipokampus ve nükleus akkumbens hacimleri ölçüldü. Çalışma giderleri için Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerine başvurulup maddi destek alındı.

2.1. Vaka Grubu

Vaka grubu DSM-5'e göre AKB tanısı olan 15 katılımcıdan oluşmaktadır. Katılımcıların AKB dışında herhangi bir psikiyatrik veya organik hastalığı bulunmamaktadır. Katılımcıların 14'ü erkek, 1'i kadındır.

2.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu; mevcut veya geçmişte herhangi bir psikiyatrik ya da organik hastalığı olmayan vaka grubuyla benzer sosyodemografik özellikleri taşıyan 17 katılımcıdan oluşmaktadır. Katılımcıların 15'i erkek, 2'si kadındır.

2.3. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri şunlardır;

- Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olması,
- Okuryazar olması,
- DSM-5' e göre AKB tanı kriterlerini karşılayabilir olması,

- Ölçekleri anlayıp cevaplayabilecek zeka düzeyinde olması,
- 18 ile 65 yaşlar arası olması,
- DSM-5'e göre AKB dışında başka bir psikiyatrik hastalık öyküsünün olmaması,
- Kardiyovasküler, nörolojik, endokrinolojik hastalıklar dahil herhangi bir sistemik veya organik hastalığının olmaması.

2.4. Hastaların Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Hastaların araştırmadan dışlanma kriterleri şunlardır;

- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olması,
- Ölçekleri anlayıp cevap verecek entelektüel düzeyde olmaması,
- Yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamış olması,
- Okuryazar olmaması,
- MR görüntüleme için kontrendike bir durumunun olması,
- Beyin yapılarının fizyolojik ve anatomik özelliklerini etkileyebilecek sistemik bir hastalığının olması,
- DSM-5'e göre AKB dışında ek bir psikiyatrik hastalık geçmişinin olması,
- AKB dışında davranışsal bağımlılıklar dahil herhangi bir bağımlılığının olması.

2.5. Kontrol Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Kontrol grubuna alınacak katılımcıların araştırmaya dahil edilme kriterleri şunlardır;

- 18-65 yaşları arasında olması,
- DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik tanısının olmaması,
- Beyin yapılarının fizyolojik ve anatomik özelliklerini etkileyebilecek nörolojik, kardiyovasküler, endokrinolojik veya diğer sistemik hastalıklarının olmaması,
- Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olması,

- DSM 5'e göre alkol bağımlılığı tanı kriterlerini karşılayamaması,
- DSM-5'e göre davranışsal bağımlılıklar dahil hiçbir bağımlılık tanısının olmaması,

2.6. Kontrol Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Kontrol grubuna alınacak katılımcıların araştırmadan dışlanma kriterleri şunlardır;

- 18 yaş altı veya 65 yaş üstü olması,
- Ölçekleri anlayıp cevap verecek entelektüel düzeyde olmaması,
- Yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamış olması,
- Okuryazar olmaması,
- MR görüntüleme için kontrendike bir durumunun olması,
- Beyin yapılarının fizyolojik ve anatomik özelliklerini etkileyebilecek sistemik bir hastalığının olması,
- DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsünün olması,
- DSM-5'e göre davranışsal bağımlılıklar dahil herhangi bir bağımlılık tanısının olması,
- MR görüntüleme yapıldıktan sonra MR raporuna göre tıbben patolojik bir durumun saptanması.

2.7. Kullanılan Ölçek ve Formlar

Katılımcılara literatür taraması sonucu oluşturulmuş bir sosyodemografik ve klinik veri formu uygulandı. Ayrıca yine literatür taraması yapılarak daha önce geçerlik ve güvenirlik çalışmaları yapılmış, AKB tanısı koymak ve / veya şiddetini belirlemek amacıyla kullanılan Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT), Alkol Bağımlılığı Şiddeti Ölçeği (ABŞÖ), Alkol Kullanım Bozukluklarını Tanıma Testi (AUDIT) ölçekleri uygulandı.

2.7.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Klinik deneyim ve literatür taraması sonrasında elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek, yaşanan yer, ekonomik durum, tıbbi hastalık geçmişi gibi sosyodemografik bilgileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

2.7.2. Michigan Alkolizm Tarama Testi

Kişinin alkol kullanım sorunu yaşıyıp yaşamadığını, yaşıyorsa düzeyini belirlemek adına Gibbs tarafından geliştirilmiştir ve geliştirildiğinden bu yana bağımlılık alanında yaygın olarak kullanılan öz bildirime dayalı bir ölçek olmuştur (213). Kişinin alkol bağımlısı olup olmadığını iyi bir şekilde ayırt etme gücüne sahip bu ölçek, kişinin alkolle ilişkili kayıplarını, içme sorununu, yardım arama davranışını sorgulayan 25 sorudan oluşmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Coşkunol ve arkadaşları tarafından 1995 yılında yapılan ölçeğin, kesme noktasının 5-9 arasında alınması durumunda alkol bağımlılığı olanlarla olmayanları en iyi şekilde ayırdığı belirlenmiştir (214).

2.7.3. Alkol Bağımlılığı Şiddeti Ölçeği

Stockwell ve arkadaşları tarafından alkol bağımlılığı yaşayan kişilerin, bağımlılık derecesini belirlemek için 1983 yılında geliştirilmiş bir ölçektir (215). Ölçek 20 maddeden oluşmaktadır ve cevaplayanın ağır içiciliğinin olduğu son aylara odaklanarak kendisinin yanıtlamasına uygun olarak hazırlanmıştır. Alkol bağımlılığını, beş alt başlık altında inceleyen bu ölçekte, her alt bölüm için 4 adet soru bulunmaktadır. Her ölçek maddesi dört puanlık sıklık ölçeği üzerinden (‘neredeyse hiçbir zaman’, ‘bazen’, ‘sıklıkla’, ‘hemen hemen her zaman’ şeklinde) değerlendirilmektedir ve yanıtlar sırasıyla 0, 1, 2, 3 puan şeklinde hesaplanmaktadır. Ölçekten alınacak puanlar 0 ila 60 arasında değişim göstermektedir. 16 puan altı genellikle sadece hafif bir fiziksel bağımlılığa, 16-30 puan “orta düzeyde” alkol bağımlılığına, 31 puan ve üzeri “ciddi” alkol bağımlılığı yaşandığına işaret

etmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Akyel ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılmıştır (216).

2.7.4. Alkol Kullanım Bozukluklarını Tanıma Testi

Kişilerin alkol kullanım bozukluklarını saptamak için kullanılan 10 soruluk bir testtir. İlk üç soru tehlikeli alkol kullanımına yönelik bilgileri; 4., 5. ve 6. soru bağımlılığa dair belirtileri ve son dört soru zararlı alkol kullanımına ilişkin bilgileri tarar. Orijinali Saunders ve ark., tarafından geliştirilen ölçeğin geçerlik ve güvenirliği 2002 yılında Saatçioğlu, Evren ve Çakmak tarafından yapılan AUDIT'in toplam puanı 40 olup kesme noktası 8 puan olarak belirlenmiştir (217,218).

2.8. Uygulama

Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran ya da tedavisi düzenlenmek üzere kliniğe yatırılan katılımcılar çalışmanın amacına uygun olarak dahil edilme ve dışlanma kriterleri açısından değerlendirildi. Katılımcıların psikiyatrik profilleri SCID-5 uygulanarak belirlendi. Kriterleri karşılayan hastalara çalışmanın amacı ve prosedürleri hakkında detaylı bilgi verildi. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan katılımcılara ölçekler uygulanıp radyoloji biriminden uygun tarih ve saatte MR randevusu ayarlandı. MR gün ve saatinde hastalar yine çalışma kriterleri açısından değerlendirilip engel bir durumu yoksa çekimleri yapıldı. MR çekiminden sonra görüntüler genel tababet yönünden değerlendirilip raporlandı ve katılımcılara bu raporlar iletili.

MR çekimleri Philips marka 3 Tesla cihaz ile yapıldı. Çalışma süresi sonunda çalışmaya uygun olan MR görüntülerinin hacimsel ölçümleri radyoloji birimi tarafından yapıldı. Hacim ölçümleri AW Server 3.2 Ext 3.0 programı yardımıyla manuel olarak kesit kesit ilgili alan boyanarak yapıldı. VTA hacmi için T2 Flair sekansı kullanılırken, diğer hacim ölçümlerinde yağ baskısız T1 ağırlıklı görüntüler kullanıldı.

Görüntülemeler için 8 kanallı bir kafa bobini kullanıldı. Katılımcılardan sagittal olarak elde edilen 3D spiral hızlı spin-eko yüksek çözünürlüklü görüntüler kullanılarak yüksek çözünürlüklü yapısal T1 ağırlıklı görüntüler alındı. Beyin

görüntülemesi sırasında aksiyal, sagittal ve koronal planda 1,5 mm kalınlığında kesitler alındı. Beyin görüntülemelerini elde etmek için şu parametreler kullanıldı: eko süresi (TE) 3.8 ms, tekrar süresi (TR) 8.2 ms, uyarı sayısı 1, görüş alanı (FOV) 240x240 mm, dönüş açısı 8°, matris boyutu 512 ve çözünürlük 1x1x1 mm. Ölçümler katılımcıların kimlik bilgileri ve tanıları açısından kör olan nöroradyologlar tarafından yapıldı. Değerlendirici içi güvenilirliği saptamak için, iki taraflı olarak seçilen on denekte ölçümler yeniden yapıldı. Bu prosedürde tüm bölgeler için sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) 0.87'nin üzerinde bulundu ki bu r değeri yeterli güvenilirliği gösteriyor.

İlgili bölgelerin traselerinin izlenmesi ve sınırlarının seçimi için standart nöroanatomik atlaslar kullanıldı. Hipokampus için, superior kollikulusun talamusla tamamen bağlantılı olduğu koronal kesitte trase izleme başlatıldı ve mamiller cisimler ortaya çıkmadan bir kesit önce tamamlandı. Korona radiata ve ambient cistern üst sınır olarak alındı. Alt sınır beyaz madde olarak seçildi. Son olarak lateral sınır, lateral ventrikülün alt boynuzu alındı. Amigdala için, mamiller cisim görülebildiğinde trase izleme başlatıldı. Üst ve yan sınırlar temporal lob beyaz cevheri idi. Alt sınır olarak parahipokampal girusun beyaz maddesi seçildi. Amigdala görülemediğinde bu sınır ön sınır olarak kabul edildi.

