



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN BİREYLERDE
KLOTHO, NÖROTROFİK FAKTÖRLER (NGF, BDNF, GDNF)
VE İLİŞKİLİ ETMENLERİN İNCELENMESİ**

ONUR DAVUTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET BÜLENT YAZICI

2025-SAKARYA

T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN BİREYLERDE
KLOTHO, NÖROTROFİK FAKTÖRLER (NGF, BDNF, GDNF)
VE İLİŞKİLİ ETMENLERİN İNCELENMESİ**

ONUR DAVUTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. AHMET BÜLENT YAZICI

2025-SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Tez Sahibi : Onur Davutoğlu

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Alkol Kullanım Bozukluğu Olan Bireylerde Klotho, Nörotrofik Faktörler (NGF, BDNF, GDNF) ve İlişkili Etmenlerin İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Unvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.12.2023 tarihinde onay alarak (onay no: E-16214662-050.01.04-319663-191) hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../.....

Onur Davutoğlu

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Esra YAZICI başta olmak üzere, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali Savaş ÇİLLİ, Prof. Dr. Atila EROL' a;

Tez sürecim boyunca nezaket ve sabırla beni destekleyen, tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Ahmet Bülent YAZICI' ya;

Hayatımın her alanında yanımda olan eşim Zekiye DAVUTOĞLU' na,

Sakarya'yı benim için özel kılan, uzmanlık eğitimi süresince yanımda olan sevgili dostlarım Abdüllatif KOYUN, Leyla MAMMADOVA, Kübra AKBULUT, Melek KARACA, Sema ŞAHİN, Zeynep ÇELEBİ' ye,

İşe her gün keyifle gelmemi sağlayan, birlikte güzel anılar biriktirdiğim ve bu kliniği güzelleştiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin değerli uzmanlarına, büyük bir özveri ile çalışan kıymetli hemşirelerimize ve tüm personelimize,

Bugünlere gelmemde emekleri sonsuz olan, hep yanımda olduklarını bildiğim sevgili annem, babam, kardeşim ve diğer aile büyüklerime içtenlikle teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Onur Davutoğlu

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Alkol Kullanım Bozukluğu	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Alkolün tarihçesi	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji.....	6
2.1.5. Kalıtım	7
2.1.6. Nörogörüntüleme	9
2.1.7. Endokrin dizge	11
2.1.8. Nörotransmitterler	12
2.1.9. Hastalık öncesi kişilik	13
2.1.10. Hücre plastikliği	14
2.1.11. Tanı koyma ve klinik özellikler	16
2.1.12. Tedavi.....	17
2.1.13. Klinik gidiş ve sonlanış.....	18

2.2.	Bilişsel İşlevler	19
2.3.	Alkol kullanım bozukluğu hastalarında bilişsel işlevler	20
2.3.1.	Hastalık döneminde bilişsel işlevler.....	22
2.3.2.	Alkol kullanım bozukluğunda klinik özelliklerin bilişsel işlevlere etkisi 24	
2.4.	Alkol kullanım bozukluğu nörodejenerasyon ve nöroplastisite	24
2.5.	Nörotrofik faktörler	25
2.5.1.	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)	27
2.5.1.1.	BDNF ve alkol kullanım bozukluğu	28
2.5.1.2.	BDNF ve bilişsel işlevler	31
2.5.2.	Sinir büyüme faktörü (NGF)	33
2.5.2.1.	NGF ve alkol kullanım bozukluğu.....	34
2.5.2.2.	NGF ve bilişsel işlevler.....	36
2.5.3.	Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF).....	38
2.5.3.1.	GDNF ve alkol kullanım bozukluğu.....	38
2.5.3.2.	GDNF ve bilişsel işlevler.....	40
2.6.	Klotho	42
2.6.1.	Klotho ve alkol kullanım bozukluğu.....	44
2.6.2.	Klotho ve bilişsel işlevler.....	45
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1.	Araştırmanın Yeri ve Zamanı	48
	Araştırmanın örnekleme	48
3.1.1.	Hasta grubu için işleme kriterleri.....	50
3.1.2.	Kontrol grubu için işleme kriterleri	50
3.1.3.	Hasta grubu ve kontrol grubu için ortak dışlama kriterleri	50
3.2.	Veri Toplama.....	51
3.2.1.	Sosyodemografik ve klinik veri formu (Ek 2)	51

3.2.2.	Alkol yoksunluğu değerlendirme ölçeği (CIWA-AR): (Ek 3).....	54
3.2.3.	Michigan alkolizm tarama testi (Mahedy ve ark.): (Ek 6).....	54
3.2.4.	Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ) (Ek 5)	54
3.2.5.	Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HAM-A) (Ek 4)	55
3.2.6.	Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği (MOCA) (Ek 7).....	55
3.2.7.	Biyolojik örneklerin toplanması ve saklanması	56
3.3.	Biyokimyasal Analiz	56
3.4.	İstatistiksel Analiz Yöntemi	56
4.	BULGULAR.....	58
4.1.	Sosyodemografik Veriler	58
4.2.	Klinik Veriler	62
4.2.1.	Hasta grubunun alkol kullanım verileri.....	62
4.2.2.	Hasta ve kontrol grubu soy geçmiş verileri.....	65
4.2.3.	Hasta grubu klinik ölçek verileri.....	66
4.2.4.	Hasta ve kontrol grubunun MOCA testinin karşılaştırılması.....	67
4.2.5.	Hasta ve kontrol grubu kloho ve nörotrofik faktörler	68
4.3.	Korelasyon.....	69
4.3.1.	Hasta grubunun nörotrofik faktör ve kloho düzeylerinin birbirleriyle korelasyon analizi	69
4.3.2.	Kontrol grubunun nörotrofik faktör ve kloho düzeylerinin birbirleriyle korelasyon analizi	71
4.3.3.	Hasta grubunun alkol özgeçmişiyile kloho ve nörotrofik faktörlerin ilişkisi	72
4.3.4.	Hasta grubunun sosyodemografik veri formu ilişkisi	74
4.3.5.	Kontrol grubunun sosyodemografik veri formu ilişkisi.....	75
4.3.6.	Hasta grubunun MOCA testi ile nörotrofik faktörlerinin ilişkisi.....	76
4.3.7.	Kontrol grubunun MOCA testi ile nörotrofik faktörlerinin ilişkisi	77

4.3.8. Hasta grubunda MOCA alt parametreleri ile alkol klinik verilerinin ilişkisi	78
4.3.9. Hasta grubunda MOCA alt parametrelerinin yaş ve eğitim durumu ile ilişkisi	81
4.3.10. Kontrol grubunda MOCA alt ölçeği parametreleri ile yaş, eğitim durumunun ilişkisi	82
4.3.11. Hasta grubunda klinik ölçeklerle nörotrofik faktörler ve klothonun korelasyonu	83
4.4. Regresyon Analizleri	84
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	95
6. KAYNAKLAR	107
7. EKLER	134
EK-1: Etik Kurul Kararı	134
EK-2: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	135
EK-3: Alkol Yoksunluk Ölçeği	136
EK-4: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği	136
EK-5: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği	138
EK-6: Michigan Alkolizm Tarama Testi	139
EK-6: Michigan Alkolizm Tarama Testi (Devam)	140
EK-7: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği	141
ÖZGEÇMİŞ	142

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AKB: Alkol Kullanım Bozukluğu

AUD: Alcohol Use Disorder

AMATEM: Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

CDNF: Serebral Dopamin Nörotrofik Faktör

DSM-5: (Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition)
Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EYAM: Erişkin Yataklı Arındırma Merkezinde

GDNF: Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör

HHA: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HAM-A: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi

MAST: Michigan Alcoholism Screening Test

MANF: Mezensefalik Astrosit Kökenli Nörotrofik Faktör

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

NTR: Nörotrofin Reseptörü

SEAH: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TRK: Tropomiyozin Reseptör Kinaz

VKİ: Vücut Kitle İndeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması-1	58
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması-1 (devam).....	59
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması-2 (devam).....	62
Tablo 4.3. Hasta grubunun alkol kullanım verileri-1	63
Tablo 4.3. Hasta grubunun alkol kullanım verileri-1 (devam).....	64
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubu soy geçmiş	66
Tablo 4.6. Hasta grubu klinik ölçek verileri.....	66
Tablo 4.6. Hasta grubu klinik ölçek verileri (devam)	67
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun MOCA testinin karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubu klotho ve nörotrofik faktörler	69
Tablo 4.9. Hasta grubunun klotho düzeyleri ve nörotrofik faktörlerin birbirleriyle korelasyon analizi.....	70
Tablo 4.10. Kontrol grubunun klotho düzeyleri ve nörotrofik faktörlerin birbirleriyle korelasyon analizi.....	71
Tablo 4.10. Kontrol grubunun klotho düzeyleri ve nörotrofik faktörlerin birbirleriyle korelasyon analizi (devam)	72
Tablo 4.11. Hasta grubunun alkol özgeçmişiyle klotho ve nörotrofik faktörlerin ilişkisi	71
Tablo 4.12. Hasta grubunun sosyodemografik veri formu ilişkisi	75

Tablo 4.13. Kontrol grubunun sosyodemografik veri formu ilişkisi.....	76
Tablo 4.15. Kontrol grubunun MOCA testi ile nörotrofik faktörlerinin ilişkisi	78
Tablo 4.16. Hasta grubunda MOCA alt parametreleri ile alkol klinik verilerinin ilişkisi	80
Tablo 4.16. Hasta grubunda MOCA alt parametreleri ile alkol klinik verilerinin ilişkisi (devam).....	81
Tablo 4.17. Hasta grubunda MOCA alt parametrelerinin yaş ve eğitim durumu ile ilişkisi	82
Tablo 4.18. Kontrol grubunda MOCA alt ölçeği parametreleri ile yaş, eğitim durumunun ilişkisi.....	83
Tablo 4.19. Hasta grubunda klinik ölçeklerle nörotrofik faktörler ve klothonun korelasyonu	84
Tablo 4.20. Hasta grubunda MOCA Toplam puanı için ön gördürücüleri	86
Tablo 4.21. Hasta grubunda MOCA görsel-mekansal-yönetici işlevler için ön gördürücüler	87
Tablo 4.23. Hasta grubunda MOCA dikkat testi için ön gördürücüler	88
Tablo 4.24. Hasta grubu MOCA lisan testi için ön gördürücüler	89
Tablo 4.25. Hasta grubu MOCA bellek-gecikmeli hatırlama alt ölçeği için ön gördürücüler	90
Tablo 4.26. Kontrol grubu MOCA toplam puanı için ön gördürücüler	91
Tablo 4.27. Kontrol grubunda MOCA görsel-mekansal-yönetici işlevler için ön gördürücüler	91
Tablo 4.28. Hasta grubunda klotho için ön gördürücüler.....	92

Tablo 4.29. Hasta grubunda NGF için ön gördürücüler..... 93

Tablo 4.30. Hasta grubunda BDNF için ön gördürücüler 93



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Klotho eksikliği ile ilişkili patolojiler.....	43
Şekil 3.1. Örneklem seçimi.....	49
Şekil 4.1. Hasta grubu klotho, nörotrofik faktör düzeylerinin korelasyonu	71
Şekil 4.2. Kontrol grubu nörotrofik faktör ve klotho düzeylerinin korelasyonu	72

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Alkol kullanım bozukluğu (AKB), bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açan ve nöroplastisite ile nörodejenerasyon süreçlerini etkileyen kronik beyin hastalığıdır. Literatür, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ve yaşlanma ile bilişsel işlevlerle ilişkili Klotho proteininin bağımlılığın biyolojik temelinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, AKB tanılı bireylerde klotho, BDNF, GDNF ve NGF düzeylerinin bilişsel işlevler, psikiyatrik belirtiler ve klinik değişkenlerle ilişkisi araştırılmıştır.

YÖNTEM: Çalışma, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi EYAM biriminde yürütülmüş olup, 40 AKB tanılı erkek hasta ve 40 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Bireylere sosyodemografik veri formu, Hamilton Anksiyete (HAM-A), Hamilton Depresyon (HDDÖ) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA) uygulanmıştır. Alkol Yoksunluk Ölçeği (CIWA-AR) ve Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) yalnızca hasta grubuna verilmiştir. Serum klotho, BDNF, GDNF ve NGF düzeyleri ELISA ile ölçülmüş; veriler SPSS’de analiz edilmiştir.

BULGULAR: Hasta grubunda MOCA toplam puanı kontrol grubundan daha düşük ($p<0,001$), NGF düzeyi kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). BDNF ve GDNF düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,062$ ve $p=0,102$). Klotho düzeyi kontrollerde yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,051$). Hasta grubunda Klotho ile NGF arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ($r_s=0,752$; $p=0,001$). MOCA toplam puanı, kümülatif ve aylık alkol kullanım yükleri ile negatif ilişkilidir ($r=-0,582$; $p<0,001$). Regresyon analizlerinde MOCA toplam puanını yordayan değişkenler aylık alkol kullanım yükü ($\beta=-0,500$; $p<0,001$), gelir ($\beta=0,357$; $p=0,004$) ve eğitim düzeyidir ($\beta=0,234$; $p=0,045$); NGF ve Klotho anlamlı yordayıcı değildir.

SONUÇ: Bulgular, AKB’de bilişsel bozulmanın özellikle alkol kullanım yüküyle ilişkili olduğunu göstermektedir. NGF’deki azalmanın bilişsel bozulmayla bağlantısı olasıdır. Klotho grup karşılaştırmasında anlamlı bulunmamış olsa da NGF ile güçlü korelasyonu biyolojik açıdan dikkate değerdir. Nörotrofik faktörler ve Klotho, AKB’de nöroplastisite ve bilişsel işlevler açısından potansiyel biyobelirteçlerdir.

Anahtar Kelimeler: AKB, BDNF, GDNF, klotho, NGF

ABSTRACT

Klotho and neurotrophic factors (NGF, BDNF, GDNF) in alcohol use disorder: clinical and cognitive associations

AIM: Alcohol use disorder (AUD) is a chronic brain disease that disrupts neuroplasticity and cognition. We examined whether serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), glial cell line–derived neurotrophic factor (GDNF), and Klotho are associated with cognitive performance, psychiatric symptoms, and clinical variables in AUD.

MATERIALS AND METHODS: This cross-sectional study included 40 male AUD patients and 40 healthy controls recruited from the Sakarya University Training and Research Hospital. Participants completed a sociodemographic form and the Hamilton Anxiety (HAM-A), Hamilton Depression (HDRS), and Montreal Cognitive Assessment (MOCA). The Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol–Revised (CIWA-AR) and the Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) were administered only to patients. Serum BDNF, GDNF, NGF, and Klotho were measured by ELISA. Data were analyzed in SPSS 28

RESULTS: Cognitive performance (MoCA total) was lower in AUD than controls ($p<0,001$). NGF was higher in controls ($p<0,001$), whereas between-group differences for BDNF and GDNF were not significant ($p=0,062$ and $p=0,102$, respectively). Klotho showed a trend toward higher levels in controls but did not reach significance ($p=0,051$). In patients, Klotho and NGF correlated positively ($r_s=0,752$; $p=0,001$). MOCA correlated negatively with cumulative and monthly alcohol load (e.g., cumulative $r=-0,582$; $p<0,001$). In multiple regression, monthly alcohol load ($\beta=-0,500$; $p<0,001$), income ($\beta=0,357$; $p=0,004$), and education ($\beta=0,234$; $p=0,045$) predicted MoCA; NGF and Klotho were not significant predictors.

CONCLUSION: In AUD, cognitive impairment relates strongly to alcohol load, and lower NGF may be linked to worse cognition. Although the group difference in Klotho was not significant, its strong correlation with NGF suggests biological relatedness. Neurotrophic factors and Klotho warrant further investigation as candidate biomarkers for the neurobiology of AUD and cognition.

Keywords: AUD, BDNF, GDNF, klotho, NGF

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), bireysel etkilerinin ötesinde toplumsal sonuçlarıyla önem taşıyan halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Uluslararası verilere göre, alkol kullanımı her sene milyonlarca insanın yaşamını yitirmesine neden olmakta ve morbidite ile mortalite yükü açısından önde gelen faktörler arasında yer almaktadır. 2019 yılında alkol kullanımına bağlı yaklaşık 2,6 milyon ölüm gerçekleşmiş; bu ölümlerin büyük kısmı bulaşıcı olmayan hastalıklar, kazalar ve yaralanmalar ile ilişkilendirilmiştir (World Health Organization, 2024). Ayrıca dünya nüfusunun yaklaşık %7'sinin alkol kullanım bozukluğu tanısı taşıdığı, erkek cinsiyetinde oran, kadın cinsiyetine kıyasla anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (World Health Organization, 2018). Ülkemizde de alkol kullanım oranlarına bakıldığında ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaya devam ettiği görülmektedir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2023).

Alkol, insanlık tarihi boyunca hem kültürel hem de tıbbi amaçlarla kullanılan bir madde olmuştur. Arkeolojik bulgular, binlerce yıl öncesine uzanan alkol tüketim alışkanlıklarını ortaya koyarken, Mezopotamya ve Antik Yunan'dan günümüze kadar farklı toplumlarda alkolün sosyal yaşamın bir parçası olduğu görülmektedir (Akvardarlar ve ark., 2011; Khaderi, 2019). Bununla birlikte, alkolün zararlı etkileri de erken dönemlerden itibaren fark edilmiş ve çeşitli dinî ve toplumsal kurallar aracılığıyla sınırlandırılmaya çalışılmıştır (Öncü ve ark., 2001). Modern psikiyatri tarihinde ise alkolün olumsuz kullanımının bir "hastalık" olarak tanımlanması 19. yüzyılda başlamış, 20. yüzyılda bağımlılık kavramı sistematik biçimde ele alınmıştır (Sadock ve ark., 2000). Güncel tanısal sınıflamalarda, DSM-5 ile birlikte "alkol kötüye kullanımı" ve "alkol bağımlılığı" terimleri yerine "alkol kullanım bozukluğu" ifadesi kullanılmaya başlanmış; böylece tanı ölçütleri daha kapsayıcı ve derecelendirilebilir bir yapıya kavuşmuştur (APA, 2013).

Alkol kullanım bozukluğunun etiyolojisi oldukça karmaşık ve çok boyutludur. Genetik, psikososyal, biyolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle meydana çıktığı kabul edilmektedir (Karakuş ve ark., 2021). Aile öyküsü, erken yaşta alkolle tanışma, sosyoekonomik koşullar ve kültürel normlar risk faktörleri arasında öne çıkmaktadır

(Jernigan, 2001; Palanci, 2004). Ayrıca kişilik özellikleri de AKB gelişiminde belirleyici rol oynayabilmektedir; dürtüsellik, kaygılı mizaç ve duygusal dengesizlik bu açıdan dikkat çekici özelliklerdir (Hicks ve ark., 2012). Bununla birlikte, alkol kullanım bozukluğunun yalnızca genetik yatkınlık ya da kişisel özelliklerle açıklanamayacağı; çevresel faktörler, çocukluk çağı travmaları ve sosyal ilişkilerin de bu süreçte belirleyici olduğu vurgulanmaktadır (De Rick ve Vanheule, 2006; Yiğit ve Khorshid, 2006).

Son yıllarda yapılan nörobiyolojik araştırmalar, AKB'nin merkezi sinir sistemi üzerinde ciddi yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açtığını ortaya koymuştur. Nörogörüntüleme çalışmaları, özellikle prefrontal korteks, hipokampus ve striatum gibi bölgelerde gri ve beyaz madde kayıplarına işaret etmekte; bu değişiklikler yürütücü işlevler, bellek ve dikkat gibi bilişsel alanlardaki bozulmalarla ilişkilendirilmektedir (Spindler ve ark., 2021; Sullivan ve Pfefferbaum, 2023). Ayrıca dopaminerjik, serotonerjik, GABAerjik ve glutamaterjik sistemlerdeki dengesizliklerin bağımlılık davranışlarının sürdürülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Dharavath ve ark., 2023; Yang ve ark., 2022).

Bu biyolojik süreçlerin anlaşılmasında nörotrofik faktörler özel bir öneme sahiptir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor – BDNF), öğrenme, sinaptik plastisite ve bellek süreçlerinde kritik rol oynamakta; AKB'de BDNF düzeylerinin azalması hem nörodejeneratif süreçlerin hem de bilişsel bozulmaların biyolojik açıklamalarından biri olarak değerlendirilmektedir (Shafiee ve ark., 2023). Glial hücre kökenli nörotrofik faktör (Glial Cell Derived Neurotrophic Factor -GDNF) ise dopaminerjik nöronların sağkalımında önemli rol oynamakta, alkol kullanımına bağlı ödül mekanizmalarının düzenlenmesinde etkili olmaktadır (Kotliarova ve Sidorova, 2021). Sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor - NGF), nöronal gelişim ve plastisiteyi destekleyen bir diğer önemli moleküldür ve AKB'de değişen düzeyleri, bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Keefe ve ark., 2017). Bunlara ek olarak, son yıllarda ilgi çeken Klotho proteini, nöroprotektif özellikleri ve bilişsel işlevlerle ilişkisi nedeniyle dikkat çekmektedir. Klotho düzeylerindeki değişikliklerin bilişsel performans üzerinde etkili olabileceği ve nörodejeneratif süreçlerde rol oynayabileceği bildirilmektedir (Üstün, 2024).

Alkol kullanım bozukluğu yalnızca bireyin fiziksel sağlığını değil, aynı zamanda bilişsel işlevlerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulmalar, bireyin günlük yaşamını ve sosyal işlevselliğini önemli ölçüde sınırlamaktadır. Özellikle uzun süreli ve yoğun alkol tüketimi sonucunda ortaya çıkan nörodejeneratif süreçler, bilişsel işlevlerde kalıcı defisitlere yol açabilmektedir (Bernardin ve ark., 2014b; Gautron ve ark., 2024). Bununla birlikte, ayıklık dönemlerinde belirli bilişsel alanlarda kısmi iyileşmelerin görülebildiği, ancak sosyal biliş ve bazı yürütücü işlev bileşenlerinde kalıcı bozulmaların devam edebildiği bildirilmiştir (Powell ve ark., 2024; Rupp ve ark., 2021).

Alkol kullanım bozukluğunun tedavisinde farmakoterapötik ve psikososyal müdahalelerin beraber kullanılması önerilmektedir. Naltrekson, akamprosat ve disülfiram gibi farmakolojik ajanlar tedavide yer almakta; bilişsel davranışçı terapi ve motivasyonel yaklaşımlar psikoterapötik yöntemler arasında öne çıkmaktadır (Kranzler ve Soyka, 2018; Soyka ve Mueller, 2017). Bununla birlikte, nüks oranlarının yüksekliği, bu bozukluğun kronik ve tekrarlayıcı doğasını ortaya koymaktadır (McKay ve Hiller-Sturmhöfel, 2011). Dolayısıyla tedavi sürecinde yalnızca alkol tüketiminin sonlandırılması değil aynı anda bilişsel ve işlevsel kapasitenin yeniden kazanılması da önem teşkil etmektedir.

Bütün bilgiler ışığında alkol kullanım bozukluğu hem biyolojik hem de psikososyal yönleriyle çok boyutlu bir klinik tablodur. Bilişsel işlevlerdeki bozulmalar, hastalığın seyri ve tedaviye yanıtta belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle BDNF, GDNF, NGF ve Klotho gibi nörobiyolojik belirteçlerin bu süreçlerdeki rollerinin araştırılması hem hastalığın daha net kavranmasına ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine anlamlı katkı sunabilir. Bu tez çalışması da alkol kullanım bozukluğu tanımlı olgularda bilişsel işlevlerin ve ilgili biyobelirteçlerin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkol Kullanım Bozukluğu

2.1.1. Tanım

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), olumsuz fiziksel, ruhsal ve sosyal sonuçlara rağmen aşırı ve denetimsiz alkol alımıyla seyreden, önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır (World Health Organization, 2018). AKB, bireyin kompulsif biçimde alkol kullanması, kullanım üzerinde kontrol kaybının gelişmesi, aşırma ve yineleyici depresmelerle seyreden kronik beyin hastalığı olarak değerlendirilmektedir (Koob ve ark., 2014). Güncel tanımlamada DSM-4'te ayrı kategoriler olarak yer alan “alkol kötüye kullanımı” ve “alkol bağımlılığı” kavramları DSM-5’te terk edilmiştir. Bu iki kavram “alkol kullanım bozukluğu” çatısı altında toplanmış, böylece tanı kriterleri daha kapsayıcı ve derecelendirilebilir bir yapıya kavuşturulmuştur. Bu değişiklik, klinik pratiğe daha esnek bir yaklaşım kazandırmış ve hastalığın şiddetinin hafif, orta ve ağır düzeylerde sınıflandırılmasına olanak sağlamıştır (APA, 2013).

2.1.2. Alkolün tarihçesi

Alkolün kökeni insanlık tarihinin çok erken dönemlerine uzanmaktadır. Arkeolojik bulgular, yerleşik yaşama geçişin ardından fermantasyon yoluyla üretilen içeceklerin tüketildiğini göstermektedir. Özellikle Kuzey Çin’de M.Ö. 8000’li yıllara tarihlenen çömleklerde, pirinç, bal ve yabani meyvelerin fermantasyonu sonucu oluşmuş alkollü içkilerin izlerine rastlanmıştır (Khaderi, 2019). Benzer şekilde, Mezopotamya uygarlıklarında M.Ö. 6000’lerde şarap üretiminin yapıldığı, hatta Hammurabi Kanunlarında alkol kullanımına ilişkin düzenlemelere yer verildiği bildirilmektedir (Akvardarlar ve ark., 2011).

Türk kültüründe alkolün en bilinen ve en eski örneği kımızdır. Kısırak sütünden elde edilen bu içecek, yalnızca besleyici özellikleriyle değil, aynı zamanda dini ritüellerdeki yeriyle de dikkat çekmiştir. Eski Türk topluluklarında “tanrıların içkisi” olarak anılan kımız, hem şifa verici bir madde olarak kullanılmış hem de toplumsal yaşamın bir parçası olmuştur (Zat, 1994). Homeros’un İlyada’sında dahi kımızdan

söz edilmesi, bu içeceğin kültürel coğrafyada geniş etki alanına sahip olduğunu işaret etmektedir (Zat, 1994).

Alkol tarih boyunca yalnızca keyif verici bir madde olarak değil, tıbbi bir araç olarak da kullanılmıştır. Antik Yunan’da Hipokrat, şarabı çeşitli hastalıkların tedavisinde önermiş, Roma döneminde Julius Sezar, askerlerinin bağırsak enfeksiyonlarından korunması için şarap tüketimini teşvik etmiştir (Ceylan, 1998; Öncü ve ark., 2001). Ancak alkolün zararları da erken dönemlerden itibaren fark edilmiş ve bazı dinlerde ölçüsüz kullanım yasaklanmıştır. Musevilikte sarhoşluk kısıtlanmış, Hristiyanlıkta ise şarap dini bir sembol olarak korunmakla birlikte aşırı kullanım eleştirilmiştir (Öncü ve ark., 2001).

Bilimsel anlamda alkolün zararlı kullanımına ilişkin değerlendirmeler modern çağda sistematik hale gelmiştir. 1810 yılında Benjamin Rush, aşırı alkol kullanımını “hastalık” olarak tanımlamış, ardından 1849’da Magnus Huss “alkolizm” terimini literatüre kazandırmıştır (Aldemir ve Tan, 2011). 20. yüzyılda Jellinek, alkol bağımlılığını patolojik bir süreç olarak tanımlayarak bağımlılık çalışmalarının temelini atmıştır (Sadock ve ark., 2000). Edwards ve Gross’un 1976’da geliştirdiği “Alkol Bağımlılığı Sendromu” kavramı ise tanısal sınıflandırmalara yön vermiştir (Edwards ve Gross, 1976). Günümüzde DSM-5 ile “alkol kötüye kullanımı” ve “alkol bağımlılığı” birleşmiş ve “alkol kullanım bozukluğu” terimi kullanılmaya başlanmıştır (APA, 2013). Böylece alkol, binlerce yıllık kültürel ve tıbbi serüvenin ardından, modern psikiyatri çerçevesinde bir hastalık kategorisine dönüşmüştür.

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü raporlarına istinaden 2019’da dünya genelinde alkol tüketimine bağlı olarak yaklaşık 2,6 milyon kişi yaşamını yitirmiştir. Ölüm nedenlerinin dağılımına bakıldığında, 1,6 milyonunun bulaşıcı olmayan hastalıklardan, 700 bininin kazalar ve yaralanmalardan, 300 bininin ise bulaşıcı hastalıklardan kaynaklandığı görülmektedir. Alkol kaynaklı ölüm yükü erkeklerde daha ağır olup, 2019 yılında erkeklerde yaklaşık 2 milyon, kadınlarda ise 600 bin ölüm bildirilmiştir (World Health Organization, 2024). Tahmini olarak dünya nüfusunun %7’si, yani 15 yaş ve

üzeri yaklaşık 400 milyon kişi, alkol kullanım bozuklukları ile yaşamaktadır. Bunların 209 milyonu ise alkol bağımlılığı tanısı almıştır (World Health Organization, 2024).

Ülkemizde TÜİK'in 2019–2022 yıllarını kapsayan istatistiklerine göre, 15 yaş ve üzeri nüfusta alkol kullanım oranı 2019'da %14,9 iken 2022'de %12,1'e düşmüştür. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 2022 yılı için kadınlarda %5,9, erkeklerde %18,4 oranları bildirilmiştir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2023). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2018 yılında yayımlanan verilere göre, AKB prevalansı dünya genelinde %5,1, Türkiye'de ise %4,8 olarak bildirilmiştir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, erkeklerde %8,1, kadınlarda %1,7 oranları saptanmıştır (World Health Organization, 2018).

2.1.4. Etiyoloji

Alkol kullanım bozukluğunun (AKB) etiyolojisi tek bir nedene bağlanamayacak kadar karmaşık olup, kişiden kişiye farklılık gösteren genetik, biyolojik, psikososyal ve çevresel faktörlerin birleşiminden oluşmaktadır (Karakuş ve ark., 2021).

Veriler, alkol tüketiminin yaş ilerledikçe arttığını; erkeklerde ise kadınlara oranla AKB görülme sıklığının daha fazla olduğunu raporlamaktadır. Özellikle alkole tanışma yaşının erken olması, ilerleyen dönemlerde AKB gelişme riskini belirgin şekilde artırmaktadır (Jernigan, 2001; Palanci, 2004).

Sosyokültürel faktörler alkol kullanımında önemlidir. Dünyada bazı toplumlarda alkol tüketim oranları daha yüksek iken bazı toplumlarda oldukça düşük düzeylerde saptanmıştır. Eğitim düzeyinin düşük olduğu toplumlarda AKB sıklığı daha yüksek seyrettiğine dair bulgular bulunmuştur (Yüksel N, 2001). Epidemiyolojik veriler, 1990–2017 yılları arasında evrensel alkol tüketiminin artış yönünde seyrettiğini ve bu eğilimin 2030 yılına dek devam etmesinin beklendiğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda, alkol kullanımındaki artışın eğitim, gelir ve toplumsal dinamiklerle anlamlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmektedir. Eğitim düzeyi düşük toplumlarda alkol kullanım bozukluğu (AKB) sıklığının daha yüksek seyrettiğine dair bulgular da bu sonuçları desteklemektedir (Manthey ve ark., 2019).

Genetik faktörler açısından bakıldığında, tek yumurta ikizlerinde bağımlılık düzeyleri %40–60 oranında benzerlik saptandığı bildirilmektedir. Ancak alkol ve madde bağımlılığında yalnızca genetik faktörler değil, psikososyal ve çevresel dinamiklerin de etiyopatogeneizde rol aldığı, multifaktöriyel etiyoloji söz konusu olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla tek başına genetik faktörlerin nedensel etkisi sınırlıdır (Öztürk ve Sağlığı, 2015).

Çevresel faktörler AKB gelişiminde genetik kadar önemlidir. Bireyin yaşadığı ortam, sosyal ilişkileri, çocuklukta maruz kaldığı travmalar ve aile içi dinamikler önemli risk etkenleri arasında gösterilmiştir. Özellikle aile bireylerinde yaygın alkol kullanımının olması, çocuklarda alkol kullanım riskini artırmaktadır (De Rick ve Vanheule, 2006; Yiğit ve Khorshid, 2006).

Kişilik özellikleri de AKB' nin etiyolojisinde kritik bir yere sahiptir. Kaygılı, içe dönük, aşırı umursamaz, düzenli ilişki kurmakta zorlanan ya da cinsel baskı yaşayan bireylerde AKB gelişme olasılığı daha yüksektir (Nace ve ark., 1991).

Psikanalitik kuram alkol kullanan bireylerde sıklıkla oral dönemde yaşanan çatışmalara dikkat çekmekte, baskıdan kurtulma ve eksiklikleri telafi etme eğiliminin alkol kullanımını artırabileceğini öne sürmektedir (Sadock ve ark., 2000). Bilişsel kuramda ise sosyal öğrenme mekanizması ön plana çıkarken, davranışçı kuramda model alma, koşullanma, pekiştirme süreçleri ve alkolün pozitif beklentilerle ilişkilendirilmesi önem kazanmaktadır (Vannicelli, 1987).

2.1.5. Kalıtım

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) etiyolojisi, genetik altyapı ve çevresel faktörlerin maruziyetiyle şekillenen bu çok boyutlu yapı, bozukluğun ortaya çıkışında belirleyici rol oynamaktadır. Evlatlık, ikiz ve aile temelli araştırmaların meta-analizleri, genetik bileşenin duyarlılıkta belirgin payı olduğunu raporlamaktadır. Genel bulgulara göre AKB' nin kalıtlabilirliği yaklaşık %40–60 arasındadır. Bu değer, farklı çalışmalarda hafif oynamalar göstermekle birlikte, birçok çalışmanın uzlaştığı aralıktır (B. Verhulst ve ark., 2015).

Evlatlık ve ikiz çalışmaları ile elde edilen raporlar, genetik etkinin tek başına belirleyici olmadığını; paylaşılmış ve özgün çevresel faktörlerin de anlamlı katkı sağladığını ortaya koyar. Meta-analizler paylaşılmış çevrenin toplam varyansın kısmen küçük bir kısmını (yaklaşık %10 civarı) açıklarken, özgün çevresel faktörlerin ve bireysel yaşam deneyimlerinin önemli olduğu sonucuna ulaşmıştır. Dolayısıyla aile öyküsünün riski artırdığı durumlarda dahi çevresel müdahalelerin önlenmede ve tedavide etkili olabileceğini göstermektedir (B. Verhulst ve ark., 2015).

Moleküler genom çapı ve genetik çalışmaları AKB'nin monogenik olmayan, poligenik bir temel üzerine kurulu olduğunu desteklemektedir. ADH1B ve ALDH2 gibi alkol metabolizmasında görev yapan genler ile dopaminerjik, GABAerjik, glutamaterjik ve opioid sistemlerle ilişkili genlerde tanımlanan varyantlar, riski modüle eden biyolojik yollar olarak tanımlanmıştır ancak tek bir varyantın etkisi genellikle küçüktür ve riskin büyük kısmı birçok genetik varyantın toplu etkisinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca SNP-temelli (genotip tabanlı) tahminler ile aile/ikiz temelli kalıtım tahminleri arasında bir fark olduğu, bunun nadir varyantlar, epistaz ve gen-çevre etkileşimlerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Mayfield ve ark., 2008).

Türkiye literatürü ve yerel incelemeler de genel bulguları desteklemektedir. Yerli literatürdeki derleme ve klinik çalışmalar, alkol kullanım bozukluklarının gelişiminde aile öyküsü ve genetik eğilimin belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca çocuk-ergen dönemi çalışmalarında genetik etkinin yaşla birlikte arttığı, ergenlikte çevresel etkenlerin daha baskın olabileceği vurgulanmıştır. Araştırmalar ADH/ALDH, OPRM1, GABRA2 gibi aday genleri inceleyen çalışmaların Türkiye örneklemleriyle incelendiğini, fakat nüfus büyüklüğü ve genomik altyapı kısıtları nedeniyle uluslararası büyük ölçekli GWAS çalışmalarıyla karşılaştırıldığında sınırlı sayıda çalışmanın mevcut olduğunu göstermektedir (Üstün, 2024).

Klinik çıkarımlar açısından, ailede AKB öyküsünün varlığı bireysel risk değerlendirmesinde önemli bir ipucu sağlar ancak genetik yatkınlık tek başına tanı veya kaçınılmazlık anlamına gelmez. Gen-çevre etkileşimleri göz önünde bulundurularak erken müdahale, çocuklukta travma ve aile işlev bozukluklarının ele

alınması, eğitim ve sosyoekonomik destekler yoluyla genetik riski modifiye etme potansiyeli bulunmaktadır. Ayrıca poligenik risk skorlarının gelecekte bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesinde yardımcı olma potansiyeli vardır fakat bu skorların klinik uygulamaya dahil edilmesi için halen büyük, çeşitlendirilmiş ve etnik olarak temsil edici çalışmalar gereklidir (B. Verhulst ve ark., 2015).

2.1.6. Nörogörüntüleme

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), tekrarlayan aşırı alkol alımı ve eşlik eden davranışsal değişimler ile karakterize kronik beyin hastalığıdır. MRI, fMRI, DTI, PET ve MR spektroskopisi gibi nörogörüntüleme tekniklerinin son birkaç dekatta sağladığı bulgular, alkol kullanım bozukluğunun merkezi sinir sistemi (MSS) üstündeki yapısal ve işlevsel etkilerini aydınlatmıştır. Bu çalışmalar hem mikro yapısal hem de makro yapısal hasar ve fonksiyonel yeniden yapılanma kanıtları sunmaktadır (Sullivan ve Pfefferbaum, 2023).