NAC'i izlemek için, bir işaret noktası olarak kullanılan, ön komissür-arka komissür (AC-PC) düzleminin aksiyal planında büyük bir çokgen çizildi. NAC'i belirtmek için, ilki kaudat ve putamenlerin üst yüzeylerini sıyrarak geçen ve ikincisi internal kapsül-putamen sınırının oluşturduğu düzlem boyunca çizilen ve ilkinin kesen iki kesişen çizgi çizildi (bir X oluşturuldu). Bu "X"nin kesişim noktasından dikey bir çizgi putamenlerin ventrolateral sınırına çizildi. NAC'in dorsal sınırını tanımlamak için, AC-PC düzlemi seviyesinde kaudatın medial kenarı ile putamenin lateral kenarı arasındaki orta nokta işaretlendi. NAC, artık AC-PC düzleminin seviyesinde veya altında kalmayana kadar anterior olarak çizildi.

VTA'nın ventral sınırı, orta beyin kenarı boyunca tanımlandı. VTA'nın lateral kenarı, SN'nin medial kenarı olarak tanımlandı. VTA'nın rostral kenarı, düşük yoğunluklu bir alan olarak gösterilen kırmızı çekirdek ile aynı seviyede uzanıyor olarak tanımlandı.

2.9. İstatistiksel Analiz

Katılımcılardan MR görüntüleme ve ölçekler yoluyla elde edilen verilerin analizi Statistical Package for The Social Science software version 22 (SPSS, Inc., USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren sürekli sayısal veriler Student's *t*-testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ölçümlerin karşılaştırılmasında karıştırıcı faktörlerin etkisini azaltmak için ANCOVA testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson Korelasyon Analizi Testi kullanıldı.



3. BULGULAR

3.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 17 herhangi bir sağlık problemi olmayan birey kontrol grubu olarak ve 15 AKB tanılı birey vaka grubu olarak alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $29,05 \pm 6,40$ iken vaka grubunun yaş ortalaması $36,86 \pm 11,03$ olarak bulundu. Vaka grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Vaka grubu 1 kadın (%6,7) 14 erkekten (%93,3) oluşurken, kontrol grubu 2 kadın (%11,8) 15 erkekten (%88,2) oluşturuldu. Cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grupların sosyodemografik verileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Vaka ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

		Kontrol (n=17)	Vaka (n=15)	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	2 (%11,8)	1 (%6,7)	0,548
	Erkek	15 (%88,2)	14 (%93,3)	
Medeni durum	Bekar	13 (%76,5)	6 (%40)	0,036
	Evli	4 (%23,5)	9 (%60)	
Eğitim durumu	İlkokul ve altı	0	4 (%26,7)	0,038
	Ortaokul ve üstü	17 (%100)	11 (%73,3)	
Yerleşim yeri	Köy	0	1 (%6,7)	0,469
	Şehir	17 (%100)	14 (%93,3)	
Aylık gelir	2500 tl altında	11 (%64,7)	9 (%60)	0,784
	2500 tl ve üstü	6 (%35,3)	6 (%40)	
Çalışma durumu	Çalışıyor	7 (%41,2)	7 (%46,7)	0,755
	Çalışmıyor	10 (%58,8)	8 (%53,3)	
Sigara kullanımı	Var	0	15 (%100)	<0,001
	Yok	17 (%100)	0	

Ki-kare testi

3.2. Vaka Grubunun Ölçek Puanları

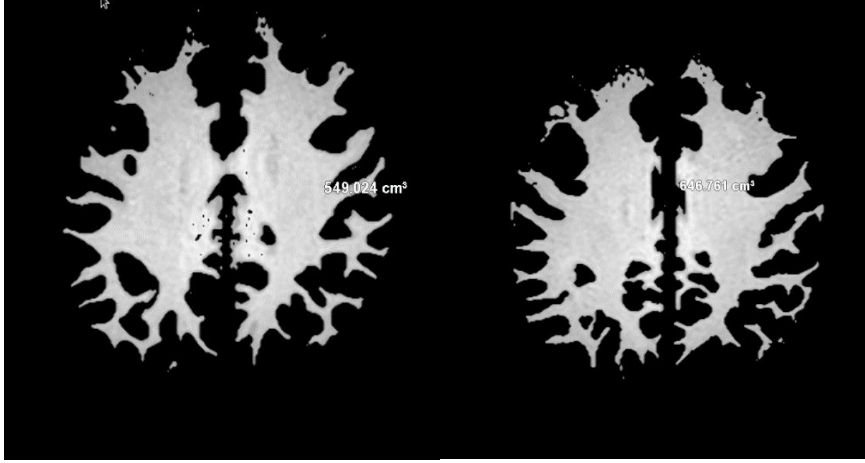
Vaka grubunun ölçek puanları Tablo 5'te özetlenmiştir. Kontrol grubunda sosyal içicilik de dahil alkol kullanımı olmadığı için ölçek puanları sıfır olarak hesaplandı.

Tablo 5. Vaka grubunun ölçek puanları

	Vaka (n=15)
	Ort $\pm$ SD
MATT	28,40 $\pm$ 12,51
ABŞÖ	26,86 $\pm$ 14,83
AUDIT	23,93 $\pm$ 7,46

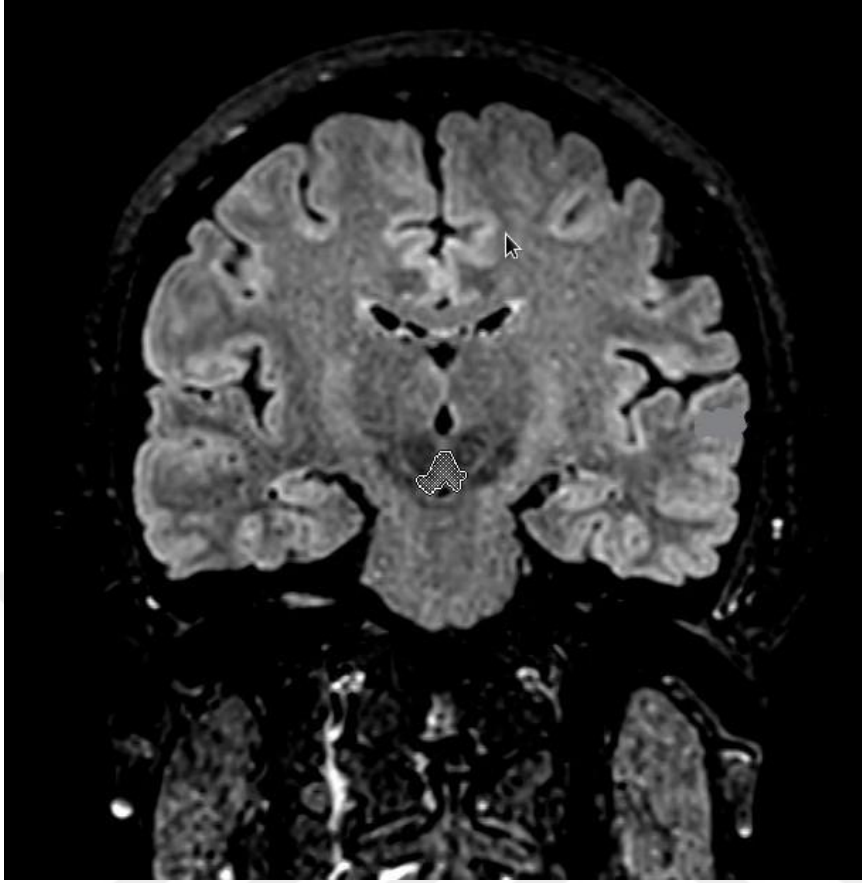
3.3. Vaka ve Kontrol Grubunun Volümetrik Verilerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunun beyaz cevher hacmi $616,17 \pm 29,44 \text{ cm}^3$ iken AKB grubunda bu değer $619,00 \pm 45,98 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. İstatistiksel açıdan beyaz cevher hacimleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Gri cevher hacmi ortalaması kontrol grubunda $694,11 \pm 44,13 \text{ cm}^3$ iken AKB grubunda $668,00 \pm 66,78 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Her ne kadar AKB grubunda gri cevher hacmi daha düşük bulunmuş olsa da bu fark istatistiksel açıdan anlamlılık göstermedi ($p>0,05$). Beyaz cevher ölçümünden iki kesit Şekil 9'da gösterilmiştir.

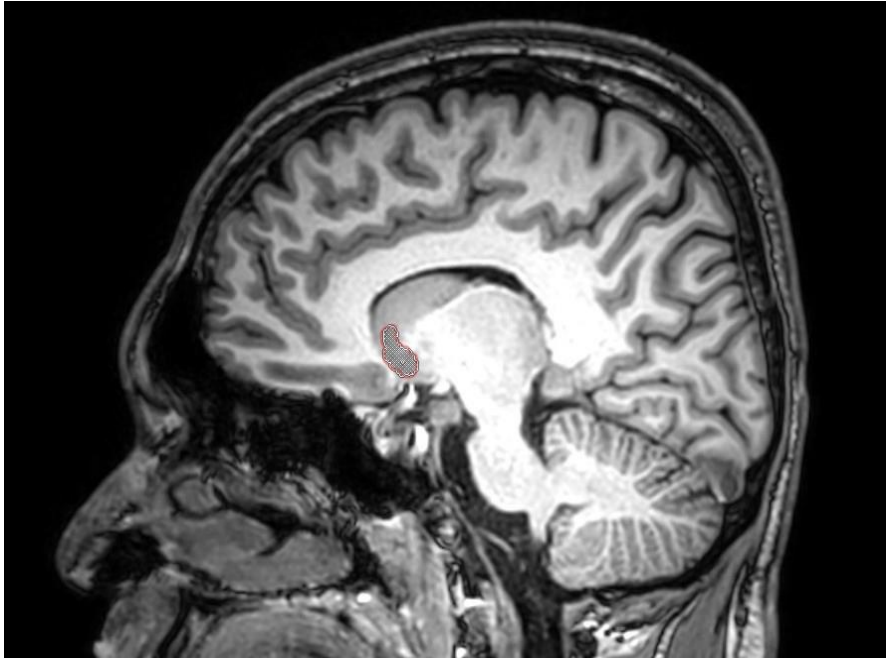


Şekil 9. Beyaz cevher hacmi ölçümünden iki kesit (soldaki kesit kontrol grubu sağdaki ise AKB grubundan bir katılımcıya ait)

VTA hacmi her iki grupta da $0,15 \pm 0,01 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Sağ NAc hacmi kontrol grubunda $0,74 \pm 0,14 \text{ cm}^3$ iken AKB grubunda $0,72 \pm 0,18 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü. Sol NAc hacmi kontrol grubunda $0,74 \pm 0,16 \text{ cm}^3$ iken AKB grubunda $0,70 \pm 0,14 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Hem VTA hem de NAc hacimleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). VTA ve NAc ölçümlerinden iki kesik sırasıyla Şekil 10 ve Şekil 11’de gösterilmiştir.