Yapısal MRI çalışmaları AKB’de yaygın gri madde (Baek ve ark., 2024) hacim azalması bildirmiştir; etkilenen başlıca bölgeler prefrontal korteks, insula, hipokampus, striatum ve talamusu içeren kortikostriatal-limbik devredir. Bu azalmalar, alkol maruziyeti süresi ve yaşam boyu tüketimle ilişkilendirilmektedir; uzun süreli ve ağır kullanım gri madde kaybını güçlendirir. Meta-analizler ve geniş örneklemli çalışmalarda kortikal kayıplar ile bilişsel-yürütücü bozukluklar arasında tutarlı ilişkiler bulunmuştur (Spindler ve ark., 2021).

DTI ve diğer difüzyon temelli yöntemler AKB’de aksiyon potansiyellerinin iletimi ve ağlar arası bağlantı için kritik olan beyaz madde bütünlüğünde bozulma göstermektedir. Etkilenen corpus callosum, fornix, uzun menzilli asosyatif traktlar ve frontal bağlantılar sıklıkla etkilenir; bu değişiklikler yürütücü işlev bozuklukları, impulsivite ve davranışsal kontrol eksiklikleriyle ilişkilidir. İnsan çalışmalarındaki gelişmeler, hayvan modelleriyle paralel olarak alkolün beyaz madde mikro-yapısını bozduğunu ve erken yoksunluk döneminde bile ilerleyici değişiklikler gözlenebildiğini göstermiştir (De Santis ve ark., 2019).

Yapılan fMRI çalışmaları, alkolle ilişkili uyaranlara (görsel, işitsel, işitsel-görsel) karşı mezolimbik sistem; ventral striatum, amigdala, anterior singulat korteks ve ventromedial prefrontal korteks gibi ödül-duyarlı alanlarda artmış reaktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Diğer yandan, istirahat hâlinde yapılan fonksiyonel bağlantı çalışmalarında (rs-fMRI) dikkat/ayırt etme (salience), ön tanımlı mod (default mode) ve yürütücü (frontoparietal) ağlar arasındaki etkileşimlerin bozulduğu, bu bozulmanın klinik şiddet, yoksunluk belirti ve nüks riskini yordamada anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, hem uyarana özgü öğrenme/duyarlanmaya hem de büyük-ölçekli ağ düzeyinde reorganizasyona işaret eder (De Santis ve ark., 2019).

Nörogörüntüleme bulguları yalnızca hastalığın patofizyolojisini açığa çıkarmakla kalmamış, aynı zamanda tedavi etkinliğini ve nüks riskini öngören potansiyel biyobelirteçler sunmuştur. Örneğin belirli prefrontal ve striatal hacim/aktivasyon profilleri ile tedavi yanıtı (ör. naltrekson) arasında ilişki öneren çalışmalar vardır; yine de bu alandaki kanıtlar heterojendir ve klinik uygulamaya geçmeden önce tekrarlayan, prospektif ve çok merkezli doğrulama gereklidir. fMRI tetikleyen uyarı-reaktivite paradigması, farmakoterapötik etki mekanizmalarını değerlendirmede ve ilaç geliştirmede yararlı olacağı kabul görmektedir (Grodin ve Ray, 2019).

MR spektroskopisi çalışmaları glutamat, N-asetilaspartat ve diğer metabolitlerde değişiklikler gösterirken; PET çalışmaları nöroinflamasyon ve glia aktivasyonunu incelemiştir. Nöroinflamasyon verileri karışıktır, ancak bazı bulgular kronik ağır alkol tüketiminin nöroimmün yanıtı tetikleyebileceğini düşündürmektedir ve bu alanda ileri görüntüleme (moleküler PET) çalışmalarının sayısı artmaktadır (Fritz ve ark., 2022).

Nörogörüntüleme literatürü AKB’de tekrarlanabilir yapısal ve fonksiyonel bozulmalar olduğunu göstermesine rağmen, çalışmalar arasında heterojenlik (ör. örneklem boyutu, komorbid psikotik/majör depresif bozukluk, hepatik durum, beslenme eksiklikleri, alkol maruziyeti derecesi, tarama/analiz protokolleri) fazladır. Gelecekteki çalışmalar için öneriler şunlardır: daha büyük, çok merkezli prospektif kohortlar; maruziyeti, bağımlılık süresini ve yoksunluk sürecini nicelleştiren standardize veri toplama; multimodal görüntüleme (yapısal DTI, fMRI, PET) ile veri

bütünleştirme; genetik/poligenik verilerle görüntüleme-fenotip ilişkilendirmeleri yoluyla biyolojik alt tiplerin tanımlanması. Bu yaklaşımlar hem patofizyolojik mekanizmaları netleştirecek hem de kişiselleştirilmiş tedavi ve prognostik modellere giden yolu açacaktır (Sullivan ve Pfefferbaum, 2023).

2.1.7. Endokrin dizge

Alkol kullanım bozukluğunun endokrin sistem üzerindeki etkilerinin akut ve kronik kullanım dönemlerinde değişkenlik gösterdiğini ve birden fazla hormonal eksen kapsayan geniş bir biyolojik etki alanına sahip olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) ekseninde görülen değişiklikler dikkat çekmektedir. Kronik alkol kullanımında kortizol düzeylerinde artış, HHA ekseninde düzensizlik ve stres yanıtında bozulma olduğu bildirilmiştir (Sinha, 2008). Bu durum, bağımlılığın stres duyarlılığını artırarak nüks riskini güçlendirdiğini göstermektedir. Ayrıca akut alkol alımı başlangıçta kortizol salınımını geçici olarak artırırken, kronik maruziyet bu cevabın bozulmasına yol açmaktadır (Blaine ve ark., 2016).

Üreme hormonları üzerindeki alkol etkileri, literatürde biyolojik ve endokrinolojik mekanizmalar açısından kapsamlı biçimde incelenmiş ve önemli bir araştırma alanı oluşturmuştur. Erkeklerde kronik alkol kullanımının testosteron düzeylerinde düşüşe, folikül stimulan hormon ve luteinizan hormon salınımında bozulmaya neden olduğu, bunun da hipogonadizm ve infertilite riskini artırdığı gösterilmiştir (Emanuele ve Emanuele, 2001; Rachdaoui ve Sarkar, 2017). Kadınlarda ise menstrual düzensizlikler, ovulatuvar siklus bozuklukları ve östrojen düzeylerinde değişiklikler rapor edilmiştir. Bu değişikliklerin hem doğrudan gonadal toksisite hem de hipotalamik GnRH salınımının bozulması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Rachdaoui ve Sarkar, 2017).

2021 yılında yayımlanan bir çalışmada, kortizolün alkolle ilişkili anıların ve arzusunun yönetilmesinde potansiyel bir tedavi aracı olarak değerlendirildiği belirtilmiştir. Bu çalışma, kortizolün alkolle ilişkili anıların hatırlanmasını inhibe ederek ve yok sayma hafızasını güçlendirerek arzu düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak, kortizolün etkilerinin alkol kullanım bozukluğunun şiddetine

bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği ve konunun ek çalışmalara gereksinim duyduğu belirtilmiştir (Soravia ve ark., 2021).

2.1.8. Nörotransmitterler

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), beynin nörotransmitter sistemlerinde önemli değişikliklere yol açarak bağımlılık ve tedaviye dirençli davranışlarla ilişkilidir. Güncel literatürdeki bulgular, GABAerjik, serotonerjik, dopaminerjik, glutamaterjik ve opioid sistemlerin, alkol kullanım bozukluğunun patofizyolojisinde etkileşim hâlinde işlev gören ana nörokimyasal mekanizmalar olduğunu raporlamıştır (Yang ve ark., 2022).

Motivasyon ve ödül mekanizmalarında, dopamin kritik bir nörotransmitterdir. AKB'li bireylerde, özellikle ventral striatuma dopamin salınımının artması, alkol arzusunun ve tüketiminin güçlenmesine katkı sağlar. Özellikle dopamin D2 reseptör ekspresyonundaki azalma, ödül işleme bozukluklarıyla ilişkilidir ve bu durum tedaviye dirençli bağımlılık davranışlarını açıklayabilir (Yang ve ark., 2022).

Serotonin, ruh hali ve dürtü kontrolüyle ilişkili bir nörotransmitterdir. AKB' de serotonin düzeylerinde bozulmalar, depresif semptomlar ve alkol arzusunun artmasıyla bağlantılıdır. Yapılan çalışmalar, serotonin transporter (SERT) düzeylerindeki azalmanın serotonerjik sistemde gözlenen bozulmaların nörobiyolojik bir yansıması ve olası biyobelirteci olabileceğini göstermektedir (Castle ve Flanigan, 2024).

GABA, inhibe edici bir nörotransmitter olarak, alkolün MSS üzerindeki baskılayıcı etkilerini artırır. Kronik alkol kullanımı, GABA-A reseptörlerinin duyarlılığını artırarak tolerans gelişimine yol açar. Öte yandan, glutamat, eksitator bir nörotransmitter olup, alkolün etkisiyle NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, nörotoksisite ve nöroplastisite bozukluklarına neden olabilir (Dharavath ve ark., 2023).

Endojen opioid sisteminin, alkolün ödül etkilerinde önemli bir rolü vardır. AKB'de opioid reseptörlerinin duyarlılığındaki değişiklikler, alkolün pozitif pekiştireci

etkisini artırabilir. Bu nedenle opioid antagonistleri, bu sistemi hedef alarak alkol tüketimini azaltmada etkili olabilir (Koob ve Volkow, 2010).

2.1.9. Hastalık öncesi kişilik

Premorbid kişilik özelliklerinin AKB tanısının gelişiminde çok önemli risk faktörü olduğu raporlanmıştır. Çeşitli araştırmalar, erken yaşlarda gözlenen dürtüsellik, negatif duygulanım ve davranışsal disinhibisyon gibi eğilimlerin, genç yetişkinlik döneminde AKB başlangıcını ve devamlılığını öngördüğünü göstermiştir. Örneğin Minnesota’da yapılan bir çalışmada, ergenlik çağında ölçülen negatif duygulanım ve disinhibisyon skorlarının 17–24 yaş arasındaki AKB başlangıcı ve AKB’nın seyriyle güçlü ilişkisi olduğu (17 yaşta başlayan ve kalıcı AKB olan bireyler, olgunlukla birlikte tipik düşüş göstermeyen negatif duygulanım düzeylerine sahip çıkmıştır) saptanmıştır (Hicks ve ark., 2012).

Kişilik bozukluğu özellikleri, özellikle antisosyal ve borderline kişilik bozukluğu kriterleri, AKB gelişiminde öne çıkan premorbid risk göstergeleridir. Norveç’te yapılan bir ikiz çalışmasında, çocukluk döneminde davranış bozukluğu ve borderline kriterlerinden kendine zarar veren impulsif davranışlar 10 yıl sonrası AKB riskini öngören bağımsız kriterler olarak belirlenmiştir; antisosyal kriter hem genetik hem çevresel faktörlerle, borderline kriteri ise daha ziyade genetik örtüşmeyle ilişkilendirilmiştir (Rosenström ve ark., 2018).

Premorbid kişilik ile AKB arasındaki ilişki sırasında, kişilik özelliklerinin yalnızca risk faktörü olarak kalmayıp, AKB sürecinde değişebileceği de gösterilmiştir. AKB süreci, bazı kişilik özelliklerinde geçici bir dengesizlik yaratabilir; ancak kişilik farklılıklarının önemli bir kısmının alkol kullanımından önce şekillendiği düşünülmektedir (Hicks ve ark., 2012).

AKB ile ilişkili diğer özellikler arasında düşük sorumluluk, düşük uyumluluk, yüksek duygusal dengesizlik de bulunmaktadır. Büyük veri kümeleriyle yapılan meta-analizlerde “riskli alkol kullanımı” kategorileri, zamanla uyumlulukta ve sorumluluk-bilincinde düşüş ile, duygusal stabilitede azalma ile ilişkilendirilmiştir (Hakulinen ve Jokela, 2019).

Premorbid kişiliği belirleyen özelliklerin AKB'nin şiddeti, tedaviye yanıt ve nüks riskiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin antisosyal kişilik bozukluğu kriterlerinden davranım bozukluğu geçmişi olan bireylerin, tedavi sürecinde daha yüksek şiddetli kullanım ve nüks eğilimi bildirdikleri çalışmalarda gözlemlenmiştir (Rosenström ve ark., 2018).

Ayrıca, kişilik bozukluğu tanısı olmayan bireylerde bile kişilik özellikleri üzerinden yapılan ölçümler, AKB riskini öngörmeye tanı sınırlarının ötesinde değer sağlamaktadır. Davranışsal disinhibisyon, duygusal dengesizlik ve impulsivite gibi özellikler, alkol kullanımının başlamasından önce yapılan değerlendirmelerde, ileriki dönemlerde AKB tanısı alma ile anlamlı şekilde ilişkilidir (Hicks ve ark., 2012).

2.1.10. Hücre plastikliği

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), kortikal ve limbik devrelerde sinaptik, dendritik ve hücresel düzeyde belirgin plastisite değişiklikleri ile karakterizedir. Bu değişiklikler öğrenme-bağlanma süreçlerini, ödül-ceza sistemini ve davranışsal alışkanlıkları yeniden biçimlendirerek bağımlılık döngüsünü pekiştirir. Bu çerçevede literatürde üç ana mekanizma öne çıkmaktadır: sinaptik/plastisite remodelingi (LTP/LTD ve spine morfolojisi), yetişkin nöroenezisi ve nörotrofik faktör düzeyleri ve nöroimmün-epigenetik süreçlerin plastisiteye etkisi (Avshalomov ve Mandyam, 2020).

Birinci düzeyde akut ve kronik alkol maruziyeti sinaptik güçlendirme ve zayıflatma protokollerini (LTP/LTD) bölge-spesifik olarak etkiler özellikle prefrontal korteks, dorsal striatum ve hipokampustaki glutamaterjik ve GABAerjik sinyalleme dengesi bozulur. Bu dengesizlikler, dendritik spine yoğunluğu ve morfolojisinde değişikliklere yol açarak sinaptik ağların yeniden organizasyonuna neden olur. Örneğin dorsomedial striatumdaki D1-spesifik orta-dikenli nöronlarda artmış dendritik kompleksite ve olgun spine yoğunluğu gözlenmiştir, bu da alışkanlık-bağımlılık davranışlarının pekişmesine işaret eder (Avshalomov ve Mandyam, 2020).

İkinci düzeyde hipokampal yetişkin nöroenezisi alkolün duyarlı hedeflerinden biridir. Deneysel modellerde tekrarlayan ve yüksek doz etanol maruziyeti dentat

girusta progenitör hücre proliferasyonu ve yeni nöronların hayatta kalmasını azaltır. Bu etki öğrenme-hafıza kusurları ve duygu düzenleme bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan düşük-orta doz ve özgür seçim paradigmalarda bazı çalışmalarda epigenetik düzenlemeler aracılığıyla BDNF ekspresyonunda spesifik artışlar ve nörogeneziste kompensatuvar değişiklikler bildirilmiştir. Bu bulgular alkolün doza, maruziyet modeline ve yaşa bağlı karmaşık etkisini yansıtır (Taffe ve ark., 2010).

Nörotrofik faktörler, başta BDNF, AKB ile ilişkili plastisite değişikliklerinin merkezinde yer alır. Klinik ve preklinik çalışmalar kronik alkol kullanımının periferik ve merkezi BDNF düzeylerini düşürebileceğini ve bunun bilişsel gerileme, depresif belirtiler ve nüks eğilimi ile korele olabileceğini göstermektedir. Ayrıca pro BDNF'den matür BDNF'e dönüşümü düzenleyen mekanizmaların AKB'de bozulduğu ve yoksunluk ile kısmen geri dönebileceği yönünde güncel kanıtlar bulunmaktadır. Dolayısıyla BDNF sinyalleme sistemi, bozukluğun patofizyolojik temelinde merkezi bir rol üstlenmekte ve aynı zamanda yeni tedavi stratejileri için umut vadeden bir biyolojik hedef olarak değerlendirilmektedir (A. Shafiee ve ark., 2023).

Üçüncü mekanizma olarak nöroimmün yanıtlar ve epigenetik değişiklikler plastisiteyi belirgin biçimde etkiler. Kronik alkol maruziyeti, NF-KB yollarının aktivasyonu, pro-inflamatuar sitokin artışı ve glial aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu değişiklikler hem yeni nöron üretimini baskılar hem de sinaptik yeniden yapılanmayı olumsuz etkiler. Ayrıca alkol, histon modifikasyonları ve DNA metilasyonu aracılığıyla nöroplastisite ile ilişkili genlerin ekspresyonunu uzun süreli biçimde değiştirir ve bağımlılık davranışlarının sürekliliğinde rol oynayabilir (Vetreno ve ark., 2018).

Klinik önem açısından, hücresel plastisiteye ilişkin bu veriler birkaç pratik sonucu destekler; erken başlangıçlı ve kronik ağır kullanımda geri dönüşümlü olmayan yapı-işlev değişiklikleri gelişebileceği için erken müdahale önemlidir; BDNF ve nörogenezis göstergeleri gibi plastisite belirteçleri tedavi yanıtı ve nüks riski açısından prognostik potansiyel taşır; epigenetik ve nöroimmün hedeflere yönelik

farmakolojik veya davranışsal müdahaleler (ör. nörotrofik destekleyiciler, anti-inflamatuar stratejiler, bilişsel-rehabilitasyon) plastisiteyi olumlu yönde modüle ederek klinik iyileşmeyi hızlandırabilir. Ancak mevcut kanıtların bir kısmı hayvan modellerine dayandığından ve çalışmalar arasında maruziyet protokollerinde heterojenlik bulunduğundan, insan çalışmalarında çok-merkezli, uzunlamasına ve multimodal (moleküler-görüntüleme-davranış) yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, AKB’de hücrel plastisite bozuklukları sinaptik yapı ve işlevden nöroenezis, nörotrofik sinyalizasyon ve nöroimmün-epigenetik modülasyona kadar çok katmanlı değişiklikler içerir. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması, bağımlılığın yeniden yapılanmasını önlemeye yönelik hedefe dönük terapilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (Basu ve Suh, 2020).

2.1.11. Tanı koyma ve klinik özellikler

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) tanısı güncel olarak DSM-5 kriterlerine göre konulur; 12 aylık dönemde 11 kriterden en az ikisinin karşılanması halinde saptanır ve karşılanan kriter sayısına istinaden hafif (2–3), orta (4–5) veya şiddetli (≥ 6) olarak derecelendirilir. DSM-5 revizyonu bağımlılık ve kötüleşme göstergelerini tek bir spektrumda toplaması nedeniyle tanı koyma ve şiddet belirlemede klinik kullanım kolaylığı sağlamıştır (Hasin ve ark., 2013).

ICD-11 sınıflaması, halk sağlığı yaklaşımını ön plana çıkaran bir çerçeve ile “Alkol Bağımlılığı” ve “Zararlı Alkol Kullanımı” ayrımını yeniden düzenlemiştir. Alkol Bağımlılığı alkol kullanımında kontrolün kaybedilmesi, güçlü kullanım isteği, kullanımın kişinin günlük sorumlulukları, sağlığı veya öncelikleri üzerinde öncelik kazanması ve tolerans ya da yoksunluk gibi fizyolojik adaptasyon göstergelerinin varlığı temelinde tanımlanmaktadır. Bu tanı için söz konusu kriterlerden en az ikisinin 12 aylık dönem içerisinde tekrarlayıcı olarak görülmesi gerekmektedir. Buna karşılık zararlı alkol kullanımı bağımlılık kriterlerini tam olarak karşılamamakla birlikte, alkol kullanımının fiziksel, psikiyatrik veya sosyal açıdan zarara yol açtığı durumları kapsamaktadır. ICD-11’deki bu ayrım, ICD-10’a göre daha net ve klinik açıdan yönlendirici bir çerçeve sunmakta, aynı zamanda DSM-5 ile bazı benzer noktalar

taşımakla beraber kavramsal farklılıkları da bünyesinde barındırmaktadır (Saunders ve ark., 2019).

Son çalışmalardan birine göre genç erişkin nüfusta DSM-5 ve ICD-11 kriterleriyle yapılan değerlendirmelerde; DSM-5 ile AKB tanısı alanların daha geniş bir grubunu kapsadığı, tolerans kriterini hariç tuttuğunda DSM-5'e göre prevalansın önemli ölçüde düşeceği, ICD-11'e göre tanı alanların tipik olarak daha ağır kullanım gösteren bireyler olduğu saptanmıştır (Slade ve ark., 2021).

2.1.12. Tedavi

Alkol kullanım bozukluğunun tedavisinde temel amaçlar alkol tüketiminin azaltılması ya da tam iyileşme sağlanması, nükslerin önlenmesi, eş tanıli tıbbi ve psikiyatrik bozuklukların yönetimi ve bireyin sosyal, mesleki ve işlevsel kapasitesinin yeniden kazanılmasıdır (Soyka ve Mueller, 2017). Güncel yaklaşımda farmakoterapi ile psikososyal ve psikolojik müdahalelerin entegrasyonu esas kabul edilmekte, yerli ve uluslararası tedavi rehberleri bu iki bileşenin birlikte kullanılmasını önermektedir (Health ve ark., 2011; Reus ve ark., 2018).

Farmakoterapide onaylı ilaçlar arasında akamprosot, naltrekson ve disülfiram ön plandadır. Naltrekson, özellikle ödül devrelerini düzenleyerek aşermeyi azaltmakta ve nüks riskini düşürmektedir (Kranzler ve Soyka, 2018). Akamprosot ise glutamaterjik sistem üzerinden etki ederek yoksunluk belirtilerini azaltır ve iyilik halinin devamına katkıda bulunur (Spanagel, 2009). Disülfiram, alkol alımı sırasında asetaldehit birikimine yol açarak caydırıcı bir mekanizma ile etki göstermektedir; ancak yan etki profili ve hasta uyumuna bağlı sınırlılıkları nedeniyle seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır (Skinner ve ark., 2014).

Alkol kullanım bozukluğu tedavisinde araştırılan bilişsel davranışçı terapi, etkinliği en güçlü biçimde gösterilmiş psikoterapötik yöntemlerden biridir. Güncel randomize kontrollü çalışma bulguları, BDT'nin alkol kullanım sıklığını ve nüks oranlarını anlamlı oranda azalttığını ortaya koymuştur. Özellikle dijital platformlar üzerinden uygulanan internet tabanlı BDT programlarının, yüz yüze terapilere kıyasla benzer düzeyde etkinlik gösterebildiği ve erişilebilirliği artırdığı bildirilmiştir (Dedert ve

ark., 2015; Sundström ve ark., 2017). Ayrıca, BDT'nin farmakoterapi ile birlikte uygulanmasının yalnız başına ilaç kullanımına göre daha yüksek tedavi başarısı sağladığı ve işlevsellik kazanımını artırdığına dair bulgular mevcuttur (Ray ve ark., 2020).

Bireyin kendi kaynaklarını harekete geçirerek değişimi hedefleyen kısa motivasyonel görüşmeler özellikle sigara ve alkol kullanıcıları için madde bağımlılığı tedavi literatüründe yüksek düzeyde desteğe sahiptir. Motivasyonel yaklaşımlar genellikle bireyin madde kullanımıyla ilgili nesnel bilgileri incelemeye ve bireyin veya yakınlarının madde kullanımıyla ilgili endişelerini ortaya çıkarmaya odaklanır. Bireyin madde kullanımının sonuçları ve kullanıma yönelik kendi ikircikli duyguları konusunda farkındalığını empatik ve çatışmacı olmayan bir bağlamda artırarak madde kullanımını ve ilgili davranışları değiştirmek için motivasyonu artırmayı amaçlar (Miller ve Rollnick, 1993).

2.1.13. Klinik gidiş ve sonlanış

Alkol Kullanım Bozukluğu (AKB), evrensel olarak sık karşımıza çıkan psikiyatrik bozukluktur (Grant ve ark., 2017; Rehm ve ark., 2014). Birçok birey için AKB tedavi, remisyon ve nüks döngülerini içeren kronik ve tekrarlayıcı bir durumdur (McKay ve Hiller-Sturmhöfel, 2011). Özellikle psikiyatrik komorbiditesi olan bireylerde AKB'nin seyri tipik olarak kronik ve engelleyici olmaktadır (Durazzo ve Meyerhoff, 2017; Tuithof ve ark., 2014). Bununla birlikte, AKB' si olan çoğu kişinin herhangi bir resmi tedavi almadan iyileşebildiğine dair veriler de mevcuttur (Cohen ve ark., 2007; Grant ve ark., 2017). AKB, kendi başına ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklarla birlikte, artmış intihar riski ile de ilişkilidir (Flensburg-Madsen ve ark., 2009; Kølves ve ark., 2017).

Alkol kullanım bozukluğu tedavi ve araştırmalarında, "nüks" tanımı konusunda net bir fikir ortaklığı bulunmamakta ve kayma veya sürçme gibi tekil içme olaylarını belirten terimler de yaygın olarak kullanılmaktadır (McKay ve ark., 2006; Miller, 1996). Yarım asır önce yapılan çalışmada tedaviden sonra ilk üç ayda çoğu bireyin madde kullanımına geri döndüğü ve bir yıl sonunda remisyonunda kalanların oranının %30'dan az olduğu bulunmuştur (Hunt ve ark., 1971). Güncel bir meta-analiz ise

AKB' si olan bireylerin en fazla %50'sinin birkaç yıllık uzun bir takip süresi sonunda remisyona ulaştığını göstermiştir (Fleury ve ark., 2016).

Biyolojik faktörler incelendiğinde, genellikle AKB' nin daha geç yaşta başlamasının daha yüksek remisyon olasılığı ile ilişkili olduğu, daha genç başlangıç yaşının ise nüks ile ilişkili olduğu görülmüştür (Abdin ve ark., 2014; Agosti, 2013). Cinsiyetin nüks üzerinde tutarlı bir yordayıcı olmadığı saptanmıştır (Jakubczyk ve ark., 2013; Nalpas ve ark., 2018). Nörogörüntüleme çalışmaları, beyin ödül sistemi, yönetici kontrol ağı ve insuladaki işlev bozukluklarının önemli derecede daha yüksek nüks oranlarıyla ilişkili olduğunu raporlamıştır (Koob ve Volkow, 2016; Noël ve ark., 2013). Kötü fiziksel sağlık durumunun artmış nüks riskiyle anlamlı şekilde ilişkilendirildiği ve bozulmuş uyku düzeninin de daha yüksek nüks oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Satre ve ark., 2012).

Psikolojik belirleyicilerde duygudurum hastalıkları veya dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) benzeri eşlik eden psikiyatrik tanılar, artan nüks riskiyle anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Schellekens ve ark., 2015; Trocchio ve ark., 2013). Daha fazla AKB semptomuna sahip olmak, yani bozukluğun şiddetinin yüksek olması, nüks ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Chiappetta ve ark., 2014; Tuithof ve ark., 2014). Aşerme (craving) de nüks için istatistiksel olarak anlamlı yordayıcı olarak raporlanmıştır (McHugh ve ark., 2016; Roos ve ark., 2015).

Sosyal faktörler ve sosyal desteğin kalitesi, nüks riskini azaltmada önemli rol oynamaktadır. İstihdam, yüksek sosyoekonomik ve eğitim düzeyleri gibi olumlu sosyal faktörlerin varlığının, nüks olasılığının azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Destekleyici bir ilişki içinde olmak da koruyucu faktör olarak raporlanmıştır (McCutcheon ve ark., 2014).

2.2. Bilişsel İşlevler

Bilişsel işlevler, zekâ, yönelim, bilinç, algı, bellek, dikkat, yargı, dil, düşünme ve gerçeklik değerlendirme gibi birbiriyle etkileşimli zihinsel süreçleri içeren karmaşık bir bilişsel sistemdir (Öztürk ve Uluşahin, 2014).

Yürütücü işlevler hedefle uyumlu davranışların planlanması, koordine edilmesi ve uygulanmasını mümkün kılan üst düzey bilişsel mekanizmalardır. Frontal sistemlerle güçlü bir etkileşim içinde olan inhibisyon, dikkat ve çalışma belleği mekanizmaları, algısal bütünleme, mantıksal çıkarım ve problem çözme süreçlerinde belirleyici bilişsel işlevler olarak tanımlanmaktadır (Salthouse ve Siedlecki, 2005).

2.3. Alkol Kullanım Bozukluğu Hastalarında Bilişsel İşlevler

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) yalnızca fiziksel sağlık problemleriyle değil ayrıca bilişsel işlevlerde ortaya çıkan belirgin bozulmalarla da ilişkili bir tablodur. Son yirmi yılda yapılan araştırmalar, merkezi sinir sistemi üzerindeki alkol etkilerinin kısa süreli intoksikasyonla sınırlı olmadığını, uzun vadede nörodejeneratif süreçleri tetiklediğini ortaya koymuştur. Özellikle frontal lob işlevlerinde ve hipokampal yapılarda görülen yapısal küçülme, yürütücü işlevler, bellek süreçleri ve dikkat regülasyonunda kayıplara yol açmaktadır (Bernardin ve ark., 2014a).

AKB tanısı almış bireylerde bilişsel bozulma sıklığı oldukça yüksektir. Klinik örneklemelerle yürütülen yakın zamanlı çalışmada hastaların üçte ikisinin bilişsel işlevlerinde anlamlı düzeyde bozulma olduğu saptanmıştır. Bulgular, alkolün yalnızca akut toksik etkilerinin değil aynı zamanda uzun vadeli nörodejeneratif süreçlerin de bilişsel performans üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (Gautron ve ark., 2024).

Bellek işlevleri AKB'nin en sık etkilenen bilişsel alanlarından biridir. Uzun süreli ağır alkol kullanımı, episodik bellek ve öğrenme süreçlerinde kalıcı hasara yol açabilmektedir. Ayrıca, frontal yürütücü işlevlerdeki bozulma nedeniyle planlama, problem çözme ve dikkat sürdürme gibi üst düzey işlevlerde belirgin performans kaybı gözlenmektedir. Bu bulgular prefrontal korteksin kronik alkol maruziyetine karşı duyarlılığını desteklemektedir. Bilişsel bozulma için orta yaşta yoğun alkol tüketiminin yaş ilerlemesiyle bağımsız bir risk değişkeni olduğu raporlanmıştır (Virta ve ark., 2010).

Diğer yandan, alkolün bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin tamamen doğrusal olmadığı da öne sürülmektedir. Yayımlanan geniş bir kohort çalışmasında düşük-orta düzeyde alkol kullanımının bazı bilişsel alanlarda koruyucu etkiler gösterebileceği,

örneğin sözcük hatırlama ve kelime dağarcığı testlerinde daha iyi performansla ilişkili olduğu raporlanmıştır. Aynı zamanda bu bulguların dikkatli yorumlanması gerekmektedir; zira düşük düzeyde alkol tüketiminin faydalı değil, daha ziyade nörotoksik etkilerinin belirgin olmadığı bir sınırı temsil ettiği düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2020).

Yapılan meta-analizler ve literatürdeki sistemik incelemeler AKB nörotrofik faktörler üzerindeki etkilerini ortaya koymaya başlamıştır. BDNF nöronal büyüme, sinaptik plastisite ve uzun dönemli bellek süreçlerinde merkezi rol oynamaktadır. Kronik alkol maruziyeti, BDNF düzeylerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yayımlanan meta-analizde ve sistemik derlemede alkol kullanan bireylerde BDNF kan düzeylerinin kontrollere oranla anlamlı biçimde düşük olduğu raporlanmıştır. Bu bulgu, alkolün nörotoksik etkilerinin yalnızca sinaptik hasarla sınırlı kalmadığını, aynı zamanda nöronal iyileşme kapasitesini de olumsuz etkilediğini göstermiştir. Dikkatte değer diğer bulgu, alkol bırakma dönemlerinde BDNF düzeylerinde artma eğilimi görülmesidir. Çalışmada detoksifikasyon sürecindeki bireylerde BDNF düzeylerinde yükselme izlenmiş ancak bu artış bazı alt analizlerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum, nörobiyolojik iyileşmenin alkol bırakıldıktan sonra dahi sınırlı olabileceğini ve bireyler arası farklılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir. Meta-analiz ayrıca BDNF düzeylerindeki azalmanın özellikle hipokampal plastisite ve prefrontal korteks işlevleri bakımından kritik öneme sahip olduğunu raporlamaktadır. AKB’ de görülen bellek bozuklukları, yürütücü işlevlerdeki kayıplar ve dürtü kontrolündeki zayıflıkların altında kısmen BDNF düzeylerindeki bu düşüşün yattığı ileri sürülmektedir. Dolayısıyla BDNF yalnızca biyolojik bir belirteç değil, ayrıca yeni tedavi stratejileri için potansiyel bir hedef olarak da dikkat çekmektedir (A. Shafiee ve ark., 2023).

Nörogörüntüleme çalışmaları da bu biyolojik mekanizmaları destekler özelliktedir. Elde edilen fMRI görüntüleri AKB olan bireylerde özellikle yürütücü işlevlerden sorumlu frontoparietal ağ, dikkat regülasyonu ile ilişkili belirginlik ağı ve dinlenme durumunda aktif olan varsayılan mod ağları arasında bağlantı bozuklukları saptanmıştır. Bu bağlantısal farklılıkların dürtü kontrolündeki yetersizlikler ve kompulsif alkol arayışı ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır (Guerrero ve ark., 2025).

Alkol kullanım miktarı ve sıklığının bilişsel işlevlerdeki etkileri, son yıllarda epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Çalışmaların önemli bir bölümünde alkol tüketimi “standart içki” üzerinden tanımlanmakta, bir standart içki herhangi bir içkinin kendi hacmi ve alkol yoğunluğu farklı olsa bile içinde bulunan saf etanol miktarının belli bir grama sabitlenmiş olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü önerisinde bir standart içki 10 gr saf etanolü temsil etmektedir (Kalinowski ve Humphreys, 2016; Park ve Kim, 2020); kadınlar için haftalık ≤ 8 standart içki, erkekler için ≤ 15 standart içki “hafif-orta düzey kullanım” olarak kabul edilmektedir. Bulgular, alkol ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığını raporlamaktadır. Bu modele göre hiç alkol kullanmayanlar ve ağır içicilerde bilişsel işlevler daha düşük bulunurken, hafif-orta düzeyde içicilerde bazı bilişsel alanlarda daha iyi performans rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2020).

Bilişsel işlevler özelinde, düşük-orta düzeyde alkol kullanımı özellikle sözel bellek, kelime hatırlama, yürütücü işlevler ve küresel bilişsel skorlar ile pozitif ilişki içindedir. Aynı zamanda, günde birkaç standart içkiyi aşan ve kronik hale gelen kullanım, bellek bozuklukları, dikkat süreçlerinde zayıflama ve demans riskinde artışla bağlantılıdır (Stampfer ve ark., 2005; Zarezadeh ve ark., 2024). Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MOCA) ile yapılan verilerde de mümasil bir desen ortaya çıkmıştır: düşük-orta kullanım düzeylerinde daha yüksek MOCA skorları rapor edilirken, ağır içicilerde skorların anlamlı biçimde düştüğü bildirilmektedir (Akagi ve ark., 2022).

Sonuç olarak, AKB’nin bilişsel işlevler üzerindeki etkisi çok boyutlu bir süreçtir. Yalnızca akut alkolün etkileri değil, aynı zamanda kronik nörodejenerasyon, nöroplastisite kaybı ve nörotrofik faktörlerdeki azalma da bu tablonun oluşumunda rol oynamaktadır. Bu nedenle bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi, AKB tanı ve tedavi aşamalarının ayrılmaz bir parçası olmalı, rehabilitasyon programlarında nörobilişsel destekleyici yaklaşımlara öncelik verilmelidir.

2.3.1. Hastalık döneminde bilişsel işlevler

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), aktif kullanım sürecinde belirgin bilişsel bozulmalarla seyretmektedir. Bu dönemde özellikle yürütücü işlevler, dikkat, işleme

hızı, episodik bellek ve görsel-mekansal becerilerde kayıplar rapor edilmiştir (Powell ve ark., 2024). Aktif kullanım sırasında ortaya çıkan bu bilişsel bozulmalar, yalnızca nörolojik mekanizmaların etkisiyle sınırlı kalmayıp, sosyal biliş alanında da kendini göstermektedir. Sosyal bilişin alt bileşenleri olan yüz ifadesi tanıma, duygusal empati ve perspektif alma süreçlerinde, alkol bağımlılığı tanılı bireylerde anlamlı performans düşüşleri gözlemlendiği rapor edilmiştir (Rupp ve ark., 2021).

Remisyon dönemine geçildiğinde, bilişsel işlevlerde kısmi bir düzelme gözlenmektedir. Sistemik derlemeler, 6–12 aylık remisyon süresinde dikkat, yürütücü işlev ve bellek performanslarında anlamlı iyileşmeler olduğunu, işlem hızının ise daha erken dönemlerde toparlanabildiğini göstermektedir (Powell ve ark., 2024). Erken dönem iyileşmeyi değerlendiren prospektif çalışmalar, yaklaşık iki ila üç haftalık detoksifikasyon sürecinde hastaların %60'tan fazlasının bazı nöropsikolojik ölçümlerde normal sınırlara geri döndüğünü ortaya koymuştur (Sullivan ve Pfefferbaum, 2023). Yayımlanan retrospektif klinik çalışmada, yeni detoksifiye edilmiş AKB hastalarının üç haftalık bir iyileşme sürecinin ardından bilişsel işlevlerinde belirgin iyileşmeler gözlemlenmiştir. Çalışmada, bu iyileşmelerin dikkat, yürütücü işlevler, bellek alanlarında olduğu vurgulanmaktadır (Maillard ve ark., 2020).

Bazı araştırmalar, remisyon döneminde dahi bilişsel işlevlerin tam olarak normale dönmediğini ve belirli bilişsel alanlarda rezidüel bozulmaların sürdüğünü bildirmektedir. Özellikle sosyal bilişsel yetiler, kısa süreli remisyon sonrasında dahi belirgin düzeyde bozuk kalabilmektedir. Sosyal bilişsel işlevlerin orta-uzun vadeli remisyon dönemlerinde doğal olarak iyileşmediğini göstermiştir. Bu durum, sosyal bilişsel becerilerin tedavi sürecinde özel müdahaleler gerektirdiğini vurgulamaktadır (Rupp ve ark., 2021).