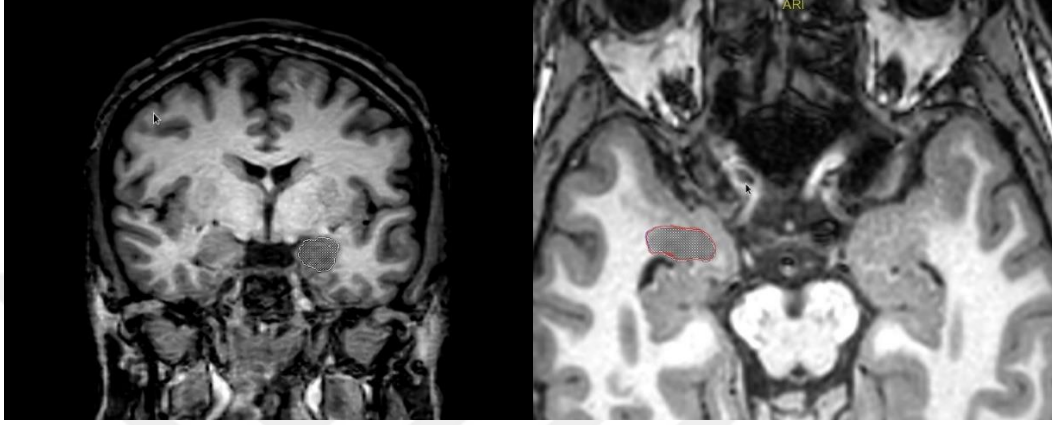


Şekil 10. VTA hacim ölçümünden bir kesit



Şekil 11. NAc hacim ölçümünden bir kesit

Sağ amigdala hacmi kontrol grubunda $1,51 \pm 0,26 \text{ cm}^3$ iken AKB grubunda $1,54 \pm 0,41 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü. Sol amigdala hacmi kontrol grubunda $1,55 \pm 0,25 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanırken AKB grubunda $1,51 \pm 0,41 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Amigdala hacmi bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Amigdala ölçümlerinden iki farklı kesit Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12. Amigdala hacim ölçümünden kesitler

Sağ hipokampus hacmi kontrol grubunda $3,77 \pm 0,52 \text{ cm}^3$ iken AKB grubunda $3,51 \pm 0,36 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü. Sol hipokampus hacmi kontrol grubunda $3,75 \pm 0,45 \text{ cm}^3$ iken AKB grubunda $3,52 \pm 0,34 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Hipokampal hacimler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hipokampus ölçümlerinden iki farklı kesit Şekil 13’de gösterilmiştir. Hacim ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 6’de özetlendi.



Şekil 13. Hipokampus hacim ölçümünden kesitler

Tablo 6. Vaka ve kontrol grubunun hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=17)	Vaka (n=15)	P*
	Ort $\pm$ SD (cm ³)	Ort $\pm$ SD (cm ³)	
Total beyaz cevher	616,17 $\pm$ 29,44	619,00 $\pm$ 45,98	0,83
Total gri cevher	694,11 $\pm$ 44,13	668,00 $\pm$ 66,78	0,21
VTA	0,15 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,01	0,84
NAc (Sağ)	0,74 $\pm$ 0,14	0,72 $\pm$ 0,18	0,71
NAc (Sol)	0,74 $\pm$ 0,16	0,70 $\pm$ 0,14	0,42
Amigdala (Sağ)	1,51 $\pm$ 0,26	1,54 $\pm$ 0,41	0,79
Amigdala (Sol)	1,55 $\pm$ 0,25	1,51 $\pm$ 0,41	0,75
Hipokampus (Sağ)	3,77 $\pm$ 0,52	3,51 $\pm$ 0,36	0,11
Hipokampus (Sol)	3,75 $\pm$ 0,45	3,52 $\pm$ 0,34	0,12

* Student's *t*-testi

Hacim ölçümlerine etkisinin olabileceği literatür bilgisiyle tespit edilen yaş ve cinsiyet değişkenleri ANCOVA testi ile tekrar değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede yaş ve cinsiyet değişkenlerinin etkisi ortadan kaldırıldığında AKB grubunda sağ hipokampus hacmi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olarak bulundu ($F=5,26$, $p=0,03$). Sağ hipokampus hacmi dışındaki alanlar bakımından iki grup yine anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Ölçek puanları, alkol kullanım süresi ve alınan miktar, hacimsel ölçümler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Pearson korelasyon analizi uygulandı ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı.

4. TARTIŞMA

AKB beyin ödöl sistemi aktivitesinin bir sonucu olarak ortaya çıkmakla beraber hem bu sistemde hem de diğer beyin bölgelerinde yapısal değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu bölümde AKB'nun mezolimbik ve kortikal sistemdeki neden olduğu yapısal değişiklikler ele alınacaktır.

Literatüre baktığımızda; 28 alkolik hasta ve 36 kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada alkolik grubun beyaz madde ve gri madde hacminin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (219). 21 alkolik ve 21 alkolik olmayan katılımcının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise total serebral korteks ve beyaz madde hacmi bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (220). Asensio ve arkadaşlarının 2015'te yayınladıkları 24 AKB ve 24 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada, lokal beyin bölgelerinde beyaz ve gri madde hacimlerinin anlamlı farklılıklar gösterdikleri ancak total hacimlere bakıldığında beyaz maddede anlamlı bir farklılık olmadığı total gri madde hacminin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (221). Yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde 9 çalışmadan veriler değerlendirilmiş ve özellikle prefrontal kortekste daha belirgin olmak üzere AKB hastalarında gri madde hacminin anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (222). Cardenas ve arkadaşları çeşitli düzeylerde alkol içicisi olan kişilerle sağlıklı kontrolleri karşılaştırmışlar, özellikle frontal ve parietal lobda olmak üzere gri madde ve beyaz madde hacminin azaldığını ve tedavi sonrası kısmen yeniden yapılandığını bildirmişlerdir (223).

2019 yılında yayınlanan bir derlemede AKB ile ilgili nörogörüntüleme çalışmaları gözden geçirilmiştir. Bu derlemede beyaz ve gri madde hacminin azaldığı ve alkol bırakılıp tedavi başladıktan sonra alkole bağlı değişikliklerin kısmen düzeldiği gösterilmiştir (224). Voksel temelli bir meta analiz çalışmasında, 12 çalışmadan 433 AKB ve 498 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş ve kortikostriatal limbik döngüde daha belirgin olmak üzere total gri madde hacminin AKB grubunda anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (225). Yine farklı nörogörüntüleme yöntemlerinin değerlendirildiği 7000'den fazla katılımcı verisinin olduğu bir sistematik derlemede, alkolik grupta beyaz ve gri madde hacminin azaldığı, aynı zamanda da beyaz madde yolaklarında mikro yapısal düzeyde bozulmaların olduğu bildirilmiştir (226).

Pfefferbaum ve ark.'nın 49 alkolik hasta ile 43 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada, hem gri madde hem de beyaz madde hacminin anlamlı düzeyde azaldığı, bu azalmaların bölgesel farklılıklar göstermedikleri ancak yaş arttıkça hacimsel azalmasının daha fazla olduğu bildirilmiştir (227). Fein ve ark.'nın 24 alkolik 17 sağlıklı kontrolle yürüttükleri çalışmada alkolik grupta gri madde ve beyaz madde hacminin azaldığı ayrıca gri maddedeki değişikliğin yaş ve yaşam boyu alkol kullanım süresi ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır (228).

Çalışmamızda vaka grubunun beyaz madde hacmi kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulundu. Gri madde hacmi ise AKB grubunda azalmış olarak bulundu. İki grubun beyaz ve gri madde hacimleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Literatüre bakıldığında çalışma sonucumuzu destekler nitelikte çalışmalar bulunmaktadır. Elde ettiğimiz bu sonucu vaka grubundaki hastaların çoğunun 1-2 ay da olsa AKB tedavisi altında bulunmaları ile açıklayabiliriz. Aynı zamanda daha önceki çalışmalarda da belirtildiği üzere bölgesel olarak gri ve beyaz cevher farklılıkları olsa da total hacimsel ölçümlerde farklılık saptanmayabilir.

AKB nedeniyle etkilenen bölgelerden biri de hipokampüstür. Hayvan deneyleriyle alkolün hipokampüste dejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir (229). Mechtcheriakov ve ark.'nın 22 alkolik ve 22 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları bir çalışmada hem sağ hem de sol dorsal hipkampüs volümlerinin alkoliklerde anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (230). 56 alkolik ve 36 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir başka çalışmada; sağ hipokampal hacmin cinsiyet farketmeksizin alkolik grupta daha küçük olduğu, sol hipokampal hacmin ise sadece kadın alkoliklerde anlamlı düzeyde daha küçük olduğu saptanmıştır (231). 50 alkolik ve 66 sağlıklı kontrolün kıyaslandığı bir çalışmada yine cinsiyet farketmeksizin hipokampal hacmin alkolik grupta daha düşük olduğu ve tedavi sonrası kısmi hacim artışının olduğu bildirilmiştir (232). Harding ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada alkoliklerde hipokampüste nöronal bir kaybın olmadığı ancak hipokampal hacmin azaldığı saptanmıştır. Hipokampal hacmin azalması burdaki beyaz madde hacminin azalmasıyla ifade edilmiştir (233). Zou ve ark.'nın yaptığı bir izlem çalışmasında alkolik grubun tedavi başlamadan önceki dönemde hipokampal hacminin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve tedaviyle izlem süreci sonunda anlamlı derecede hacim artışı gösterdiği bildirilmiştir (234). Beresford ve ark.'nın yayınladığı çalışmada

alkolik grupta total hipokampal ve sol hipokampal hacmin anlamlı düzeyde düşük olduğu sağ hipokampal hacmin ise anlamlılık düzeyine yakın bir değerde azaldığı saptanmıştır(235). Makris ve ark.'nın içinde hipokampusün de olduğu beyin ödül sisteminin nörogörüntüleme bulgularını araştırdıkları çalışmada alkolik grupta hem sağ hem de sol hipokampal hacmin kontrol grubuna göre daha küçük olduğu bildirilmiştir (220). Yine Wrase ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada da hipokampal hacmin kontrol grubuna göre alkoliklerde daha küçük olduğu ifade edilmiştir (236). Çalışmamızda yaş ve cinsiyet değişkenlerinin etkisi ortadan kaldırıldığında sağ hipokampus hacminin AKB grubunda anlamlı düzeyde azalmış olduğu; sol hipokampus hacminin ise anlamlılığa yakın düzeyde azalmış olduğunu saptadık. Hipokampal hacim açısından çalışmamız literatürdeki çoğunlukla tutarlılık göstermektedir.