Ağır ve uzun dönem alkol kullanım öykülü bireylerde, çalışma belleği ve görsel-mekansal işlevler alanlarında kalıcı defisitler görülebilmektedir. Çalışmada kronik alkol tüketiminin dikkat, görsel-mekansal işlev, bellek gibi bilişsel işlevleri olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur (Crean ve ark., 2011).

Sonuç olarak, AKB’de “hastalık dönemi” ile “remisyon dönemi” arasında bilişsel işlevler açısından anlamlı farklar bulunmaktadır. Aktif kullanım döneminde yaygın bilişsel bozulmalar gözlenirken, remisyon ile özellikle bellek, yürütücü işlevler ve dikkat alanlarında düzelme mümkündür. Ancak sosyal biliş ve bazı yürütücü işlev bileşenleri gibi alanlarda kalıcı bozulmalar devam edebilmekte, sonucunda tedavi ve rehabilitasyon süreçlerinde nöropsikolojik müdahalelerin önemini vurgulamaktadır.

2.3.2. Alkol kullanım bozukluğunda klinik parametrelerin bilişsel işlevlere etkileri

Bilişsel işlevlerin etkilenmesi, klinik özelliklere göre farklılık gösterebilir. Yaşın ilerlemesi bilişsel işlevlerde bozulma riskini artırırken, uzun süreli alkol kullanımı çalışma belleği ve görsel-mekansal işlevler gibi alanlarda kalıcı defisitler oluşturabilir. Nüksler ve tedaviye uyumsuzluk, bilişsel iyileşmeyi engelleyebilirken, depresyon, anksiyete gibi komorbiditeler de bilişsel işlevleri olumsuz etkileyebilir.

Remisyon döneminde bilişsel işlevlerde iyileşme görülebilir, ancak bu iyileşme her bireyde aynı düzeyde olmayabilir. Sosyal biliş ve bazı yürütücü işlev bileşenlerinde kalıcı bozulmalar devam edebilir. Bu durum, remisyon döneminin bilişsel iyileşmeye katkı sağladığını, ancak iyileşme düzeyinin bireysel faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, AKB’de klinik özellikler bilişsel işlevlerin düzeyini etkileyebilir. Yaş, alkol kullanım süresi, nüks sayısı ve komorbiditeler bilişsel işlevlerin iyileşme sürecini şekillendirir. Bu nedenle tedavi ve rehabilitasyon süreçlerinde bireysel özelliklerin dikkate alınması önemlidir (Bernardin ve ark., 2014b; Sachdeva ve ark., 2016; Yen ve ark., 2022).

2.4. Alkol Kullanım Bozukluğunda Nörodejenerasyon ve Nöroplastisite

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), yalnızca davranışsal ve psikososyal sorunlara yol açmakla kalmayıp, merkezi sinir sistemi üzerinde fonksiyonel ve yapısal farklılıklara da neden olmaktadır. Kronik alkol maruziyeti, özellikle frontal lob, hipokampus ve serebellum gibi bölgelerde nöronal kayıplara ve gri madde hacminde azalmaya neden olarak bilişsel işlevlerde bozulmalara yol açabilir. Bu yapısal değişikliklerin, özellikle

bellek, yürütücü işlevler ve dikkat gibi bilişsel alanlarda belirgin performans kayıplarına yol açtığı ve bu bozulmaların çoğu durumda kalıcı nitelik taşıdığı bildirilmiştir (Crews ve Nixon, 2008).

Buna karşın, beyin belirli bir derecede nöroplastisite kapasitesine sahiptir; yani alkolün yol açtığı bazı yapısal ve fonksiyonel hasarlar, alkolün bırakılması ve uygun müdahaleler ile kısmen geri kazanılabilir. Yapılan çalışmalar, kısa ve uzun süreli remisyon dönemlerinde, özellikle frontal ve limbik sistemde bazı nöronal bağlantıların yeniden yapılandığını ve bilişsel işlevlerde kısmi iyileşmelerin gözlemlendiğini göstermektedir. Bu süreçte hem sinaptik plastisite hem de nörogenez mekanizmaları rol oynar; örneğin hipokampustaki yeni nöron oluşumu, öğrenme ve bellek süreçlerinin yeniden güçlenmesine katkıda bulunabilir (Heilig ve ark., 2010; Zahr ve Pfefferbaum, 2017).

Nöroplastisite kapasitesi bireysel etkenlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Yaş, alkol kullanım süresi, nüks sıklığı, genetik yatkınlık ve eşlik eden nöropsikiyatrik komorbiditeler, hasarın geri dönüşünü sınırlayabilir. Bu nedenle AKB'nin nörodejeneratif etkilerinin hepsinin önlenmesi her zaman mümkün kılınmayabilir; ancak erken müdahale, tedavi ve rehabilitasyon süreçlerinde nöroplastisiteyi destekleyici stratejiler, bilişsel işlevlerin iyileşmesini ve nöronal rejenerasyonu teşvik edebilir (Heilig ve ark., 2010).

Özetle, alkol kullanım bozukluğu (AKB), hem nörodejeneratif hem de nöroplastik süreçleri bir arada tetikler. Kronik alkol kullanımı, nöronal kayıplara ve buna bağlı olarak çeşitli bilişsel defisitlere yol açarken, remisyon dönemi ve uygun nöropsikolojik müdahaleler sayesinde beyin belirli ölçüde yeniden yapılanabilir. Bu durum, tedavi ve rehabilitasyon planlamasında yalnızca tıbbi müdahalelerin değil, aynı zamanda bilişsel işlevleri destekleyen nöropsikolojik yaklaşımların ve rehabilitasyon stratejilerinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

2.5. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler çoğunlukla peptit ya da küçük proteinlerden oluşan geniş bir molekül ailesini kapsar. Hem gelişim sürecindeki hem de olgun nöronlarda, hücresel

yaşamın sürdürülmesi, büyüme ve farklılaşma süreçlerini kolaylaştırır. Bu moleküller, nöron gelişimi, sinaptik plastisite ve duyuşal işleme gibi temel sinirsel süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Skaper, 2017).

Nörotrofik faktörler ailesi, nörotrofinler, nörokinler, mezensefalik astrosit nörotrofik faktör (MANF), glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF) ligantları, serebral dopamin nörotrofik faktör (CDNF) gibi alt grupları içerir (Kotliarova ve Sidorova, 2021).

Klasik nörotrofinler grubuna nörotrofin-3 ve nörotrofin-4, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF) dahildir (Keefe ve ark., 2017). Bu moleküller, nöronal ve glial hücrelerin çoğalması, farklılaşması, hayatta kalması ve apoptozu üzerinde etkili büyüme faktörleridir. Ayrıca sinaptik bağlantıların düzenlenmesi, uzun süreli potansiyasyon, nörotransmitter salınımı ve genel sinaptik plastisite süreçlerinde görev alırlar. Nörotrofik faktör düzeylerindeki değişiklikler hem nörodejeneratif hem de psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bulunmuştur (Sadock ve ark., 2000).

GDNF ailesi, GDNF, persephin, artemin ve neurturin gibi üyeleri içerir. Bu moleküller, nöronal yenilenmeyi destekler, atrofi ve hücre ölümünü engeller, motor nöronların gelişimini destekler ve nöronları toksik ajanlara veya mekanik yaralanmalara karşı korur (Kotliarova ve Sidorova, 2021).

Parkinson hastalığı modellerinde CDFN ve MANF'in nörotrofik etkileri esas olarak gösterilmiştir. Bu iki faktörün, özellikle dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu ve destekleyici etkileri olduğu belirlenmiştir (Lindahl ve ark., 2017; Petrova ve ark., 2003).

Nörokinler olarak da bilinen ve günümüzde glikoprotein 130 ailesi altında toplanan ligandlar, glikoprotein 130 reseptörüne bağlanmaları nedeniyle tek bir grup olarak incelenmektedir. Bu sınıf, interlökin ailesi üyeleri (IL-6, IL-11, IL-27, IL-31, IL-35, IL-39) ile birlikte onkostatın M, lösemi inhibitör faktör, kardiyotrofinler, siliyer nörotrofik faktör ayrıca büyüme hormonu, prolaktin, leptin, eritropoetin, trombopoetin, interferonlar ve koloni stimüle edici faktörler gibi pleiotropik biyolojik

etkilere sahip molekülleri içermektedir (Rose-John, 2018). Bu ligantlar bazen “nöropoetik faktörler” olarak adlandırılır; çünkü hem nörolojik hem de hematopoetik sistemlerde işlevleri bulunmaktadır. Bu moleküller hematopoez, anjiogenez, B hücre aktivasyonu, T hücre farklılaşması, tümör büyümesinin inhibisyonu, inflamatuvar yanıtlar, glial progenitör hücrelerin astrositlere farklılaşması, nörogenez ve nöronal gelişme süreçlerinde rol oynar (Bauer ve ark., 2007; Kang ve ark., 2020).

2.5.1. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)

Merkezi sinir sisteminde çokça araştırmalara konu olan ve tanımlanan nörotrofik faktörlerden biridir. Hücre içinde öncül formu olan pro-BDNF olarak sentezlenir, translasyon sonrası işlenerek olgun BDNF formuna dönüşür ve hücre dışına salgılanır (Gibon ve ark., 2016). Matür BDNF ve pro-BDNF biyolojik olarak aktiftir ve çekirdekte ya da hücre membranında bulunan özgül reseptörler aracılığıyla etki gösterir (Je ve ark., 2012). Olgun BDNF, TrkB reseptörüne bağlanarak beyin fonksiyonlarının sürdürülmesine, gelişimine ve antiapoptotik süreçlere katkıda bulunurken; p75 nörotrofin reseptörünün (p75NTR) aktivasyonu ise apoptoz ve nörodejeneratif süreçleri (Blum ve Konnerth, 2005) tetikleyebilmektedir (Colucci-D’Amato ve ark., 2020). Özellikle hipokampustaki erişkin nörogenezinde BDNF/TrkB sinyal yolunun kritik rol oynadığı bildirilmektedir (Vilar ve Mira, 2016).

BDNF yalnızca nöronal sitoplazmada değil, dendritik dikenlerin yakınında da bulunur ve bu bölgelerde yapısal gelişimi yönlendirir (Miranda ve ark., 2019). Nörogenez, farklı nörotransmitter sistemlerinin plastisitesi (serotonerjik, dopaminerjik, noradrenerjik, kolinerjik), dendrit oluşumu ve sinaptogenez gibi nöroplastik süreçlerde BDNF’nin etkisi belirgindir (Eadie ve ark., 2005). Mikroglia ve nöronların olgunlaşması, hücresel yaşamın sürdürülmesi, farklılaşma süreçleri ile sinaptik iletimin uzun süreli güçlendirilmesi üzerinde işlevsel katkıda bulunmaktadır (Gibon ve ark., 2016; Je ve ark., 2012; Liu ve Nusslock, 2018). BDNF, bilişsel performans, duygusal düzenleme, mekânsal öğrenme ve motor koordinasyon gibi birçok işlevle ilişkilendirilmiştir (Liu ve Nusslock, 2018; Miranda ve ark., 2019; Murawska-Ciałowicz ve ark., 2021).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) sentezinin MSS içinde en yoğun gerçekleştiği bölgeler arasında serebral korteks, hipokampus, pons, orta beyin, talamus, hipotalamus ve medulla oblongata yer almaktadır (Lu ve ark., 2014; Müller ve ark., 2020). BDNF'nin kan-beyin bariyerini çift yönlü geçebildiği, bu nedenle santral ve periferik düzeyler arasında bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (Klein ve ark., 2011; Rasmussen ve ark., 2009). Periferde en büyük BDNF deposu trombositlerdir (Chacón-Fernández ve ark., 2016). Trombosit ve serum BDNF düzeyleri genellikle sabit kalırken, plazma BDNF konsantrasyonunun yaş ve vücut kütlesi artışıyla azaldığı bildirilmiştir (Lommatzsch ve ark., 2005). Ayrıca T ve B lenfositler, monositler ve endotel hücreleri de BDNF sentezleyebilmektedir (Gielen ve ark., 2003).

Trombositlerdeki serum BDNF düzeyi kadınlarda menstrual döngü boyunca değişiklik gösterebildiği, ayrıca endometriyum hücrelerinden de salgılandığı bildirilmektedir. BDNF düzeylerinin seks hormonları ile ilişkili olabileceği ve östrojenin TrkB reseptör ekspresyonunu artırıcı yönde etki gösterebileceği ileri sürülmüştür (Begliuomini ve ark., 2007; Carbone ve Handa, 2013; Chi Bun Chan ve Keqiang Ye, 2017).

Son yıllardaki bulgular, BDNF'nin çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabileceğini vurgulamaktadır. BDNF sinyal yolundaki bozulmaların huntington ve alzheimer hastalıkları gibi nörodejeneratif bozukluklarla; şizofreni, anksiyete, depresyon, bipolar bozukluk benzeri psikiyatrik tablolarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla BDNF, tedavide potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmektedir (Colucci-D'Amato ve ark., 2020).

2.5.2. BDNF ve alkol kullanım bozukluğu

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) MSS' de çok yoğun şekilde bulunan ve sinaptik plastisite, öğrenme, bellek, duygu durum düzenlenmesi gibi süreçlerde rol oynayan bir nörotrofik faktördür. BDNF, TrkB (tropomyosin reseptör kinaz B) reseptörleri üzerinden sinyal iletimi sağlayarak nöronal sağkalımı, dendritik büyümeyi ve sinaptik bağlantıların güçlenmesini destekler. Ayrıca nöronal ağların çevresel uyarılara adaptasyonunda ve nöroplastisite süreçlerinde temel bir aracı olarak görev yaptığı raporlanmıştır (Logrip ve ark., 2015; Park ve Poo, 2013).

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) BDNF'nin işlevsel rolünü doğrudan etkileyen bir durumdur. Kronik alkol maruziyeti, nörotrofik faktörlerin üretimi ve salınımında bozulmalara yol açmakta, başta hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi duygusal ve bilişsel işlevlerle ilişkili bölgelerde BDNF ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu azalma, alkolün nörotoksik etkilerinin yanı sıra öğrenme ve bellek bozuklukları, dürtü kontrol sorunları ve emosyonel disfonksiyon gibi klinik tabloların ortaya çıkmasına aracılık etmektedir (Moonat ve Pandey, 2012).

Preklinik araştırmalar, alkolün BDNF düzeyleri üzerindeki etkilerini ayrıntılı olarak ortaya çıkarmıştır. Sıçanlarda yapılan deneylerde, kronik alkol maruziyetinin hipokampal ve kortikal BDNF ekspresyonunu azalttığı, bunun da uzun süreli potansiyasyon (LTP) süreçlerini olumsuz etkileyerek öğrenme ve bellek performansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Logrip ve ark., 2009).

Alkol maruziyeti BDNF düzeylerini birden çok düzeyde etkileyebilir: BDNF transkripsiyonunun azalması, BDNF öncül peptidin (pro-BDNF) maturasyonunda bozulma, BDNF mRNA stabilitesini değiştiren mikroRNA düzeylerinin değişimi ve BDNF promotor bölgesinde epigenetik modifikasyonların oluşması bu mekanizmalar arasındadır. Örneğin, bağımlılık öyküsü olan hayvan modellerinde medial prefrontal kortekste miR-206 artışı ve buna bağlı BDNF baskılanması bildirilmiştir; ayrıca bazı çalışmalar kronik alkolün BDNF promotörlerinde kromatin değişiklikleri yaratarak ekspresyonu bölgesel olarak azaltabileceğini göstermiştir. Bu mekanizmalar, alkolün sinaptik güçlenme süreçlerini bozmasıyla öğrenme/bellek bozukluklarına ve bağımlılık davranışlarının pekişmesine katkıda bulunur (Tapocik ve ark., 2014).

Çeşitli modellerde kronik ve tekrarlayan alkol maruziyetinin striatum, hipokampus, prefrontal korteks gibi bölgesel farklılıklar gösteren BDNF düşüşlerine yol açtığı bildirilmiştir. Hipokampal BDNF azalması özellikle LTP indüksiyonunu ve mekânsal bellek görevlerini bozmakta; bu da etanol kaynaklı bilişsel defisitlerin moleküler bir açıklamasını sağlar. Öte yandan, etanol maruziyetinin doza ve paradigmasına bağlı olarak bazı çalışmaların belirli bölge veya protokollerde BDNF artışı veya değişmeyen düzeyler rapor ettiği; yani etanol-BDNF ilişkisinin tek yönlü olmadığı

ve maruziyet süresi, miktarı, değerlendirme zamanlamasına göre değişkenlik gösterdiği vurgulanmıştır (Silva-Peña ve ark., 2019).

Preklinik elektrofizyolojik çalışmalar etanolün hipokampal LTP'yi doğrudan baskıladığını göstermiştir; kronik aralıklı etanol maruziyeti LTP sunumunu tersine çevrilebilir biçimde azaltırken, aynı zamanda BDNF sinyal yollarında bozulma raporlanmıştır. Bu bulgular konuyla ilgili deneysel kanıtların önemli bir kısmını oluşturur; dolayısıyla BDNF kaybı/işlev bozukluğu etanolün öğrenme ve bellek üzerine olan negatif etkilerinin yakın nedensel adaylarından biridir (Roberto ve ark., 2002).

Klinik çalışmalarda serum/plazma BDNF ölçümleri genellikle AKB olan bireylerde düşmüş BDNF düzeyleri veya remisyonla birlikte artan BDNF değerleri olduğunu göstermiştir; buna karşın çalışmalar arasında metodolojik heterojenite yüksektir. Son meta-analizler genel olarak alkol tüketimi ile periferik BDNF düzeyleri arasında negatif ilişki saptadığını ancak çalışmalardaki farklılıkların sonucu belirsizleştirdiğini bildirmektedir. Bu nedenle, periferik BDNF' nin güvenilir bir biyobelirteç olarak klinikte kullanılabilmesi için standartlaştırılmış ve kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır (Arman Shafiee ve ark., 2023).

BDNF yolu, alkol bağımlılığına yönelik potansiyel terapötik hedefler sunar. Preklinik veriler, BDNF düzeylerini artıran müdahalelerin (ör. fiziksel egzersiz, bazı antidepresan ajanlar veya doğrudan BDNF modülasyonu) alkolle ilişkili nöroplastisite bozukluklarını kısmen düzeltebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, etanolün bölge-spesifik etkileri ve BDNF' nin hem koruyucu hem de davranışı pekiştirici rollerinin olabileceği gerçeği, doğrudan BDNF artırma stratejilerinin dikkatle değerlendirilmesini gerektirir. Klinik çeviri için, hedef bölge-spesifikliğı, zamanlama ve istenmeyen davranışsal etkiler açısından daha fazla güvenlik/verimlilik çalışması gereklidir (Haun ve ark., 2018).

2.5.3. BDNF ve bilişsel işlevler

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinaptik güçlenme (özellikle uzun zamanlı potansiyasyon, LTP), nöronal plastisite, nörogenez ve sinir hücrelerinin hayatta kalması süreçlerinde kritik bir önem arz eder. Araştırmalar, bu biyolojik mekanizmaların bilişsel sistemin öğrenme, bellek, dikkat ve yürütücü kontrol alanlarında doğrudan rol oynadığını ve bilişsel performansın biyolojik temelleriyle bağlantılı olduğunu göstermektedir. Son dekatta yapılan insan ve hayvan araştırmalarında BDNF düzeylerindeki değişimlerin bilişsel performans üzerindeki etkileri giderek daha net biçimde ortaya konmaktadır. Yaşlı yetişkinlerde yapılan birçok çalışma, düşük periferik (serum/plazma) BDNF düzeylerinin hafızada ve genel bellek işlevlerinde bozulmayla ilişkili olduğunu raporlamıştır. Yapılan bir çalışmada 68 yaş civarındaki toplum-yerleşik bireylerde düşük BDNF seviyeleri, hipokampüs atrofisi ve fiziksel aktivite eksikliği ile beraber hafıza bozulması ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (Mizoguchi ve ark., 2020).

Benzer biçimde yapılan başka bir araştırma, hafif bilişsel bozukluğu olan ileri yaştaki bireylerde 16 haftalık multimodal fiziksel egzersiz programı uygulandığında hem genel bilişsel fonksiyonların (MOCA skoru) iyileştiğini hem de periferik BDNF düzeylerinde artış gözlemlendiğini bildirmiştir; BDNF Val66Met polimorfizmi, bu artışın miktarını modüle etmiş, fakat bilişsel performans üzerindeki toparlanma tüm genotiplerde görülmüştür (Nascimento ve ark., 2015).

Çalışmalar, yoğun egzersizlerin BDNF düzeyinde akut yükseliş sağladığını; ayrıca uzun süreli fiziksel aktivite (örneğin haftalarca süren protokoller) ile dinlenim halindeki BDNF seviyelerinde de bir artış ya da daha yüksek stabil düzeyler elde edildiğini göstermektedir. Bu tür değişimlerin özellikle belleğin farklı türleri, mekânsal bellek, yönetsel işlevler ve öğrenme hızında olumlu etkiye sahip olduğu raporlanmıştır (De la Rosa ve ark., 2019).

Çalışmalar ayrıca sadece fiziksel egzersiz değil, bilişsel eğitim ya da fiziksel + bilişsel kombinasyon protokollerinin de BDNF üzerinde etkili bulunduğunu ve bu etkinin bilişsel işlev kazanımlarıyla paralel olabildiğini göstermektedir. Örneğin, Tarassova ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada fiziksel egzersiz ve bilişsel egzersiz

kombinasyonunun, 12 hafta sonra yaşlı bireylerde hem plazma BDNF hem de serum BDNF düzeylerinde değişiklikler yarattığını ve buna bağlı dikkat, yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda gelişmeler gözlemlendiğini belirtmiştir (Tarassova ve ark., 2020).

BDNF ailesinin düzenlenmesini etkileyen faktörler arasında yaşlanma, eğitim düzeyi hem erken hem de orta erişkinlik döneminde zihinsel olarak uyarıcı aktivitelerde bulunma ve genetik polimorfizm özellikle Val66Met sayılabilir. Örneğin, Collins ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, serum BDNF seviyelerinin yaşla birlikte düştüğünü; erken yaşamda eğitim ve eğitim-odaklı aktivitelerin ileri yaşta BDNF düzeyleri üzerinde koruyucu etki gösterebildiğini; fakat Val66Met polimorfizminin etkisinin çok katmanlı olduğunu ve her kişide aynı şekilde görünmediğini ortaya koymuştur (Collins ve ark., 2021).

Ayrıca, Nilsson ve arkadaşlarının çalışmasında, yaşlı bireylerde akut fiziksel egzersiz ve bilişsel eğitim çalışmalarının, dinlenim halindeki mBDNF, pro-BDNF gibi biyobelirteçlerdeki değişimlerle bilişsel performans arasındaki ilişkiyi incelemiş; mBDNF'ye daha duyarlı bireylerin bilişsel eğitimden daha fazla yarar gördüklerini öne sürmüştür (Nilsson ve ark., 2023).

BDNF'nin bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin biyolojik temelleri şöyledir:

- Sinaptik plastisite: BDNF, TrkB reseptörleri üzerinden sinaptik kuvvetlenmeyi destekler; LTP ve dendritik yapıların büyümesi/rekonstrüksiyonu yoluyla bellek oluşumu için ortam hazırlar.
- Nörogenez: Hipokampüste yeni sinir hücrelerinin doğumu ve hayatta kalması BDNF tarafından desteklenir; bu, özellikle yaşlanma döneminde belleğin korunmasına katkı sağlar.
- Epigenetik düzenlemeler ve moleküler yolaklar: CREB, FNDC5/irisin, osteokalsin gibi faktörlerin egzersiz yoluyla uyarılması BDNF transkripsiyonunu teşvik eder. Ayrıca stres hormonları (örneğin kortizol) ile BDNF arasındaki dengenin bilişsel performansı modüle ettiği çalışmalar bulunmaktadır (Jaberi ve Fahnestock, 2023).

Özetle BDNF ile bilişsel işlevler arasında güvenilir bağlantılar göstermektedir. Periferik BDNF değerleri, özellikle yaşlanma, egzersiz ve eğitim gibi değiştirilebilir faktörlerle şekillenmekte; bu değerler bellek, öğrenme hızı, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki performansla ilişkili olmaktadır. Farklı metodolojilere rağmen (örneğin örneklemme zamanı, serum ölçümleri, genetik farklılıklar) genel eğilim, yüksek ya da artmış BDNF düzeylerinin daha güçlü bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmiş olması yönündedir.

2.5.4. Sinir büyüme faktörü (NGF)

Nörotrofin ailesinde tanımlanan ilk üye olarak 1950'li yıllarda Rita Levi ve arkadaşları aracılığıyla deneysel araştırmaları sonucunda tanımlanmış, nöronal büyüme ve farklılaşmanın biyolojik temellerinin anlaşılmasında kilit bir rol oynamıştır (Levi-Montalcini ve Cohen, 1956; Aras ve Sarı, 2017). NGF, MSS ve PSS nöronlarının yanı sıra oligodendrositler, schwann hücreleri ayrıca lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar ve keratinositler aracılığıyla da sentezlenmektedir. Sinir sisteminin matürasyonunda ve gelişiminde önemli rol üstlenen NGF, öncül formu olan pro-NGF'nin proteolitik olarak parçalanmasıyla aktif, matür forma dönüşmektedir (Fiore ve ark., 2009; Ibáñez, 1998).

NGF'in biyolojik etkileri, TrkA ve p75NTR reseptörlerinden oluşan çift reseptör sistemi aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Matür NGF, TrkA reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanarak nöronal sağkalımı desteklerken; pro-NGF, p75NTR'ye daha güçlü bağlanma eğilimi göstererek apoptotik süreçleri başlatabilmektedir (Marchetti ve ark., 2019).

Periferik sinir sisteminde nöronların gelişiminde ve yaşamsal devamlılığının sağlanmasının yanı sıra, merkezi sinir sisteminde özellikle kolinerjik nöronların korunması ve öğrenme, bellek, dikkat, motivasyon ile uyarılma gibi bilişsel süreçlerin sürdürülmesinde de önemli görev üstlenmektedir (Aloe ve ark., 1997). Ayrıca NGF, duyuşal ve sempatik nöronlar ile nöral krest kökenli hücreler için güçlü ve seçici bir büyüme faktörü olup bu hücrelerde nörotransmitter ve nöropeptid sentezini düzenlemektedir (Allewa ve ark., 1993; Rush ve ark., 1997).

Postnatal-erken dönemde nöral ağların yapılanması ve organizasyonunda yaşanan kritik değişikliklerde nöroplastisiteyi düzenleyici rol üstlenmektedir (Thoenen, 1995).

2.5.5. NGF ve alkol kullanım bozukluğu

Sinir büyüme faktörü (NGF), özellikle selektif olarak kortikal ve bazal ön beyin kolinerjik nöronların gelişimi, yaşamda kalması ve işlevselliğinde kritik rol oynayan bir nörotrofindir; bu özellikleri nedeniyle NGF, alkolün sinir sistemi üzerindeki kronik ve akut etkilerini anlamada önemli bir moleküler aday olarak kabul edilmektedir (Ceci ve ark., 2021).

İnsan çalışmalarında NGF düzeyleri alkol kullanımının durumuna, evresine göre farklılık göstermektedir; bazı çalışmalarda akut alkol intoksikasyonu sırasında plazma NGF konsantrasyonlarında artış gözlenirken, kronik alkol bağımlılığı ve uzun süreli kullanım ile dinlenme hâlinde NGF seviyelerinin azaldığı veya düzensizleştiği bildirilmiştir (Ceci ve ark., 2021).

Alkol yoksunluk dönemlerinde NGF düzeylerindeki değişimlerin nörolojik toparlanma ve bilişsel iyileşme ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur; bazı klinik veriler NGF'nin yoksunluk sırasında azalabildiğini ve nörolojik semptomların şiddetiyle korele olabileceğini göstermektedir (Han ve ark., 2016).

Preklinik çalışma modellerinde kronik etanol maruziyetinin NGF sinyalizasyonunu bozduğu, pro-NGF ile olgun NGF arasındaki dengenin değiştiği ve bunun özellikle hipokampus ve prefrontal kortekste kolinerjik nöron işlevine olumsuz yansıdığı gösterilmiştir; bu mekanizmalar alkol kaynaklı bilişsel bozuklukların moleküler alt yapısını açıklamaya yardımcı olur (Kipp ve ark., 2024; Mira ve ark., 2019).

Ayrıca preklinik çalışmalar, NGF eksikliğinin alkolün neden olduğu sinaptik yapı ve dendritik çoğalma kayıplarına duyarlılığı artırdığını ve NGF uygulamalarının bazı koruyucu etkiler gösterebildiğini raporlamıştır; bu sonuçlar NGF yolunun potansiyel terapötik hedef olduğunu düşündürmektedir (Ceci ve ark., 2021).

Klinik çalışmalarda düşük periferik NGF düzeyleri, alkol bağımlılığı olan bireylerde bilişsel gerileme, bellek bozuklukları ve özellikle dikkat-yürütücü işlev alanlarındaki

aksamalara ilişkilendirilmiştir; bununla birlikte çalışmalar arasında metodolojik heterojenite (ör. örnek tipi, zamanlama, komorbid depresyon, ilaç kullanımı) mevcuttur ve bu durum sonuçların yorumunu sınırlamaktadır (Bae ve ark., 2014; Magda Malewska-Kasprzak ve ark., 2024).

Prenatal veya ergenlik döneminde aşırı alkol maruziyeti, NGF ifadelerinde epigenetik, transkripsiyonel değişikliklere ve akabinde gelişmekte olan beyin bölgelerinde kalıcı nöroanatomik ve işlevsel bozukluklara etki ettiği bildirilmiştir. Bu tür dönemdeki NGF modülasyonunun, uzun vadeli bilişsel defisitler ve yaşa bağlı duyarlılığın artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kuhns ve ark., 2022; Marjonen ve ark., 2015).

NGF'nin alkol kullanım bozukluğunda biyobelirteç potansiyeli tartışmalıdır; akut alkol etkilerinde kısa süreli artışlar bildirilse de kronik aşırı kullanım ve yoksunluk dönemlerindeki değişkenlik, tek başına NGF ölçümünü güvenilir bir tanı/izlem aracı olmaktan uzaklaştırmaktadır. Öte yandan NGF/TrkA ekseninin hedeflenmesi, nöroproteksiyon ve bilişsel rehabilitasyon stratejileri kapsamında teorik olarak umut oluşturmaktadır; bununla birlikte güvenlik ve hedef bölge özgüllüğü bakımından daha çok prelinik ve klinik araştırma gerekmektedir (Ceci ve ark., 2021; Magda Malewska-Kasprzak ve ark., 2024).

Mevcut literatürde yanıtlanmayı bekleyen temel sorular şunlardır: NGF düzeylerindeki akut artışlar mı yoksa kronik azalmalar mı alkolün patolojik etkileri açısından daha belirleyici; pro-NGF/mature NGF oranının davranışsal ve bilişsel çıktılara katkısı nasıl; prenatal ve ergenlik döneminde NGF-bağılantılı epigenetik değişiklikler yetişkinlikteki duyarlılığı nasıl modüle eder ve NGF tabanlı müdahalelerin insanlarda gerçekten bilişsel ve davranışsal fayda sağlama potansiyeli nedir? Bu soruların yanıtlanması için standartlaşmış insan kohortları, zaman-serili biyobelirteç ölçümleri ve bölge-spesifik prelinik modeller gereklidir (Ceci ve ark., 2021; Magda Malewska-Kasprzak ve ark., 2024).

2.5.6. NGF ve bilişsel işlevler

Sinir büyüme faktörü (NGF), özellikle bazal forebrain kolinerjik nöronların (BFCN) gelişimi, hayatta kalması ve fonksiyonel bütünlüğünde merkezi bir göreve sahip olan bir nörotrofindir; bu özellikleri NGF'yi bellek ve öğrenme süreçlerinin moleküler düzenleyicisi olarak öne çıkarır (Aloe ve ark., 2015).

Prelinik çalışmalarda NGF eksikliğinin veya pro-NGF/mature NGF dengesizliğinin hipokampal ve septohipokampal yolaklarda sinaptik plastisite ve dendritik morfolojiyi bozduğu, bunun sonucunda mekansal bellek ve nesne tanıma gibi hipokampus bağımlı bilişsel görevlerde belirgin performans düşüşüne yol açtığı gösterilmiştir (Eu ve ark., 2021).

NGF'nin bilişsel işlevlerdeki etkisi yalnızca nörotrofik destek sağlama ile sınırlı olmayıp, TrkA ve p75NTR reseptörleri aracılığıyla hücre içi sinyal yollarını (PI3K/Akt, MAPK/ERK) aktifleyerek sinaptik güçlenme ve nöronal hayatta kalmayı da düzenler; bu mekanizmalar hafıza konsolidasyonu ve uzun dönem plastisite süreçleri için zorunludur (Mufson ve ark., 2019).

İnsan çalışmalarında NGF düzeyleri ile bilişsel performans arasındaki bağlantı çalışmalara göre değişkenlik göstermekle birlikte, birçok kohort çalışması yaşlanma ve nörodejeneratif süreçlerle bağlantılı bilişsel gerilemede NGF metabolizmasının bozulduğunu ve pro-NGF/mature-NGF dengesindeki kaymanın kolinerjik sistem disfonksiyonuna karşı duyarlılığı artırdığını bildirmiştir (Pentz ve ark., 2021).

Alzheimer hastalığı modellerinde ve hastalarda yapılan araştırmalar, pro-NGF'nin artışı ve matür-NGF erişilebilirliğinin azalmasının, başta bazal ön beyin kolinerjik nöronlar için risk oluşturduğunu ve bunun sonucunda dikkat, öğrenme ve bellek işlevlerinde erken bozulmaların ortaya çıkabildiğini göstermiştir (Iulita ve Cuello, 2014).

Deneysel müdahaleler açısından, NGF uygulamaları ve NGF yolunu hedefleyen stratejiler (ör. NGF gen transferi, intranazal NGF, NGF mimetikleri) hayvan modellerinde kolinerjik nöron koruması ve bilişsel performansta düzelme sağlayabilmiş; bununla birlikte insanlarda uygulama yolları, dağılım, hedef bölge-

özgüllüğü ve güvenlik endişeleri nedeniyle çeviri çalışmaları hâlâ sınırlıdır (Aloe ve ark., 2012).

Yaşlanma bağlamında NGF sinyalizasyonundaki değişiklikler, sinaptik bütünlük ve nöroenez üzerindeki olumsuz etkileri aracılığıyla bilişsel rezervi azaltabilir; yaşam boyu eğitim, fiziksel aktivite ve diğer nöroprotektif müdahalelerin NGF metabolizmasını olumlu yönde etkileyerek bilişsel korunmayı desteklediği öne sürülmektedir (Terry ve ark., 2011).

Öte yandan pro-NGF ile olgun NGF arasındaki oran, nörotrofik sinyallerin hücre hayatta kalma mı yoksa apoptozu mu tetikleyeceğini belirlemede kritik bir belirleyicidir; yaşlanma ve nörodejenerasyon süreçlerinde pro-NGF'in artışı p75NTR bağımlı apoptotik yolları tetikleyerek bilişsel kaybı kolaylaştırabilir (Tiveron ve ark., 2013).

Fiziksel egzersiz gibi yaşam tarzı müdahaleleri NGF düzeylerini ve NGF-ile ilgili yolları artırarak septo-hipokampal işlevi destekleyebilir; bu mekanizma, egzersizin hafıza ve dikkat üzerindeki faydalarının bazılarının moleküler temelini oluşturur (Hall ve ark., 2018).

Klinik değerlendirme açısından, periferik (serum/plazma) NGF ölçümleri ile merkezi NGF durumunu doğrudan eşleştirmek güçtür; yine de NGF proteolizi, pro-NGF/matür-NGF oranı ve NGF metabolik yollarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi, nörolojik ve bilişsel durumun daha hassas bir biyobelirteç profiline kavuşturulmasına katkı sağlayabilir (Pentz ve ark., 2021).

Sonuç olarak literatürdeki çalışmalar NGF'nin bilişsel işlevlerin moleküler düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığını; pro-NGF/ matür-NGF dengesindeki bozulmanın ve NGF sinyalizasyonundaki eksikliklerin öğrenme-hafıza ve yürütücü işlevlerde negatif etkiler yaratabileceğini desteklemektedir, ancak bu bilgilerin klinik uygulamaya dönüştürülmesi için bölge-spesifik mekanizmaların ve güvenli müdahale stratejilerinin daha kapsamlı çalışılması gerekmektedir (Eu ve ark., 2021).

2.5.7. Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF)

Glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF), Lin ve arkadaşlarının 1993 yılında yürüttüğü, dopamin alımını artırabilen faktörlerin incelendiği bir çalışmada tanımlanmış ve bu proteinin orta beyin dopaminerjik nöronlarının sağkalımını desteklediği ortaya konmuştur (Lf, 1993; Ortmann ve Hellenbrand, 2018). Prepro-GDNF adı verilen öncül proteinin proteolitik yıkımı sonucunda 134 amino asitlik olgun GDNF proteini oluşmakta olup, memeli beyinde hipotalamus, substantia nigra ayrıca talamus olmak üzere geniş dağılım göstermiştir (Golden ve ark., 1998).