NAc mezolimbik ödül sisteminin temel bileşenlerinden biri olduğu için alkol bağımlılığında ne tür yapısal değişiklikler gösterdiği birçok çalışmayla incelenmiştir. Bracht ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada alkolik grupta sağlıklı kontrollere kıyasla NAc hacminin bilateral azalmış olduğu saptanmıştır (237). Wrase ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada NAc hacmi doğrudan değil ventral striatuma dahil edilerek incelenmiş ve alkolik grupta VS hacminin anlamlı düzeyde küçülmüş olduğu gösterilmiştir (236). Sullivan ark.'nın yaptığı bir çalışmada sağlıklı gruba kıyasla alkolik grupta sağ, sol ve total NAc hacimlerinin azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Alkolik grubu yakın zamana kadar alkol alanlar ve ayık olanlar olarak ayırdıklarında yakın zamana kadar alkol kullananlarda nöronal kaybın anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (238). Sousa ve ark. kısa sürede çok miktarda içki içenlerle alkol kullanmayan üniversite öğrencilerini karşılaştırmışlar ve aşırı alkol kullanımı olan grupta NAc hacminin kontrol grubuna göre arttığını saptamışlardır (239). Bu çalışmaya benzer bir çalışmada yine aşırı alkol alan üniversite öğrencileri ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve aşırı lkol alan grupta VS hacminin arttığı, hacim artışının AUDIT puanları ile negatif korele olduğu saptanmıştır (240). Grodin ve ark. 37 sadece alkol bağımlısı, 37 çoklu madde bağımlısı ve 37 sağlıklı kontrolü karşılaştırmışlar ve sağlıklı kontrollere kıyasla sadece alkol bağımlısı olan grubun sağ NAc hacminin anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu saptamışlardır (241). Makris ve ark. alkolik grupta sağlıklılara kıyasla sağ NAc

hacminin azaldığını ve alkolü bırakma sonrasında NAc hacminde artış olduğunu bildirmişlerdir (220). Çalışmamızda hem sağ hem de sol NAc hacmi AKB grubunda azalmış olarak saptandı ancak istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı görüldü. NAc hacmi konusunda literatürde azaldığını, değişmediğini ve hatta arttığını bildiren çalışmaların olması bu konuda daha büyük örneklemler ve daha fazla sayıda çalışma gerektiğini göstermektedir.

Amigdala beyin ödül sisteminde etkin ve üzerinde birçok çaişmanın yürütüldüğü bir diğer beyin bölgesidir. İnsanlarda yapılan fonksiyonel MR çalışmalarında amigdalanın şu dört şeyle ilgili olduğu gösterilmiştir; olumlu ve olumsuz uyarıların değerlendirilmesi, ödül ve kayıp beklentisi, öngördürücü ipuçları yoluyla ödül temsillerinin değerlendirilmesi ve alkol bağımlısı deneklerde alkolle ilişkili ipuçlarının işlenmesi (236). Wrase ve ark.'nın yaptığı çalışmada alkoliklerde amigdala hacminin anlamlı düzeyde küçüldüğü ve bunun aşermeyle güçlü bir ilişkisinin olduğu ortaya konulmuştur (236). Fein ve ark. uzun süredir alkol kullanmayan (ortalama 7.1 yıl) alkol bağımlılarında amigdala hacimlerinde azalma saptamışlar ancak hacim azalmasıyla alkolden kaçınılan süre arasında anlamlı bir korelasyon saptayamamışlar (242). AKB öyküsü olan ailelerin ergen ve genç yetişkin üyelerinde yapılan iki çalışmada henüz bağımlılık veya zararlı kullanım ortaya çıkmadan bile kısmi de olsa amigdala hacminin azaldığı tespit edilmiştir ve bunun ileriki dönemlerde AKB'nu ortaya çıkarabileceği yorumu yapılmıştır (243,244). Grace ve ark.'nın yakın zamanda 643 alkol bağımlısında yaptıkları çalışmada; amigdala hacminin erkek alkoliklerde kontrollere göre anlamlı düzeyde azaldığı ve bu hacim azalmasının doz bağımlı olduğu saptanmıştır. Ancak kadın cinsiyette bu farklılıklar anlamlı düzeyde bulunamamıştır (245).

Cardenas ve ark. alkol bağımlılığı tedavisi gören 75 hasta ve sigara bağımlısı olmayan hafif düzeyde alkol içicisi 40 kontrolü 7.8 ± 2.6 ay izlemişler. İzlem sonunda 23 hasta alkolden uzak durmayı başarabilirken 52 hastada relaps gelişmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında relaps gelişen hastalarda mesokortikolimbik ödül sisteminde hacim azalması saptamışlar. Ancak amigdala özelinde bakıldığında hafif içici grupla kaçınmayı başarabilen grup arasında ve relaps gelişen grupla kaçınmayı başarabilen grup arasında sol amigdala hacmi bakımından anlamlı farklılık tespit etmişlerdir (246).

Dager ve ark.'nın 872 katılımcı ile yürüttükleri çalışmada amigdala hacmi ve alkol ilişkisi incelenmiştir. AKB olanların AKB olmayanlara göre daha küçük amigdala hacimlerine sahip oldukları saptanmıştır. Şu an ya da geçmişte AKB tanısı olanlar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. AKB aile öyküsü olan ancak AKB tanısı olmayan katılımcıların amigdala hacimlerinin AKB aile öyküsü olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. AKB riski ile amigdala hacmi arasında genetik bir ilişkinin olduğu saptanmış olup, bu amigdala hacim azalmasının alkolün nörotoksik etkisinden ziyade önceden var olan bir farktan ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (247).

Çalışmamızda sağ amigdala hacmi kontrol grubunda daha küçükken sol amigdala hacmi ise AKB grubunda daha düşük olarak ölçülmüştür. Ancak her iki ölçüm de istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklı değildir. Amigdala hacmi açısından literatürde çoğunlukla alkolik gruplarda anlamlı düzeyde küçüldüğüne dair bildirimler yapılmış olsa da azaldığını ancak farklılık arz edecek kadar olmadığını bildirenler de vardır. Bu çalışmadaki hastaların çoğunluğunun bir süredir tedavi altında olmaları ve alkolden kaçınmış olmaları mevcut bulgulara varmış olmamıza neden olmuş olabilir. Daha sağlıklı bir değerlendirme için herhangi bir tedavi protokolü altında olmadıkları zaman görüntüleme yapılmasının literatüre benzer sonuçlar verebileceği kanısındayız.

VTA hem anatomik yerleşiminin heterojenitesinden hem de anatomik yapısından kaynaklanan problemler nedeniyle sınırlarının görüntüleme yöntemlerinde belirlenmesinin zor olduğu bir alandır. Hacimsel ölçümünün zorluğu nedeniyle ölçümü yapanlara göre değerler farklılık göstermektedir.

Beck ve ark.'nın yaptığı bir izlem çalışmasında 46 sağlıklı kontrol ve 46 alkolik hasta izlenmiştir. 3 aylık izlem sonunda alkolik grup 16 alkolden kaçınan ve 30 relaps gelişen bireyler şeklinde iki alt gruba ayrılmıştır. İzlem süresinin sonunda relaps gelişen alkoliklerde sağlıklı kontrollere göre sol VTA hacminin anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Alkolden kaçınabilen grup ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında da benzer atrofik bulgular saptanmıştır ancak bu değişimler daha düşük seviyede gözlenmiştir (248). Bloomer ve ark. ağır içici ve hafif içici grubu

volümetrik açıdan incelemişler, içinde VTA'nın da olduğu ortabeyin hacminin ağır içicilerde anlamlı düzeyde küçüldüğünü saptamışlardır (249).

Çalışmamızda VTA hacmi alkolik grupta azalmış olarak tespit edilmiş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. VTA anatomik yapısı ve yerleşimi ve ölçümü yapan kişinin etkisi özellikle bu bölgenin hacminin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Literatürde VTA hacmini değerlendiren çalışma sayısının az olması bakımından bu bulgumuzun literatüre katkısı önemlidir.

Özetlemek gerekirse çalışmamızda incelediğimiz bölgelerdeki değişiklikler literatürle uyumludur. Ancak katılımcı sayımızın az olması, vaka grubundaki katılımcıların uzun bir süre olmasa da tedavi protokolü altında olmaları, hacim ölçümünün standart bir uygulama değil de radyolog tarafından boyama değerlendirme yöntemiyle ölçülmesi gibi etkenler nedeniyle istatistiksel olarak güçlü çıktılar elde edilememiştir.

Katılımcı sayısının fazla olduğu, vakaların herhangi bir tedavi protokolü altında olmadığı ve aktif alkol kullandığı dönemde görüntülemelerin yapıldığı ve hacim ölçümlerinde insan etkisinin minimuma indirildiği ölçüm yöntemleriyle değerlendirme yapılan çalışmaların gerekli olduğu düşüncesindeyiz. Bu şekilde yürütülen bir çalışma alkolün beyin üzerindeki etkilerini daha net ortaya çıkaracaktır.

5. KAYNAKLAR

1. “World’s oldest brewery” found in cave in Israel, say researchers. 19 Mayıs 2021. (<https://www.bbc.com/news/world-middle-east-45534133>)
2. McGovern PE, Zhang J, Tang J, Zhang Z, Hall GR, Moreau RA, et al. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 17593–17598.
3. Hassan AY, Ahmad Y. Alcohol and the distillation of wine in Arabic sources. 19 Mayıs 2021. (<http://www.history-science-technology.com/notes/notes7.html>)
4. Forbes RJ. A short history of the art of distillation: from the beginnings up to the death of Cellier Blumenthal. Brill; 1970: 112-136.
5. Dasgupta A. Alcohol and its biomarkers: clinical aspects and laboratory determination. 1st Ed, San Diego: Elsevier, 2015: 3-5.
6. Bota AB, Simmons JG, DiBattista A, Wilson K. Carnitine in Alcohol Use Disorders: A Scoping Review. *Alcohol Clin Exp Res* 2021; 45: 666–674.
7. Heier C, Xie H, Zimmermann R. Nonoxidative ethanol metabolism in humans- from biomarkers to bioactive lipids. *IUBMB Life* 2016; 68: 916–923.
8. Gary C. Rosenfeld, David S. Loose. *BRS Pharmacology*. 6th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 139-140.
9. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang and Dale’s Pharmacology*. 8th Ed, London: Churchill Livingstone, 2016: 611–612.
10. Kang G, Bae K-Y, Kim S-W, Kim J, Shin H-Y, Kim J-M, et al. Effect of the Allelic Variant of Alcohol Dehydrogenase ADH1B*2 on Ethanol Metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 1502–1509.
11. Marshall AW, Kingstone D, Boss M, Morgan MY. Ethanol Elimination in Males and Females: Relationship to Menstrual Cycle and Body Composition. *Hepatology* 1983; 3: 701-706.