Dopaminerjik ve GABAerjik nöronların gelişiminde ve fonksiyonlarının sürdürülmesinde, hipokampusta sinaptik bağlantıların oluşumunda ve kan-beyin bariyerini oluşturan hücrelerin korunmasında GDNF önemli roller üstlenmektedir (Ibanez ve Andressoo, 2017; Igarashi ve ark., 2000; Ledda ve ark., 2007; Shimizu ve ark., 2012). Aynı zamanda inflamatuvar süreçlerde miktoglia ve astrosit hücreler tarafından yükselen GDNF üretimi, bu faktörün hem mikrogia aktivasyonunda hem de nöronal inflamasyonun baskılanmasında görev aldığını belirtmektedir (Rocha ve ark., 2012; Saavedra ve ark., 2008).

Çok yönlü biyolojik etkileri nedeniyle GDNF, normal fizyolojik süreçlerde rol aldığı gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde de yer almaktadır (Popova ve ark., 2017). Özellikle yaşlanma, demans, nörodejeneratif hastalıklar, amiotrofik lateral skleroz, huntington hastalığı, epilepsi, bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi pek çok nöropsikiyatrik bozuklukla ilişkilendirilmektedir (Allen ve ark., 2013; Scola ve Andrezza, 2015; Sun ve ark., 2014).

2.5.8. GDNF ve alkol kullanım bozukluğu

Glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF), özellikle orta beyin dopaminerjik nöronlarının gelişimi, olgunlaşması ve fonksiyonel bütünlüğünde rol oynayan nörotrofik faktördür. Son yıllarda yapılan prelinik ve translasyonel çalışmalar GDNF'nin alkole bağlı ödül mekanizmaları, alkol tüketimi ve nüks süreçleri üzerinde belirleyici etkileri olduğu gösterilmiştir (Barak ve ark., 2019).

Hayvan modellerinde ventral tegmental alan (VTA) ve nükleus accumbens (Nace ve ark., 1991) gibi mezolimbik bölgelerde GDNF yolunun aktivasyonunun, aşırı alkol tüketimini ve yeniden başlama davranışını hızla ve güçlü biçimde baskıladığı tekrarlı olarak gösterilmiştir (Segev Barak ve ark., 2011). VTA'ya lokal GDNF infüzyonunun etanol self-administrasyonunu azaltması ve dopamin salınımını normale döndürmesi gibi etkiler, GDNF'nin etanolün yol açtığı mezolimbik disfonksiyonu tersine çevirebileceğini düşündürmektedir (Barak ve ark., 2019). Ayrıca, NAC'ta GDNF ekspresyonunun artırılmasının alkol-arayan davranışı azalttığı; buna karşılık GDNF seviyelerinin genetik veya epigenetik yollarla düşürülmesinin alkol kullanımını kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Koskela ve ark., 2021).

GDNF'nin anti-alkol etkileri kısmen dopaminerjik sinir yollarının işlevini destekleyerek, alkol kaynaklı allostatik dopamin eksikliğini düzeltmesine dayanmaktadır; bunun yanı sıra GDNF sinyalizasyonu kendi transkripsiyonunu pozitif geri besleme ile artırarak hızlı ve uzun süreli etkiler üretebilir (S. Barak ve ark., 2011).

Son yıllarda GDNF promotör metilasyonunun alkol maruziyeti ile değiştiğine dair epigenetik kanıtlar bildirilmiş olup, bu değişikliklerin GDNF transkripsiyonunu baskılayarak kronik alkol kullanımının sürdürülebilir nörobiyolojik etkilerine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Maier ve ark., 2020).

Prelinik bulguların klinik uygulamaya çevirisi yönünde umut verici adımlar atılmıştır; örneğin son yıllarda yapılan çalışmalar VTA'ya hedefli GDNF gen transferinin nüksü önleyebileceğini göstermiştir ve makak maymunu modelinde adeno-associated viral vektör ile GDNF ekspresyonunun tekrarlayan yoksunluk-yeniden maruziyet paradigmasında alkol içimini uzun dönem baskıladığı raporlanmıştır (Ford ve ark., 2023). Bununla birlikte insanlardaki plazma/serum GDNF düzeyleri üzerine yapılan çalışmalar sınırlı ve heterojen sonuçlar vermiş; bazı klinik raporlar bağımlılık düzeyine veya yoksunluk evresine göre değişken GDNF yanıtları bildirmiştir, bu da periferik GDNF ölçümlerinin merkezî GDNF işlevini doğrudan yansıtmayabileceğini göstermektedir (Barak ve ark., 2019).

GDNF yolunu dolaylı olarak artıran ilaçların (ör. bazı dopamin agonistleri ve diğer nöromodülatör stratejiler) alkol tüketimini azalttığı prelinik çalışmalarda gözlemlenmiştir; bu etki GDNF'ye bağımlı bulunmuş ve GDNF heterozigot farelerde aynı fayda görülmemiştir, dolayısıyla GDNF-yolunu hedefleyen farmakoterapötik stratejiler teorik olarak umut vericidir (Carnicella ve ark., 2009). Ayrıca, yenilikçi yöntemler örneğin ultrason eşliğinde hedefli GDNF teslimi veya intranazal uygulama gibi dağıtım stratejileri prelinik düzeyde değerlendirilmeye başlanmış ve güvenli hedefleme ile etkinlik potansiyeli araştırılmaktadır (Wang ve ark., 2022).

Özetle literatür GDNF'yi alkol kullanım bozukluğunda güçlü bir nörobiyolojik modülatör olarak tanımlamaktadır; prelinik veriler GDNF aktivasyonunun alkol tüketimini ve nüksü azaltabileceğini açıkça göstermekte ve bazı translasyonel çalışmalarda ileri düzey hedef-tedavi stratejileri umut verici sonuçlar üretmektedir. Ancak güvenlik, bölge-spesifik etki ve insan merkezli verilerin eksikliği nedeniyle dikkatli, kademeli bir klinik çeviri süreci gerekmektedir (Barak ve ark., 2019).

2.5.9. GDNF ve bilişsel işlevler

GDNF, orta beyin dopaminerjik nöronlar başta olmak üzere çeşitli nöronal popülasyonların hayatta kalması, büyümesi ve fonksiyonel bütünlüğü için kritik bir nörotrofindir. Bu biyolojik özellikleri sayesinde GDNF, özellikle öğrenme, bellek, dikkat ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar (Barak ve ark., 2019).

Prelinik modellerde GDNF eksikliği, hippocampus, prefrontal korteks ve striatumdaki dopaminerjik ve glutamaterjik sinapslarda yapısal ve işlevsel bozulmalara yol açmakta, bu da mekânsal bellek, nesne tanıma ve ödül tabanlı öğrenme görevlerinde belirgin performans düşüşleri ile ilişkilendirilmektedir (Segev Barak ve ark., 2011).

GDNF, RET/GFR α 1 kompleksi aracılığıyla sinyal iletimi sağlar ve bu yollar MAPK/ERK ve PI3K/Akt gibi moleküler yolları aktive ederek sinaptik güçlenme ve nöroproteksiyon sağlar. Bu mekanizmalar, uzun süreli potansiyasyon (LTP) süreçlerini ve hafıza konsolidasyonunu destekler (Porcari ve ark., 2025).

Yaşlanma ve nörodejeneratif süreçler sırasında GDNF ekspresyonundaki düşüşler, prefrontal korteks ve hipokampus gibi kritik bölgelerde dopaminerjik aktiviteyi azaltır; bu durum, yürütücü işlevlerde azalma, dikkat eksikliği ve bellek bozulması gibi bilişsel belirtilerle paralellik gösterir (Josiane ve Francielle, 2015).

GDNF'nin bilişsel etkileri yalnızca nöron hayatta kalması ile sınırlı değildir; glial hücrelerle etkileşim ve nöroinflamasyonun düzenlenmesi yoluyla sinaptik çevreyi stabilize eder. Bu mekanizma, özellikle yaşlı ve nörodejeneratif model hayvanlarda, hafıza ve dikkat testlerinde GDNF düzeylerinin doğrudan performansla korele olduğunu ortaya koymuştur (Palasz ve ark., 2023).

Fiziksel egzersiz ve çevresel zenginleştirme gibi yaşam tarzı müdahaleleri, GDNF ekspresyonunu artırarak bilişsel performansı iyileştirmektedir. Hayvan modellerinde egzersiz ile artan GDNF, hipokampal LTP ve prefrontal korteks dopamin aktivitesini güçlendirmiş, bu sayede mekânsal ve ödül tabanlı öğrenme görevlerinde belirgin performans artışı gözlenmiştir (Gao ve ark., 2025).

İnsanlarda GDNF düzeyleri ile bilişsel performans arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, bazı kohort araştırmaları periferik GDNF düzeylerinin bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerle pozitif yönde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, periferik GDNF ölçümleri ile merkezi aktivite arasındaki bağlantı henüz netlik kazanmamıştır; bu nedenle daha duyarlı biyobelirteçlerin ve ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (Liu ve ark., 2022).

GDNF yolunu hedefleyen farmakolojik stratejiler (ör. GDNF mimetikleri, gen transferi, intranazal uygulama) prelinik çalışmalar düzeyinde öğrenme ve hafıza performansını artırmakta; aynı zamanda nöroprotektif ve sinaptik stabilizasyon etkileri sayesinde bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceği öne sürülmektedir. Ancak insan çalışmalarında güvenlik, dağıtım ve doz belirleme ile ilgili veri eksikliği halen önemli bir sınırlamadır (Revilla ve ark., 2014).

Sonuç olarak literatür GDNF'yi bilişsel işlevlerin moleküler düzeyde düzenlenmesinde merkezi bir aktör olarak tanımlamaktadır. Prelinik ve sınırlı klinik

kanıtlar, GDNF' nin özellikle bellek, öğrenme ve yürütücü işlevler üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir. Bununla birlikte, insanlarda GDNF' yi güvenli ve etkin biçimde modüle etmeye yönelik çalışmaların artırılması gerekmektedir (Revilla ve ark., 2014).

2.6. Klotho

Klotho, 1012 amino asitten oluşan ve tip 1 transmembran proteini yapısında olan bir moleküldür. Başlıca ekspere edildiği yerler; beyin, böbreklerin distal kıvrımlı tübülleri ve koroid pleksustur (Kuro-o ve ark., 1997). Kuro-o ve arkadaşları aracılığıyla 1997 senesinde fareler üzerinde yapılan bir araştırmada tanımlanmış ve yaşam ipliğini eğiren Yunan mitolojisindeki tanrıçadan esinlenilerek “klotho” adı verilmiştir. Araştırmada, klotho gen ekspresyonunun azalmasının yaşam süresinde kısıalma ve erken yaşlanma bulgularına neden açtığı; aşırı ekspresyonun da ömrü uzattığı ortaya konmuştur (Kuro-o, 2019; Kuro-o ve ark., 1997).

Fonksiyonel olmayan klotho genine sahip farelerde erken yaşlanmaya özgü pek çok patoloji bildirilmiştir. Bu fenotipler arasında arterioskleroz, yumuşak doku kalsifikasyonu, osteoporoz, gonadal displazi, hipoglisemi, belirgin hiperfosfatemi, işitme kaybı, endotel disfonksiyonu, amfizem ve bilişsel bozukluklar yer almaktadır (Xu ve Sun, 2015).

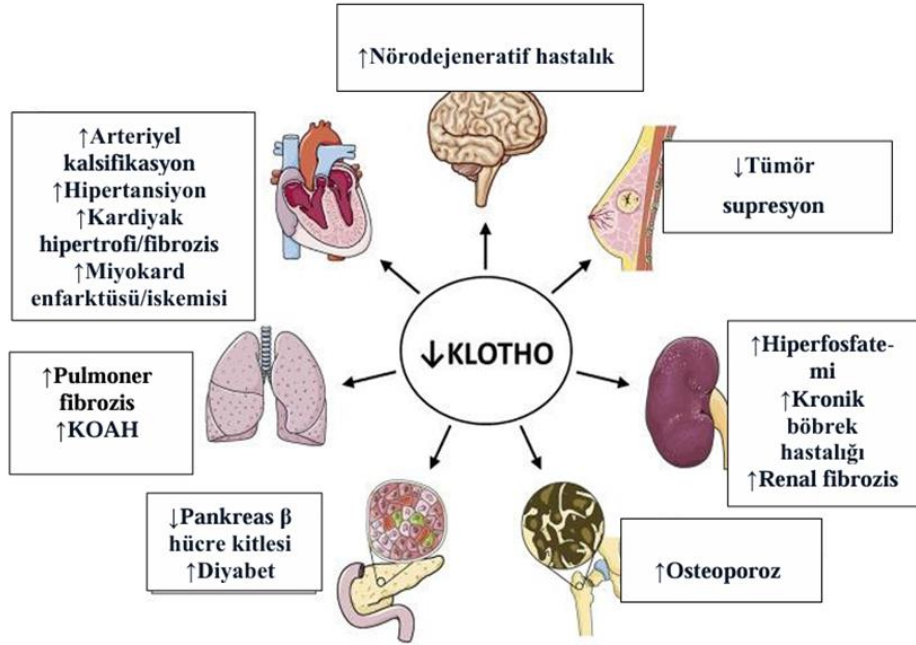
Klotho gen ailesi üç farklı proteini kodlamaktadır: α -klotho, β -klotho ve klotho ilişkili protein (Yahata ve ark., 2000). Klotho, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR) 1b, 1c ve 2c ile etkileşen bir transmembran proteindir (Ito ve ark., 2002; Yaylaoglu ve ark., 2005). Beta-klotho esas olarak beyaz yağ dokusunda ve karaciğerde eksprese edilir ayrıca glikoz alımı, yağ asidi metabolizması ve safra asidi sentezi gibi metabolik süreçlerde rol oynar. Bununla birlikte, günümüzde β -klothonun salgılanan bir formu henüz tanımlanmamıştır (Ito ve ark., 2000; Xu ve Sun, 2015).

Fare ve insan klotho genleri, aynı zamanda mRNA translasyonu sonucu kısa ve salgılanabilir bir α -klotho proteini de üretmektedir (Matsumura ve ark., 1998). Alfa-klothonun beyin parankimi ve koroid pleksusta eksprese edilmesi, onun nöroprotektif etkilerinin ve miyelinizasyonun desteklenmesindeki rolünün altını çizmektedir. Bu

nedenle sağlıklı beyin yaşlanmasının sürdürülmesinde önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Cararo-Lopes ve ark., 2017).

Moleküler düzeyde, klotho proteini hücre döngüsü ve apoptozun düzenlenmesinde rol oynayan FOXO transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu aktivasyon, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırarak oksidatif stresin azaltılmasına ve yaşlanma sürecinin yavaşlamasına katkıda bulunmuştur (Kurosu ve ark., 2005).

Klotho eksikliğinin, yaşa bağlı birçok hastalığın patogenezinde etkili olduğu bildirilmiştir. Düşük klotho düzeyleri; hiperfosfatemi, kronik böbrek hastalığı, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, pulmoner fibrozis, KOAH, osteoporoz ve çeşitli kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir (Prud'homme ve ark., 2022).



Şekil 2.1. Klotho eksikliği ile ilişkili patolojiler (Prud'homme ve ark., 2022'den değiştirilerek kullanılmıştır).

2.6.1. Klotho ve alkol kullanım bozukluğu

Klotho proteini, özellikle α -klotho ve β -klotho formları üzerinden yaşlanma, metabolik düzenleme ve sinir sistemi sağlığı ile ilişkili bir düzenleyicidir. Son yıllarda uygulanan çalışmalar, klotho eksikliği veya klotho yollarındaki değişikliklerin alkol tüketimi, alkol tercihi ve alkolün merkezi sinir sistemindeki etkileriyle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda β -klotho, FGF21 hormonunun etkinliğinde zorunlu bir ko-reseptör olarak görev yapmakta ve FGF21- β -klotho ekseninin karaciğer-beyin iletişimini düzenleyerek besin tercihlerinde olduğu gibi alkol tercihi üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (Schumann ve ark., 2016).

Genetik ve deneysel hayvan çalışmaları, β -klotho genindeki varyantların ve bu proteinin fonksiyonel durumunun alkol tüketimi ile ilişkili olduğunu raporlamıştır. Beyinde β -klotho eksikliğinin bulunduğu hayvan modellerinde alkol tercihinde artış olduğu, buna karşılık FGF21 uygulamasının alkol tüketimini azalttığı bildirilmiştir (Schumann ve ark., 2016).

İnsan çalışmalarında ise serum α -klotho düzeyleri ile alkol tüketimi arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. ABD’de yapılan geniş ölçekli popülasyon analizlerinde, günlük alkol kullanım miktarının serum α -klotho düzeyleri ile ters orantılı olduğu, özellikle orta-şiddetli ve ağır içiciliğin düşük klotho seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hafif içicilik ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Jiang ve ark., 2023).

Klotho’nun antioksidan savunma mekanizmaları üzerindeki rolü de alkolün sinir sistemi üzerindeki etkilerini açıklamada önemlidir. FOXO transkripsiyon faktörlerini aktive ederek katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidanların ekspresyonunu artırması yoluyla oksidatif stresi baskıladığı bilinmektedir. Kronik alkol kullanımı ise oksidatif stres ve nöroinflamasyonu artırarak sinaptik bütünlüğü ve bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Dolayısıyla alkolün klotho ekspresyonunu azaltması veya klotho eksikliğinin alkolün nörotoksik etkilerini şiddetlendirmesi, çift yönlü bir etkileşim mekanizması olarak değerlendirilmektedir (Jiang ve ark., 2023; Martín-González ve ark., 2022; Yamamoto ve ark., 2005).

Alkol bağımlılığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise FGF23 ve α -klotho düzeylerinin kemik-mineral metabolizması ile ilişkili bozukluklarda rol oynayabileceği bildirilmiştir. Bu bulgular, alkolün sadece merkezi sinir sistemi üzerinde değil, ayrıca böbrek-kemik eksenini üzerinden de klotho aracılığı etkileri gösterebileceğine işaret etmektedir. Ancak klinik çalışmaların sayısı sınırlı olup, konunun aydınlatılması için ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç vardır (G. Quintero-Platt ve ark., 2017).

Mevcut veriler, β -klotho/FGF21 ekseninin alkol tercihini düzenleyebileceğini, serum α -klotho düzeylerinin ise yüksek alkol tüketimi ile azaldığını raporlamaktadır. Dolayısıyla klotho düzeyleri, alkolün sistemik etkilerinin ve alkol ilişkili hızlanmış yaşlanma süreçlerinin biyobelirteci olma potansiyelini taşımaktadır (Jiang ve ark., 2023; Schumann ve ark., 2016). Ancak çalışmaların çoğu kesitsel nitelikte olduğundan, nedensellik ilişkisi net değildir. Alkol tüketiminin klotho düzeylerini düşürüp düşürmediği veya düşük klotho düzeylerinin alkol kullanım riskini artırıp artırmadığı prospektif çalışmalarla ortaya konmalıdır. Ayrıca böbrek fonksiyonu, karaciğer hastalıkları, beslenme durumu, yaş ve metabolik eşlik eden hastalıklar gibi olası karıştırıcı değişkenlerin titizlikle kontrol edilmesi gerekmektedir.