12. Dufour MC, Archer L, Gordis E. Alcohol and the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992; 8: 127–141.
13. Li TK. Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 5–12.
14. Webb A, Lind PA, Kalmijn J, Feiler HS, Smith TL, Schuckit MA, et al. The Investigation into CYP2E1 in Relation to the Level of Response to Alcohol Through a Combination of Linkage and Association Analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 10–18.
15. Harris RA, Trudell JR, Mihic SJ. Ethanol's molecular targets. *Sci Signal* 2008; 1: 7–12.
16. Lobo IA, Harris RA. GABA(A) receptors and alcohol. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90: 90–94.
17. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed, Philadelphia, US: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2015: 624–638.
18. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 73–78.
19. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997; 79: 983–998.
20. Harper C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 101–110.
21. Piano MR. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res* 2017; 38: 219–241.
22. Leong DP, Smyth A, Teo KK, McKee M, Rangarajan S, Pais P, et al. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case–control study. *Circulation* 2014; 130: 390–398.
23. Nakagawa N, Hasebe N. Impact of mild-to-moderate alcohol consumption and smoking on kidney function. *Hypertens Res* 2017; 40: 809–810.

24. Kumar S Das, Vasudevan DM. Alcohol induced effects on kidney. *Indian J Clin Biochem* 2008; 23: 4–9.
25. Vamvakas S, Teschner M, Bahner U, Heidland A. Alcohol abuse: potential role in electrolyte disturbances and kidney diseases. *Clin Nephrol* 1998; 49: 205–213.
26. Pan C, Ju TR, Lee CC, Chen Y-P, Hsu C-Y, Hung D-Z, et al. Alcohol use disorder tied to development of chronic kidney disease: A nationwide database analysis. *PLoS One* 2018; 13: 203-210.
27. Grande L, Monforte R, Ros E, Toledo-Pimentel V, Estruch R, Lacima G, et al. High amplitude contractions in the middle third of the oesophagus: a manometric marker of chronic alcoholism? *Gut* 1996; 38: 655–662.
28. Stermer E. Alcohol consumption and the gastrointestinal tract. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 200–202.
29. Rivier C, Lee S. Acute alcohol administration stimulates the activity of hypothalamic neurons that express corticotropin-releasing factor and vasopressin. *Brain Res* 1996; 726: 1–10.
30. Rachdaoui N, Sarkar DK. Effects of Alcohol on the Endocrine System. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 593–615.
31. Nelson S, Zhang P, Bagby GJ, Happel KI, Raasch CE. Alcohol abuse, immunosuppression, and pulmonary infection. *Curr Drug Abuse Rev* 2008; 1: 56–67.
32. Lau AH, Szabo G, Thomson AW. Antigen-presenting cells under the influence of alcohol. *Trends Immunol* 2009; 30: 13–22.
33. Krumpe PE, Cumiskey JM, Lillington GA. Alcohol and the respiratory tract. *Med Clin North Am* 1984; 68: 201–219.
34. Simet SM, Sisson JH. Alcohol's Effects on Lung Health and Immunity. *Alcohol Res* 2015; 37: 199–208.
35. Hodges DL, Kumar VN, Redford JB. Effects of alcohol on bone, muscle and nerve. *Am Fam Physician* 1986; 34: 149–156.

36. Van Thiel DH, Gavalier JS, Eagon PK, Chiao Y-B, Cobb CF, Lester R. Alcohol and sexual function. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 13: 125–129.
37. Cheng JYW, Ng EML, Chen RYL, Ko JSN. Alcohol consumption and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int J Impot Res* 2007; 19: 343–352.
38. Halpern-Felsher BL, Millstein SG, Ellen JM. Relationship of alcohol use and risky sexual behavior: a review and analysis of findings. *J Adolesc Heal* 1996; 19: 331–336.
39. Beckman LJ, Ackerman KT. Women, Alcohol, and Sexuality BT - Recent Developments in Alcoholism: Alcoholism and Women. In: Galanter M, Begleiter H, Deitrich R, Gallant D, Goodwin D, Gottheil E, et al., (editors). Boston, MA: Springer US, 1995: 267–285.
40. Sarkola T, Fukunaga T, Mäkisalo H, Peter Eriksson CJ. Acute effect of alcohol on androgens in premenopausal women. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 84–90.
41. Mattson SN, Riley EP. A review of the neurobehavioral deficits in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 279-294.
42. Jones K, Smith D. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 302: 999–1001.
43. Jones K, Smith D, Ulleland C, Streissguth A. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973; 301: 1267–1271.
44. Health NI of. Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM—IV and DSM–5. NIH; 2014: 2-8.
45. Grant BF. DSM-IV, DSM-III-R, and ICD-10 alcohol and drug abuse/harmful use and dependence, United States, 1992: a nosological comparison. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 1481–1488.
46. Evren C, Bozkurt M. Alkol Kullanım Bozukluğunda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Düşünen Adam Kitaplığı; 2016: 2-3.

47. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013: 237-241.
48. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet* 2016; 387: 988–998.
49. Koob GF. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models. *Handb Clin Neurol* 2014; 125: 33–54.
50. Knott CS, Coombs N, Stamatakis E, Biddulph JP. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. *BMJ* 2015; 350: 384-386.
51. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE; 2011: 8-17.
52. European Federation of Addiction Societies (EUFAS). Alcohol misuse: screening, diagnosis and treatment. Good Practise Recommendation. 2015: 2-6.
53. WHO. Global Alcohol Report [Internet]. 2018. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/tur.pdf
54. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017). Seattle; 2018: 4-11.
55. T.C. Gençlik ve Spor Bakanlığı (GSB). Türkiye'nin Gençlik Profili Araştırması [Internet]. 2012. Available from: [http://www.gsb.gov.tr/content /%0Afiles/turkiyenin_genclik_profil_i_web.pdf](http://www.gsb.gov.tr/content/%0Afiles/turkiyenin_genclik_profil_i_web.pdf)
56. Bakar C, Gündoğar D, Ozisik Karaman HI, Maral I. Prevalence and related risk factors of tobacco, alcohol and illicit substance use among university students. *Eur J Psychiatry* 2013; 27: 97–110.
57. European Medicines Agency. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. 2010:1–17.

58. World Health Organization. Disorders due to substance use or addictive behaviours. In: The ICD-11 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: WHO; 2018: 67–68.
59. Babor TF, Caetano R. Subtypes of substance dependence and abuse: implications for diagnostic classification and empirical research. *Addiction* 2006; 101: 104–110.
60. Hesselbrock VM, Hesselbrock MN. Are there empirically supported and clinically useful subtypes of alcohol dependence? *Addiction* 2006; 101: 97–103.
61. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 861–868.
62. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987; 236: 410–416.
63. John D, Kwiatkowski CF, Booth RE. Differences among out-of-treatment drug injectors who use stimulants only, opiates only or both: implications for treatment entry. *Drug Alcohol Depend* 2001; 64: 165–172.
64. Pombo S, Lesch OM. The alcoholic phenotypes among different multidimensional typologies: similarities and their classification procedures. *Alcohol Alcohol* 2009; 44: 46–54.
65. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS, et al. Types of alcoholics, I: Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 599–608.
66. Lesch O-M, Walter H, Wetschka C, Hesselbrock MN, Hesselbrock V, Pombo S. Motives of Alcohol-and/or Tobacco-Addicted Patients to Seek Medical Help. In: *Alcohol and Tobacco*. Springer; 2020: 129–180.
67. Pombo S, Reizinho R, Ismail F, Barbosa A, Figueira ML, Cardoso JMN, et al. NETER alcoholic 5 subtypes: Validity with Lesch four evolutionary subtypes. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2008; 12: 55–64.

68. Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Bönsch D, Poleo D, Sperling W, et al. Recurrent detoxifications are associated with craving in patients classified as type 1 according to Lesch's typology. *Alcohol Alcohol* 2006; 41: 66–69.
69. Hillemacher T, Bleich S. Neurobiology and treatment in alcoholism—recent findings regarding Lesch's typology of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 341–346.
70. Vyssoki B, Steindl-Munda P, Ferenci P, Walter H, Höfer P, Blüml V, et al. Comparison of alcohol-dependent patients at a gastroenterological and a psychiatric ward according to the Lesch alcoholism typology: implications for treatment. *Alcohol Alcohol* 2010; 45: 534–540.
71. Zago-Gomes M da P, Nakamura-Palacios EM. Cognitive components of frontal lobe function in alcoholics classified according to Lesch's typology. *Alcohol Alcohol* 2009; 44: 449–457.
72. Goodwin DW. Alcoholism and genetics: The sins of the fathers. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 171–174.
73. Goodwin DW, Schulsinger F, Møller N, Hermansen L, Winokur G, Guze SB. Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 164–169.
74. Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 34–40.
75. Cotton NS. The familial incidence of alcoholism: a review. *J Stud Alcohol* 1979; 40: 89–116.
76. Ruiz P, Strain EC, Langrod J. The substance abuse handbook. Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 28-32.
77. Cloninger CR. Genetics of substance abuse. Galanter M, Kleber HD (editors). *Textbook of Substance Abuse Treatment*. 2nd Ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999: 59–66.

78. Ayhan Y, Gürel ŞC, Karaca Ö, Zoto T, Hayran M, Babaoğlu M, et al. Association between ADH1C and ALDH2 polymorphisms and alcoholism in a Turkish sample. *Nord J Psychiatry* 2015; 69: 233–239.
79. Zhang S, Wu H, Zhou H, Liang L. Association of alcohol dehydrogenase 1C gene *1/*2 polymorphism with alcohol Dependence(AD) in Turkey: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 2018; 671: 66–69.
80. Aktas EO, Kocak A, Senol E, Celik HA, Coskunol H, Berdeli A, et al. Determination of the effects of Alcohol Dehydrogenase (ADH) 1B and ADH1C polymorphisms on alcohol dependence in Turkey. *Sci Justice* 2012; 52: 58–61.
81. Vatansever S, Tekin F, Salman E, Altintoprak E, Coskunol H, Akarca US. Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2 in Turkish alcoholics: lack of association with alcoholism and alcoholic cirrhosis. *Bosn J basic Med Sci* 2015; 15: 37–41.
82. Feinn R, Nellissery M, Kranzler HR. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133: 79–84.
83. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelernter J, Volpicelli JR, et al. A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1546–1552.
84. Ray LA, Hutchison KE. A Polymorphism of the μ -Opioid Receptor Gene (OPRM1) and Sensitivity to the Effects of Alcohol in Humans. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1789–1795.
85. Abi-Dargham A, Krystal JH, Anjilvel S, Scanley BE, Zoghbi S, Baldwin RM, et al. Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and [123I] iomazenil. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1550–1555.
86. Koulentaki M, Kouroumalis E. GABAA receptor polymorphisms in alcohol use disorder in the GWAS era. *Psychopharmacology* 2018; 235: 1845–1865.

87. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 15. Baskı. Ankara, 2018: 531-535.
88. Schuckit MA, Gold E, Risch SC. Serum prolactin levels in sons of alcoholics and control subjects. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 854-859.
89. Schuckit MA. Biological, psychological and environmental predictors of the alcoholism risk: a longitudinal study. *J Stud Alcohol* 1998; 59: 485–494.
90. Vaillant GE. The natural history of alcoholism revisited. Harvard University Press; 2009: 39-47.
91. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–645.
92. Goldman D, Bergen A. General and specific inheritance of substance abuse and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 964–965.
93. Dick DM, Bierut L, Hinrichs A, Fox L, Bucholz KK, Kramer J, et al. The role of GABRA2 in risk for conduct disorder and alcohol and drug dependence across developmental stages. *Behav Genet* 2006; 36: 577–590.
94. Slutske WS, Heath AC, Dinwiddie SH, Madden PAF, Bucholz KK, Dunne MP, et al. Common genetic risk factors for conduct disorder and alcohol dependence. *J Abnorm Psychol* 1998; 107: 363-365.
95. D’Souza DC, Gil RB, Madonick S, Perry EB, Forselius-Bielen K, Braley G, et al. Enhanced sensitivity to the euphoric effects of alcohol in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2767–2775.
96. Winokur G, Coryell W, Endicott J, Keller M, Akiskal I, Solomon D. Familial alcoholism in manic-depressive (bipolar) disease. *Am J Med Genet* 1996; 67: 197–201.
97. Schuckit MA. Vulnerability factors for alcoholism. Davis K (editor). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 1399–1411.

98. Heath AC, Madden PAF, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, et al. Genetic differences in alcohol sensitivity and the inheritance of alcoholism risk. *Psychol Med* 1999; 29: 1069–1081.
99. Schuckit MA, Smith TL. The relationships of a family history of alcohol dependence, a low level of response to alcohol and six domains of life functioning to the development of alcohol use disorders. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 827–835.
100. Schuckit MA, Edenberg HJ, Kalmijn J, Flury L, Smith TL, Reich T, et al. A genome-wide search for genes that relate to a low level of response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 323–329.
101. Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J. The search for genes contributing to the low level of response to alcohol: patterns of findings across studies. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1449–1458.
102. Hines LM, Ray L, Hutchison K, Tabakoff B. Alcoholism: the dissection for endophenotypes. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7: 153-154.
103. Hutchinson KE, McGeary J, Smolen A, Bryan A, Swift RM. The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Heal Psychol* 2002; 21: 139-141.
104. Hutchison KE, Ray L, Sandman E, Rutter M-C, Peters A, Davidson D, et al. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1310–1317.
105. George MS, Anton RF, Bloomer C, Tenenback C, Drobos DJ, Lorberbaum JP, et al. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 345–352.
106. Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Drobos D, Voronin K, et al. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 393–402.
107. Ewing JA, Rouse BA, Pellizzari ED. Alcohol sensitivity and ethnic background. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 206–210.

108. Miller NS, Fine J. Current epidemiology of comorbidity of psychiatric and addictive disorders. *Psychiatr Clin* 1993; 16: 1–10.
109. Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M. Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 494–505.
110. Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict* 2001; 10: 16–23.
111. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1324–1329.
112. Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction* 2004; 99: 21–24.
113. Hughes JC, Cook CCH. The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction* 1997; 92: 381–395.
114. Barth KS, Malcolm RJ. Disulfiram: an old therapeutic with new applications. *CNS Neurol Disord Targets (Formerly Curr Drug Targets-CNS Neurol Disord)* 2010; 9: 5–12.
115. Anton RF. Naltrexone for the Management of Alcohol Dependence. *N Engl J Med* 2008; 359: 715–721.
116. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 267–280.
117. Kranzler HR, Tennen H, Armeli S, Chan G, Covault J, Arias A, et al. Targeted naltrexone for problem drinkers. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 350–351.
118. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Efficacy and Tolerability of Long-Acting Injectable Naltrexone for Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 293: 1617–1625.

119. Kranzler HR, Ciraulo DA, editors. Clinical manual of addiction psychopharmacology. Clinical manual of addiction psychopharmacology. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, 2005: 384–387.
120. Kiefer F, Wiedemann K. Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 542–547.
121. Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 573–579.
122. Naranjo CA, Knoke DM. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 18–25.
123. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological Treatment of Alcohol Dependence A Review of the Evidence. *JAMA* 1999; 281: 1318–1325.
124. Kranzler HR, Armeli S, Tennen H. Post-treatment outcomes in a double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 739–744.
125. Johnson BA, Ait-Daoud N, Seneviratne C, Roache JD, Javors MA, Wang X-Q, et al. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 265–275.
126. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1677–1685.
127. Flórez G, Saiz PA, García-Portilla P, Álvarez S, Nogueiras L, Bobes J. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone. *Eur Addict Res* 2011; 17: 29–36.
128. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 630–639.

129. Arias A, Feinn R, Oncken C, Covault J, Kranzler HR. Placebo-controlled trial of zonisamide for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 318-320.
130. Rubio G, López-Muñoz F, Ferre F, Martínez-Gras I, Ponce G, Pascual JM, et al. Effects of zonisamide in the treatment of alcohol dependence. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 250–253.
131. Martinotti G, Di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 2010; 105: 288–299.
132. Knapp CM, Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Richardson MA, Devine E, Streeter CC, et al. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 34-37.
133. Lyon J. More treatments on deck for alcohol use disorder. *JAMA* 2017; 317: 2267–2269.
134. Bien TH, Miller WR, Tonigan JS. Brief interventions for alcohol problems: a review. *Addiction* 1993; 88: 315–336.
135. McCambridge J, Saitz R. Rethinking brief interventions for alcohol in general practice. *BMJ* 2017; 356: 116-118.
136. Miller WR. Motivational enhancement therapy manual : a clinical research guide for therapists treating individuals with alcohol abuse and dependence. Rockville, Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 1995: 145-162.
137. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1–59.

138. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47: 419–427.
139. Olds J. Self-stimulation of the brain: Its use to study local effects of hunger, sex, and drugs. *Science* 1958; 127: 315–324.
140. Wise RA. Catecholamine theories of reward: a critical review. *Brain Res* 1978; 152: 215–247.
141. Fibiger HC. Drugs and reinforcement mechanisms: a critical review of the catecholamine theory. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1978; 18: 37–56.
142. Stellar JR, Corbett D. Regional neuroleptic microinjections indicate a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward. *Brain Res* 1989; 477: 126–143.
143. Colle LM, Wise RA. Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res* 1988; 459: 361–368.
144. Janas JD, Stellar JR. Effects of knife-cut lesions of the medial forebrain bundle in self-stimulating rats. *Behav Neurosci* 1987; 101: 832–834.
145. Ikemoto S, Wise RA. Mapping of chemical trigger zones for reward. *Neuropharmacology* 2004; 47: 190–201.
146. Arnt J, Scheel-Krüger J. GABA in the ventral tegmental area: differential regional effects on locomotion, aggression and food intake after microinjection of GABA agonists and antagonists. *Life Sci* 1979; 25: 1351–1360.
147. Rodd-Henricks ZA, McKinzie DL, Li T-K, Murphy JM, McBride WJ. Cocaine is self-administered into the shell but not the core of the nucleus accumbens of Wistar rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 1216–1226.
148. Ikemoto S. Involvement of the olfactory tubercle in cocaine reward: intracranial self-administration studies. *J Neurosci* 2003; 23: 9305–9311.
149. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 2007; 56: 27–78.

150. Goeders NE, Dworkin SI, Smith JE. Neuropharmacological assessment of cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 1429–1440.
151. Ikemoto S. The Supramammillary Nucleus Mediates Primary Reinforcement via GABA A Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1088–1095.
152. Ikemoto S, Witkin BM, Zangen A, Wise RA. Rewarding effects of AMPA administration into the supramammillary or posterior hypothalamic nuclei but not the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2004; 24: 5758–5765.
153. Ikemoto S, Witkin BM, Morales M. Rewarding injections of the cholinergic agonist carbachol into the ventral tegmental area induce locomotion and c-Fos expression in the retrosplenial area and supramammillary nucleus. *Brain Res* 2003; 969: 78–87.
154. Fletcher PJ, Tampakeras M, Yeomans JS. Median raphe injections of 8-OH-DPAT lower frequency thresholds for lateral hypothalamic self-stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52: 65–71.
155. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. *Neurosci Biobehav Rev* 2010 ;35: 129–150.
156. Wise RA. Brain Reward Circuitry: Insights from Unsensed Incentives. *Neuron* 2002; 36: 229–240.
157. Crossman AR, Neary D. *Neuroanatomy E-book: an illustrated colour text*. Elsevier Health Sciences, 2014: 41-52.
158. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 215–222.
159. Carter R. *The human brain book: An illustrated guide to its structure, function, and disorders*. Penguin, 2019: 24-29.
160. Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR, Blom J, Band GPH, Kok A. Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: Evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology* 2001; 38: 752–760.

161. Pardo J V, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 256–259.
162. Haber SN, Behrens TEJ. The Neural Network Underlying Incentive-Based Learning: Implications for Interpreting Circuit Disruptions in Psychiatric Disorders. *Neuron* 2014; 83: 1019–1039.
163. Rolls ET. The Orbitofrontal Cortex and Reward. *Cereb Cortex* 2000; 10: 284–294.
164. Price JL. Connections of orbital cortex. Zald DH, Rauch SL (editors). *The Orbitofrontal Cortex*. Oxford, Oxford University Press, 2006: 39–55.
165. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 691–702.
166. DiLeone RJ, Georgescu D, Nestler EJ. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction. *Life Sci* 2003; 73: 759–768.
167. Saper CB, Lowell BB. The hypothalamus. *Curr Biol* 2014; 24: 1111–1116.
168. van Domburg PHMF, ten Donkelaar HJ. The Human Substantia Nigra and Ventral Tegmental Area. In: *The Human Substantia Nigra and Ventral Tegmental Area Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1991: 234–267.
169. Aydın AG, Adıgüzel E. Morphological features of the ventral tegmental area: a brainstem structure related to attention deficit hyperactivity disorder. *Anatomy* 2019; 13: 66–70.
170. Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18: 73–85.
171. Barrot M, Sesack SR, Georges F, Pistis M, Hong S, Jhou TC. Braking dopamine systems: a new GABA master structure for mesolimbic and nigrostriatal functions. *J Neurosci* 2012; 32: 14094–14101.
172. Watabe-Uchida M, Eshel N, Uchida N. Neural circuitry of reward prediction error. *Annu Rev Neurosci* 2017; 40: 373–394.

173. Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE. Chapter 6: widely projecting systems: monoamines, acetylcholine, and orexin. Sydor A, Brown RY (editors). *Molecular neuropharmacology: A foundation for clinical neuroscience*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2009: 147–157.
174. Neto LL, Oliveira E, Correia F, Ferreira AG. The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation* 2008; 11: 13–22.
175. Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM. The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience* 2015; 301: 529–541.
176. Meredith GE, Agolia R, Arts MPM, Groenewegen HJ, Zahm DS. Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 1992; 50: 149–162.
177. Salgado S, Kaplitt MG. The nucleus accumbens: a comprehensive review. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015; 93: 75–93.
178. John H. M. *Neuroanatomy Text and Atlas*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2021: 367-368.
179. Johnston D, Amaral DG. Hippocampus. In: *The synaptic organization of the brain*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2004: 455–98.
180. Witter M. Chapter 5 - Hippocampus. In: Watson C, Paxinos G, Puelles LBT-TMNS, editors. *San Diego: Academic Press*, 2012: 112–139.
181. Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. *J Clin Neurophysiol* 2017; 34: 300–306.
182. Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 519–534.
183. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002; 16: 331–348.

184. Penfield W, Faulk JR. The Insula: Further observations on its function. *Brain* 1955; 78: 445–470.
185. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2007; 315: 531–534.
186. Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms. *Alcohol Res Heal* 2008; 31: 185-186.
187. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18: 247–291.
188. Hodge CW, Samson HH, Chappelle AM. Alcohol self-administration: further examination of the role of dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1083–1091.
189. Weiss F, Lorang MT, Bloom FE, Koob GF. Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 250–258.
190. Rassnick S, Stinus L, Koob GF. The effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens and the mesolimbic dopamine system on oral self-administration of ethanol in the rat. *Brain Res* 1993; 623: 16–24.
191. Ulm RR, Volpicelli JR, Volpicelli LA. Opiates and alcohol self-administration in animals. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 5-14.
192. Olive MF, Koenig HN, Nannini MA, Hodge CW. Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. *J Neurosci* 2001; 21: 184-185.
193. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 232–243.
194. Koob GF. A role for GABA mechanisms in the motivational effects of alcohol. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1515–1525.
195. Harvey SC, Foster KL, McKay PF, Carroll MR, Seyoum R, Woods JE, et al. The GABAA receptor $\alpha 1$ subtype in the ventral pallidum regulates alcohol-seeking behaviors. *J Neurosci* 2002; 22: 3765–3775.

196. Biggio G, Concas A, Follesa P, Sanna E, Serra M. Stress, ethanol, and neuroactive steroids. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 140–171.
197. Sanna E, Talani G, Busonero F, Pisu MG, Purdy RH, Serra M, et al. Brain steroidogenesis mediates ethanol modulation of GABAA receptor activity in rat hippocampus. *J Neurosci* 2004; 24: 6521–6530.
198. Colombo G, Grant KA. NMDA Receptor Complex Antagonists Have Ethanol-like Discriminative Stimulus Effects. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 654: 421–423.
199. Carboni S, Isola R, Gessa GL, Rossetti ZL. Ethanol prevents the glutamate release induced by N-methyl-D-aspartate in the rat striatum. *Neurosci Lett* 1993; 152: 133–136.
200. Roberto M, Schweitzer P, Madamba SG, Stouffer DG, Parsons LH, Siggins GR. Acute and chronic ethanol alter glutamatergic transmission in rat central amygdala: an in vitro and in vivo analysis. *J Neurosci* 2004; 24: 1594–1603.
201. Blednov YA, Adron Harris R. Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) regulation of ethanol sedation, dependence and consumption: relationship to acamprosate actions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 775–793.
202. Pulvirenti L, Diana M. Drug dependence as a disorder of neural plasticity: focus on dopamine and glutamate. *Rev Neurosci* 2001; 12: 141–158.
203. Littleton JM. Acamprosate in alcohol dependence: implications of a unique mechanism of action. *J Addict Med* 2007; 1: 115–125.
204. Virkkunen M, Linnoila M. Serotonin in early onset, male alcoholics with violent behaviour. *Ann Med* 1990; 22: 327–331.
205. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 34–56.
206. Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, Hyttiä P, Lorang MT, Bloom FE, et al. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci* 1996; 16: 3474–3485.

207. Pich EM, Lorang M, Yeganeh M, De Fonseca FR, Raber J, Koob GF, et al. Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *J Neurosci* 1995; 15: 5439–5447.
208. Roy A, Pandey SC. The decreased cellular expression of neuropeptide Y protein in rat brain structures during ethanol withdrawal after chronic ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 796–803.
209. Thorsell A, Repunte-Canonigo V, O'Dell LE, Chen SA, King AR, Lekic D, et al. Viral vector-induced amygdala NPY overexpression reverses increased alcohol intake caused by repeated deprivations in Wistar rats. *Brain* 2007; 130: 1330–1337.
210. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 2008; 59: 11–34.
211. George DT, Gilman J, Hersh J, Thorsell A, Herion D, Geyer C, et al. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism. *Science* 2008; 319: 1536–1539.
212. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2021: 537-545.
213. Gibbs LE. Validity and reliability of the Michigan Alcoholism Screening Test: A review. *Drug Alcohol Depend* 1983; 12: 279–285.
214. Coskunol H, Bagdiken I, Sorias S, Saygili R. Michigan alkolizm tarama testinin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi* 1995; 34: 15–18.
215. Stockwell T, Murphy D, Hodgson R. The severity of alcohol dependence questionnaire: its use, reliability and validity. *Br J Addict* 1983; 78: 145–155.
216. Akyel B, Aldemir E, Altıntoprak AE. Alkol Bağımlılığı Şiddeti Ölçeği: Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatr Dergisi* 2018; 29: 202–208.
217. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De La Fuente JR, Grant M. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 1993; 88: 791–804.

218. Saatcioglu O, Evren C, Cakmak D. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): Validity and reliability. *Türkiye’de Psikiyatri* 2002; 4: 107–113.
219. Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, et al. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 418–427.
220. Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy DN, Caviness VS, et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 192–202.
221. Asensio S, Morales JL, Senabre I, Romero MJ, Beltran MA, Flores-Bellver M, et al. Magnetic resonance imaging structural alterations in brain of alcohol abusers and its association with impulsivity. *Addict Biol* 2016; 21: 962–971.
222. Xiao P, Dai Z, Zhong J, Zhu Y, Shi H, Pan P. Regional gray matter deficits in alcohol dependence: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Drug Alcohol Depend* 2015; 153: 22–28.
223. Cardenas VA, Studholme C, Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *Neuroimage* 2007; 34: 879–887.
224. Fritz M, Klawonn AM, Zahr NM. Neuroimaging in alcohol use disorder: From mouse to man. *J Neurosci Res* 2019; 1: 1-19.
225. Yang X, Tian F, Zhang H, Zeng J, Chen T, Wang S, et al. Cortical and subcortical gray matter shrinkage in alcohol-use disorders: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 66: 92–103.
226. Bühler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 1771–1793.
227. Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lane B, et al. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 1078–1089.

228. Fein G, Di Sclafani V, Cardenas VA, Goldmann H, Tolou-Shams M, Meyerhoff DJ. Cortical gray matter loss in treatment-naïve alcohol dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 558–564.
229. Obernier JA, Bouldin TW, Crews FT. Binge ethanol exposure in adult rats causes necrotic cell death. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 547–557.
230. Mechtcheriakov S, Brenneis C, Egger K, Koppelstaetter F, Schocke M, Marksteiner J. A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry* 2007; 78: 610-614.
231. Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW. Hippocampal Volume in Patients With Alcohol Dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 356–363.
232. Demirakca T, Ende G, Kämmerer N, Welzel-Marquez H, Hermann D, Heinz A, et al. Effects of alcoholism and continued abstinence on brain volumes in both genders. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 1678–1685.
233. Harding AJ, Wong A, Svoboda M, Kril JJ, Halliday GM. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. *Hippocampus* 1997; 7: 78–87.
234. Zou X, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Regional Brain Volume Changes in Alcohol-Dependent Individuals During Short-Term and Long-Term Abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2018; 42: 1062–1072.
235. Beresford TP, Arciniegas DB, Alfors J, Clapp L, Martin B, Du Y, et al. Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1866–1870.
236. Wrase J, Makris N, Braus DF, Mann K, Smolka MN, Kennedy DN, et al. Amygdala Volume Associated With Alcohol Abuse Relapse and Craving. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1179–1184.
237. Bracht T, Soravia L, Moggi F, Stein M, Grieder M, Federspiel A, et al. The role of the orbitofrontal cortex and the nucleus accumbens for craving in alcohol use disorder. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 267-268.

238. Sullivan E V, Deshmukh A, De Rosa E, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Striatal and forebrain nuclei volumes: contribution to motor function and working memory deficits in alcoholism. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 768–776.
239. Sousa SS, Sampaio A, López-Caneda E, Bec C, Gonçalves ÓF, Crego A. Increased Nucleus Accumbens Volume in College Binge Drinkers - Preliminary Evidence From Manually Segmented MRI Analysis. *Front Psychiatry* 2020; 10: 1005-1007.
240. Howell NA, Worbe Y, Lange I, Tait R, Irvine M, Banca P, et al. Increased ventral striatal volume in college-aged binge drinkers. *PLoS One* 2013; 8: 74-164.
241. Grodin EN, Momenan R. Decreased subcortical volumes in alcohol dependent individuals: effect of polysubstance use disorder. *Addict Biol* 2017; 22: 1426-1437.
242. Fein G, Landman B, Tran H, McGillivray S, Finn P, Barakos J, et al. Brain atrophy in long-term abstinent alcoholics who demonstrate impairment on a simulated gambling task. *Neuroimage* 2006; 32: 1465–1471.
243. Hill SY. Trajectories of alcohol use and electrophysiological and morphological indices of brain development: distinguishing causes from consequences. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1021: 245–259.
244. Benegal V, Antony G, Venkatasubramanian G, Jayakumar PN. Imaging study: gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addict Biol* 2007; 12: 122–132.
245. Grace S, Rossetti MG, Allen N, Batalla A, Bellani M, Brambilla P, et al. Sex differences in the neuroanatomy of alcohol dependence: hippocampus and amygdala subregions in a sample of 966 people from the ENIGMA Addiction Working Group. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 1–15.
246. Cardenas VA, Durazzo TC, Gazdzinski S, Mon A, Studholme C, Meyerhoff DJ. Brain morphology at entry into treatment for alcohol dependence is related to relapse propensity. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 561–567.

247. Dager AD, McKay DR, Kent JW, Curran JE, Knowles E, Sprooten E, et al. Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 412–420.
248. Beck A, Wüstenberg T, Genauck A, Wrase J, Schlagenhauf F, Smolka MN, et al. Effect of Brain Structure, Brain Function, and Brain Connectivity on Relapse in Alcohol-Dependent Patients. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 842–852.
249. Bloomer CW, Langleben DD, Meyerhoff DJ. Magnetic resonance detects brainstem changes in chronic, active heavy drinkers. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2004; 132: 209–218



6. EKLER

EK-1. Michigan Alkolizm Tarama Testi

	EVET	HAYIR
1.Şimdi veya biraz sonra bir kadeh atmak hoşunuza gider mi?		
2.Kendinizi normal bir içici olarak hissediyor musunuz? (Normal kavramı ile diğer insanlar kadar veya onlardan daha az içme veya hiç içki içmeme kastedilmektedir.)		
3.Akşam içki içtikten sonra sabah uyandığınızda akşamın bir bölümünü hatırlayamadığınız oldu mu?		
4.İçki içmeniz konusunda eşinizin, anne-babanızın veya yakınlarınızın endişe ettikleri veya yakındıkları oldu mu?		
5.Bir kaç kadeh attıktan sonra mücadele etmeden içki içmeyi durdurabiliyor musunuz?		
6.İçki içtiğiniz için hiç suçluluk duyduunuz mu?		
7.Arkadaşlarınız ve yakınlarınız sizin normal bir içici olduğunuzu düşünüyorlar mı?		
8.İstedığınızde içki içmeyi durdurabiliyor musunuz?		
9.Adsız alkoliklerin (AA) bir toplantısına hiç katıldınız mı?		
10.İçtiğinizde hiç kavga ettiğiniz oldu mu?		
11.İçki içmeniz sizinle eşiniz, anne-babanız veya yakınlarınız arasında sorun oluşturdu mu?		
12.Eşiniz veya yakınlarınız içmeniz konusunda başkalarından yardım istediler mi?		
13.İçtiğiniz için arkadaşlarınızı kaybettiğiniz oldu mu?		
14.İçtiğiniz için işte veya okulda sorunlarla karşılaştığınız oldu mu?		
15.İçtiğiniz için işinizi kaybettiğiniz oldu mu?		
16.İçtiğiniz için arka arkaya birkaç gün sorumluluklarınızı, aileniz veya işinizi ihmal ettiğiniz oldu mu?		
17.İçki içmeye sıklıkla öğleden önce mi başlarsınız?		
18.Hiç alkolle bağlantılı bir karaciğer sorununuz olduğu söylendi mi?		
19.Aşırı içki içtikten sonra hiç Deliryum Tremens veya aşırı titreme tablosuna girdiniz mi, gerçekte olmadığı halde sesler işitip, hayaller gördüğünüz oldu mu?		
20.İçmeniz konusunda başkasından yardım istediniz mi?		
21.İçki nedeniyle hastaneye yattığınız oldu mu?		
22.Bir psikiyatri kliniğine hiç yattınız mı? Eğer yattıysanız içki içmeniz buda rolü var mıydı?		
23.Sinirsel sorunlarınızdan dolayı psikiyatri polikliniğine, bir psikolog veya doktora başvurdunuz mu? Eğer başvurduysanız içki içmeniz buda rolü var mıydı?		
24.Aşırı alkollü olarak veya alkollü içeceklerin etkisi altında araba kullandığınız için hiç tutuklandınız mı? (Evet ise kaç kere?)		
25.İçkiliyken diğer davranışlarınızdan dolayı tutuklandığınız veya birkaç saat dahi olsa gözaltına alındığınız oldu mu? (Evet ise kaç kere?)		

EK-2. Alkol Bağımlılığı Şiddeti Ölçeği

Lütfen son 6 aydaki tipik bir ağır içici olduğunuz dönemi düşünün. Bu dönem ne zamandı?

Ay:.....Yıl:.....

.....Lütfen alkol alımınız hakkındaki aşağıdaki tüm soruları sizin için en uygun yanıtı daire içine alarak cevaplayın.

Ağır içtiğiniz o dönem boyunca	Neredeyse hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen hemen her zaman
1. Alkol aldığım günün ertesinde, terlemiş olarak uyanırdım.				
2. Alkol aldığım günün ertesinde, sabah hissettiğim ilk şey ellerimin titremesi olurdu.				
3. Alkol aldığım günün ertesinde, sabah alkol almazsam bütün vücudum şiddetle titrerdi.				
4. Alkol aldığım günün ertesinde, terden sırlıklam olmuş vaziyette uyanırdım.				
5. Alkol aldığım günün ertesinde, sabah uyanmaktan korkardım.				
6. Alkol aldığım günün ertesinde, uyandıktan hemen sonra insanlarla bir araya gelmekten korkardım.				
7. Alkol aldığım günün ertesinde, uyandığımda kendimi çaresizliğin sınırında hissederdim.				
8. Alkol aldığım günün ertesinde, uyandığımda çok korkmuş hissederdim.				
9. Alkol aldığım günün ertesinde, sabah alkollü bir içecek içmek isterdim.				
10. Alkol aldığım günün ertesinde, mümkün olduğunca kısa sürede birkaç alkollü içkiyi ardı ardına içerdim.				
11. Alkol aldığım günün ertesinde, titremelerden kurtulmak için sabahları daha fazla alkol alırdım.				
12. Alkol aldığım günün ertesinde, sabah uyandığımda alkollü bir içki almak için çok güçlü bir ihtiyaç duyardım.				

13. Bir günde bir şişe alkollü içkinin (rakı, cin, viski vb.) dörtte birinden (çeyreğinden) fazlasını içtim (1 şişe şarap ya da 7 şişe bira).				
14. Bir günde bir şişe alkollü içkinin (rakı, cin, viski vb.) yarısından fazlasını içtim (2 şişe şarap ya da 15 şişe bira).				
15. Bir günde bir şişe alkollü içkiden (rakı, cin, viski vb.) fazlasını içtim (4 şişe şarap ya da 30 şişe bira).				
16. Bir günde iki şişe alkollü içkiden (rakı, cin, viski vb.) fazlasını içtim (8 şişe şarap ya da 60 bira).				

Aşağıdaki durumları zihninizde canlandırın:

1. Birkaç haftadır hiç alkol almamışsınız.
2. Bunun ardından 2 gün boyunca yoğun bir şekilde içtiniz.

Yoğun olarak içtiğiniz o iki günün ardından, ertesi sabah kendinizi nasıl hissedersiniz?

	Hiç	Hafif	Orta derecede	Oldukça fazla
17. Terlemeye başladım.				
18. Ellerim titrerdi.				
19. Vücudum titrerdi.				
20. İçmek için yoğun bir isteğim olurdu.				

EK-3. Alkol Kullanım Bozukluğu Tanıma Testi

1. Alkollü içecekleri ne sıklıkta kullanırsınız?

- (0) Hiçbir zaman (1) Ayda bir veya daha az (2) Haftada bir veya daha az
(3) Haftada 2-4 kez (4) Haftada 5 kez veya daha fazla

2. Alkol aldığınız zaman günde kaç standart içki içersiniz?

- (0) 1 (1) 2 (2) 3-4 (3) 5-6 (4) 7 ve daha fazla

3. Bir seferde 6 veya daha fazla standart içki içme sıklığınız?

- (0) Hiç bir zaman (1) Ayda bir kezden az (2) Her ay (3) Her hafta
(4) Her gün veya yaklaşık her gün

4. Geçtiğimiz yıl içinde kaç kez içmeye başladıktan sonra alkol alımını durduramadınız?

- (0) Hiç bir zaman (1) Ayda bir kezden az (2) Her ay (3) Her hafta
(4) Her gün veya yaklaşık her gün

5. Geçen yıl içinde alkollü içki içmeniz nedeniyle normalde sizden bekleneni yapmakta kaç kez başarısız oldunuz?

- (0) Hiç bir zaman (1) Ayda bir kezden az (2) Her ay (3) Her hafta
(4) Hergün veya yaklaşık hergün

6. Geçen yıl fazla alkollü içki içtiğiniz bir gecenin sabahında kendinize gelebilmek için alkollü bir içki almanız kaç kez gerekti?

- (0) Hiç bir zaman (1) Ayda bir kezden az (2) Her ay (3) Her hafta
(4) Hergün veya yaklaşık hergün

7. Geçen yıl kaç kez alkollü bir içki içtikten sonra suçluluk veya pişmanlık duyduğunuz oldu?

- (0) Hiç bir zaman (1) Ayda bir kezden az (2) Her ay (3) Her hafta
(4) Hergün veya yaklaşık hergün

8. Geçen yıl içinde ne sıklıkta alkollü içki içtiğiniz için ertesi sabah bir önceki gece olanları hatırlayamadınız?

- (0) Hiç bir zaman (1) Ayda bir kezden az (2) Her ay (3) Her hafta
(4) Hergün veya yaklaşık hergün

9. Siz veya bir başkası sizin alkol almanız yüzünden yaralandı mı?

- (0) Hayır (1) Evet, fakat geçen yıl değil (2) Evet, geçen yıl içinde

10. Bir arkadaşınız, bir doktor veya başka bir sağlık çalışanı size alkol almayı kesmenizi önerdi mi?

- (0) Hayır (1) Evet, fakat geçen yıl değil (2) Evet, geçen yıl içinde

7. ÖZGEÇMİŞ

İlkokulu, Gebeli İlkokulu ve 75. Yıl İlköğretim Okulu'nda tamamladım. 2004 yılında Düziçi Anadolu Öğretmen Lisesine yerleştim ve 2008 yılında mezun oldum. 2008 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2014 yılında mezun oldum. 2015 Mart ayına kadar Düziçi Toplum Sağlığı Merkezinde pratisyen doktor olarak çalıştım. 2015 Mart ayı ile 2017 Ekim ayı arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalında uzmanlık öğrencisi olarak çalıştım. 2017 yılından itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.