2.6.2. Klotho ve bilişsel işlevler

Klotho, özellikle yaşlanma süreçlerinde azalan bir sağlıklı yaşam faktörü olarak kabul edildiği ve son yıllarda yapılan çalışmalarda, klotho düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında anlamlı bağlantılar olduğunu göstermektedir. Hayvan modellerinde ve insan çalışmalarında, yüksek klotho düzeylerinin öğrenme, bellek ve dikkat gibi bilişsel alanlarda daha iyi performansla ilişkili olduğu; düşük düzeylerinse bilişsel gerileme riskiyle bağlı bulunduğu saptanmıştır (Castner ve ark., 2023; Dubal ve ark., 2014; Wu ve ark., 2023).

Hayvan çalışmalarında, klotho geninin aşırı ifade edildiği (overexpression) farelerde öğrenme ve hafıza performansı belirgin biçimde artmış; sinaptik plastike ve sinirsel dayanıklılık gelişmiştir. Örneğin, transgenik klotho aşırı ifadesine sahip yaşlı farelerde hem mekânsal öğrenme hem de bellek testlerinde kontrol gruplarına kıyasla üstün sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca yaşlı olmayan olmayan insan benzeri

modellerde (örneğin maymunlarda), düşük doz klotho uygulaması sonrasında hafıza performanslarında artış bildirilmiştir (Castner ve ark., 2023).

İnsan çalışmaları da klotho ile bilişsel işlevler arasında gözlemlenen benzer eğilimleri desteklemektedir. 2023 yılında çalışmada klotho arttıkça dikkat-hız, psikometrik hız ve işlem hızı gibi bilişsel alanlarda daha iyi performans gözlenmiştir. Ancak genetik analizler demans riski açısından klotho düzeyleri ile nedensel anlamda güçlü bir ilişki göstermemiştir (Wu ve ark., 2023).

Diğer çalışmada Amerika'daki 60-79 yaş arası bireylerde serum “soluble α -klotho” düzeyleri ölçülmüş ve global bilişsel skor, bellek, sözel akıcılık ve işlem hızı testleriyle ilişkisi incelenmiştir. En düşük klotho çeyreğinde yer alan kadınların işlem hızı ve genel bilişsel skorlarında, klotho yüksek olanlara göre anlamlı düşüş görülmüştür. Bu ilişki erkeklerde aynı düzeyde saptanmamıştır (Ge ve ark., 2024).

Kronik böbrek hastası (CKD) ve albüminüri ile birlikte olan bireylerde yapılan çalışmalar da benzer şekilde klotho düzeyleri ile bilişsel test puanları arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu grupta özellikle orta düzey albüminüriye sahip olanlarda, klotho düzeyleri daha yüksek olan bireylerin bellek ve işlem hızı testlerinde daha iyi performans gösterdikleri; ancak yüksek derecede albüminüri (> 300 mg/g) olanlarda bu ilişkinin zayıf ya da gözlenebilir olmaktan çıktığı bildirilmiştir (Zhang ve Zhang, 2023).

Moleküler mekanizmalar açısından klothonun nöroprotektif etkileri aşağıdan yukarıya hücresel düzeyde incelenmiştir: sinapsların yapısal bütünlüğünün korunması; oksidatif stres ve inflamasyonun düzenlenmesi, NMDAR (N-metil-D-aspartat reseptörü) gibi öğrenme-hafıza ile ilişkili reseptörlerin modülasyonu, ek olarak yaşlanmayla birlikte beyin parankiminde klotho üretiminin azalması ve bu azalmanın sinaptik kayıp ile bilişsel gerilemeyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Hayvan modellerinde hipokampus ve kortikal bölgelerde klotho eksikliği öğrenme ve hafıza testlerinde bozulmaya yol açmaktadır (Castner ve ark., 2023).

Buna rağmen insan çalışmalarının çoğu kesitsel nitelikte olup, ölçüm zamanlaması, klotho şekli, genetik varyantlar, yaş, eşlik eden sağlık durumu gibi karıştırıcı faktörler

net şekilde kontrol edilmemiştir. Ayrıca klothonun demans gelişimi açısından koruyucu olup olmadığı hususu genetik analizler ve uzun süreli takip çalışmalarında henüz sağlam biçimde gösterilmemiştir. Örneğin işlem hızı puanları ile klotho arasında gözlenen olumlu ilişkiye rağmen, bu çalışmalar demans tipleri için klothonun nedensel etkisini desteklememektedir (Wu ve ark., 2023).

Genel olarak, klotho bilişsel işlevlerin korunmasında ve bazı bilişsel alanlarda artışla ilişkili görünmektedir. Klothonun beyinde sinaptik plastisite ve nörodejeneratif hasarlara karşı direnç sağlayıcı mekanizmaları aracılığıyla bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir. Bu bulgular, bilişsel gerileme ve demans riskinin azaltılması perspektifinden klotho düzeylerinin biyobelirteç olarak incelenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Ancak ileriye dönük uzun dönem takipli çalışmalar, klinik denemeler ve genetik varyant analizleri vasıtasıyla bu ilişkinin kesinlik kazanması gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışmamız 28.12.2023-31.12.2024 aralığında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin Yataklı Arındırma Merkezinde (EYAM- eski adıyla AMATEM) ayaktan ve yatarak tedavi gören erkek hastalar ile yürütüldü.

Araştırmanın örnekleme

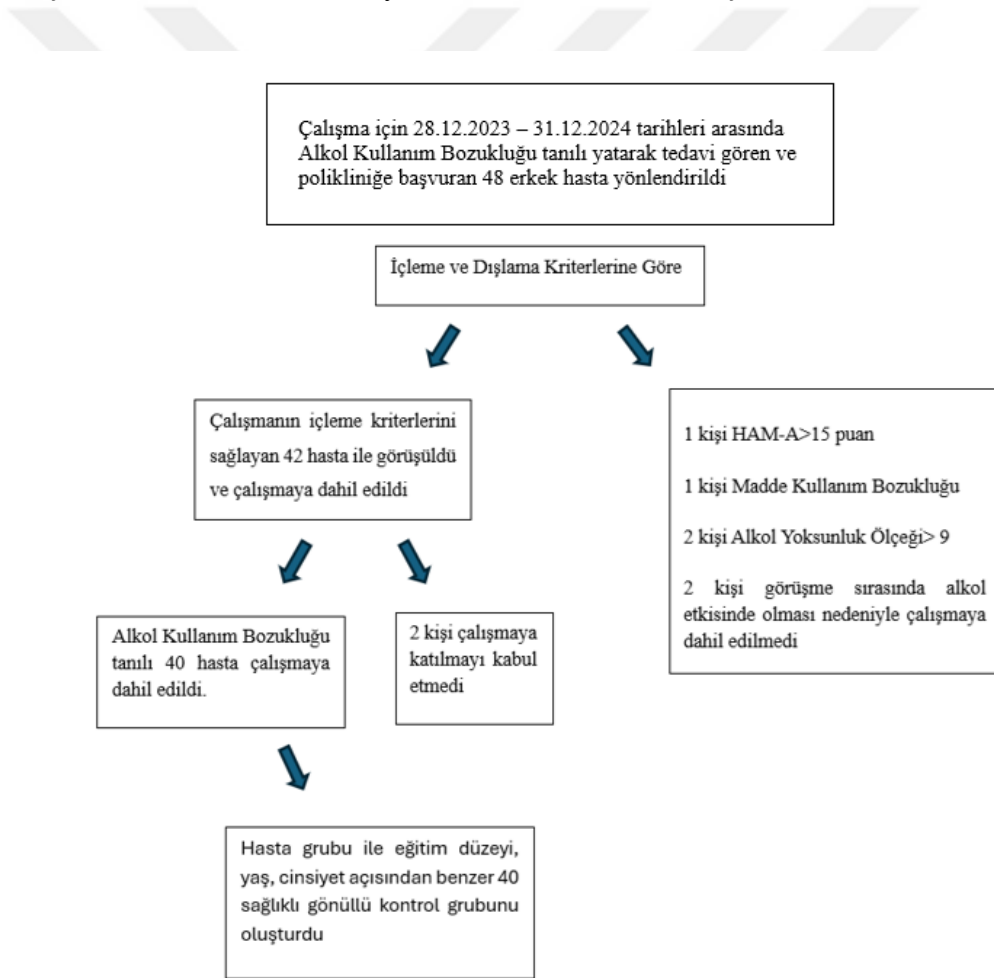
Örnekleme büyüklüğünün belirlenmesinde G*Power (v3.1.9.2) kullanıldı. Cohen'in sınıflamasına göre orta etki ($d=0,5$) ve $1-\beta=0,95$ güç düzeyi ($\alpha=0,05$) esas alınarak yapılan güç analizinde, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının her biri için 40'ar katılımcı öngörüldü. Örnekleme büyüklüğünü belirlemek için bu konuda yapılmış daha önceki çalışmalar dikkate alınarak 40 alkol kullanım bozukluğu olan hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi benzer 40 sağlıklı gönüllünün bu çalışma için yeterli örneklem büyüklüğü olarak kabul edildi.

Araştırmaya SEAH EYAM ayaktan ve yatarak tedavi gören, alkol kullanım bozukluğu tanı kriterlerini DSM-5'e göre sağlayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 40 erkek hasta, hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşınca kadar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Daha önce alkol kullanım bozukluğuna bağlı bilişsel yıkımda cinsiyet farklılığının önemi olduğu gösterilmiş olduğundan (Flores-Bonilla ve Richardson, 2020) ve kadınlarda menstrüel döngü, menopoz, polikistik over gibi hormonal etkenlerin de olası karıştırıcı etkisini (Bednarska ve ark., 2020) kontrol altına almak için yalnızca erkek hastalarla çalışma planlandı.

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve alkol kullanım bozukluğu tanısı ile hastanemize başvuran hastalar öncelikle genel sağlık durumları, psikiyatrik öyküleri, mevcut ilaç kullanımları, semptom özellikleri ve ruhsal durumları açısından değerlendirilmiştir. Bu amaçla kapsamlı bir psikiyatrik muayene yapılmıştır. Ardından, DSM-5 tanı kriterlerine göre tanısı doğrulandıktan sonra; AKB şiddetini değerlendirmek için Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) (Mahedy ve ark., 2018) ve alkol yoksunluğu semptomlarının şiddetini belirlemek için Alkol Yoksunluğu

Değerlendirme Ölçeği (CIWA-AR) kullanılmıştır (Sullivan, 1989). Ayrıca, alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde sık görülen anksiyete ve depresyon semptom düzeylerini belirlemek amacıyla Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulanmıştır (Hamilton, 1959, 1960). Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için hasta ve kontrol gruplarına Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA) tatbik edilmiştir (Nasreddine ve ark., 2005).

Bu değişkenler regresyon modellerinde sürekli bağımsız değişkenler olarak kullanılmıştır. Böylece bireylerin yalnızca noktasal tüketim miktarları değil, zaman içinde biriken alkol maruziyetleri de analiz edilebilmiştir.



Şekil 3.1. Örneklem seçimi

Örneklem seçimi

Araştırmada kontrol grubunu, çalışmaya katılım için gönüllü olan sağlıklı erkek bireyler oluşturdu. Psikiyatrik ölçek puanları ve biyobelirteç düzeylerinin yaş ve eğitimden etkilenebildiği bilindiğinden, kontrol grubu bu değişkenler bakımından hasta grubu ile eşleştirildi. Tüm adaylarla DSM-5 odaklı görüşme yapıldı; işleme ölçütlerini sağlayanlara sözlü/yazılı bilgilendirme sunuldu ve yazılı aydınlatılmış onam alındı.

3.1.1. Hasta grubu için işleme ölçütleri

1. DSM-5 kriterlerine göre Alkol Kullanım Bozukluğu tanısı almak
2. 18-65 yaş aralığında olmak
3. Biyolojik olarak erkek cinsiyette olmak
4. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmek
5. İlköğretim ve üzeri bir eğitimi tamamlamış olmak

3.1.2. Kontrol grubu için işleme ölçütleri

1. 18-65 yaş aralığında olmak
2. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmek
3. İlköğretim ve üzeri bir eğitimi tamamlamış olmak
4. Biyolojik olarak erkek cinsiyette olmak

3.1.3. Hasta grubu ve kontrol grubu için ortak dışlama ölçütleri

1. Klinik anamnez ve DSM 5 kriterlerine göre yaşamın bir döneminde ciddi bir psikiyatrik hastalığa sahip olmak
2. Ağır nörolojik/metabolik hastalık öyküsü (klinik anamnezle bilinen)
3. Zekâ geriliği olanlar (gelişim basamaklarında gecikme öyküsü olan ve okuma yazmayı ilköğretim birinci sınıfta yaşitlarıyla öğrenmemiş olanlar)
4. Hasta beyanına göre alkol dışında bir psikoaktif madde daha kullanıyor olmak
5. Görüşme sırasında alkol madde etkisinde olmak
6. Alkol Yoksunluk ölçeğinde 9 puan ve üzerinde almış olmak

7. Daha önceden inme, felç, ensefalit, primer HIV ensefalopatisi, SSS damarsal hastalıkları ile SSS enfeksiyonları geçirmiş olmak (klinik muayeneye ek olarak, e devlet ve hastanemiz KARMED sisteminden kontrol edilmiş olacak).
8. Bilinen bir böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kanser, Parkinson gibi Klotho ve Nörotrofik faktör düzeyleri ile önemli ilişkiye sahip olabilecek tıbbi hastalıklar) (Bilişsel işlevler üzerinde olası karıştırıcı etkiden kaçınmak amacı ile bu kriter eklenmiştir)
9. Son 3 aydır psikiyatri (bipolar bozukluk, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, psikotik belirtili depresif nöbet vb) veya beyinle ilgili bir hastalık nedeniyle hastane yatışı olmak ve EKT yapılmış olmak
10. Kronik/akut inflamatuvar durumlar (romatoid artrit, pnömoni vb) (klinik anemnezle bilinen)

3.2. Veri Toplama

Çalışmaya dahil edilen alkol kullanım bozukluğu (AKB) tanılı bireylerle, hekim tarafından DSM-5 ölçütlerine uygun yapılandırılmış klinik görüşme yapılmış ve işleme–dışlama kriterlerini karşılayanlar örnekleme alınmıştır. AKB grubuna sosyodemografik veri formu, CIWA-AR, MATT, HAM-A ve HDDÖ ölçekleri uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise yalnızca sosyodemografik veri formu doldurtulmuştur. Her iki grupta bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla MOCA testi uygulanmıştır. Ayrıca, serum nörotrofik faktör (BDNF, GDNF, NGF) ve klotho düzeylerinin belirlenebilmesi için, görüşme sırasında sabah 08:00–10:00 saatleri arasında 4 cc venöz kan örneği alınmıştır.

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veri formu

Sosyodemografik ve klinik veri formu hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerini ve hastaların klinik verilerini sistematik biçimde kaydetmek amacıyla oluşturulmuştur. Formda kişilerin yaşı, eğitim durumu ve medeni durumu, yaşadığı yer, çalışma durumu, mesleği, vücut kitle indeksi, hane geliri, fiziksel aktivite, yaşadığı bölge, birlikte yaşadığı kişiler, çocuk sayısı, göç öyküsü, intihar düşüncesi, intihar girişimi, adli öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, ailede fiziksel hastalık öyküsü, ailede alkol ve madde kullanım öyküsü, kafein kullanımı, sigara kullanımı,

madde kullanımı, alkol kullanımı, ilk kullanım yaşı, nasıl bir ortamda başladığı, alkol kullanmaya başlama nedeni, ne sıklıkta kullandığı, alkol kullanım miktarı, en son alkol kullanım zamanı, daha önceki tedavi başvurusu, yatarak tedavi öyküsü, en uzun alkol kullanmadığı dönem (ay), alkol kullanmaya başladıktan sonra temiz kalınan dönem ve toplam hastalık dönemi, son 6 aydır kullanılan alkol miktarı, kullandığı alkol türü, tedaviye başvurma motivasyonu, ölçek puanları ve biyobelirteç seviyeleriyle ilgili bilgiler bulunmaktaydı. Sosyodemografik ve klinik veri formu EK-2’de verilmiştir.

Alkol Yüğü: Literatürde alkol kullanım öyküsünü nicel olarak ölçmek amacıyla farklı yöntemler tanımlanmıştır. Bunlardan en yaygın olanı “Yaşam Boyu Alkol Kullanım Öyküsü” (Lifetime Drinking History) (LDH)”, bireylerin düzenli alkol kullanmaya başladıkları andan itibaren yıllara göre içki miktarı ve sıklığının hesaplanarak toplam yaşam boyu alkol tüketiminin belirlenmesini içerir (Skinner ve Sheu, 1982; Sobell ve ark., 1988). Benzer şekilde, “Kapsamlı Erken Dönem Alkol Kullanım Formu” (Comprehensive Early Drinking History Form) da yıllık alkol kullanım miktarlarını değerlendirerek yaşam boyu içki hacmini hesaplamak için kullanılmaktadır (Kranzler ve ark., 2019). Ayrıca alkol kullanımının birey üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla "kümülatif alkol yükü" (cumulative alcohol load) kavramı sıkça kullanılmaktadır. Bu kavram, bireyin yaşamı boyunca tükettiği toplam alkol miktarını, kullanım sıklığı ve süresiyle birlikte değerlendirerek, alkolün sağlıktaki etkilerini keskin bir şekilde ortaya çıkarmayı amaçlar (Dwivedi ve ark., 2017).

Bu çalışmada literatürde tanımlanmış yöntemler ve kavramsal çerçeve temel alınarak, bireylerin AKB tanı kriterlerini ilk kez karşıladıkları andan itibaren alkol kullanım süresi, sıklığı ve yoğunluğunu dikkate alan çeşitli hesaplama formülleri tanımlanmıştır. Formüller ve ayrıntılı açıklamaları aşağıda verilmiştir.

Alkol Kullanım Yüğü Hesaplama Formülleri;

1. Ortalama Aylık Alkol Kullanım Yüğü (Sİ/ay):

Ortalama Aylık Yüğü (Sİ/ay) = ((Standart İçki/gün) × 30) / (Haftalık Kullanım Sıklığı / 7)

Açıklama: Bu formül, bireyin bir ay içerisindeki ortalama alkol yükünü hesaplamak amacıyla kullanılır.

Standart içki (Sİ) DSÖ verilerine göre 10 gr saf etil alkol karşılığı olarak ele alınmıştır (Kalinowski ve Humphreys, 2016).

Standart İçki (Sİ/gün): Bireyin aktif kullanım döneminde bir günde tükettiği ortalama standart içki miktarını ifade eder.

Haftalık Kullanım Sıklığı: Haftada alkol alınan gün sayısıdır (örneğin 3 gün/hafta). Haftalık değer 7'ye bölünerek günlük orana çevrilir.

30: Bir ayda ortalama 30 gün varsayımıdır.

2. Kümülatif Alkol Kullanım Yüğü (Sİ):

Kümülatif Yüğü (Sİ) = Ortalama Yüğü (Sİ/ay) × Aktif Kullanım Süresi (ay)

Açıklama: Bireyin aktif kullanım süresi boyunca maruz kaldığı toplam alkol yükünü ifade eder.

Aktif Kullanım Süresi (ay): Bireyin alkol kullandığı toplam ay sayısıdır (alkolsüz geçen remisyon dönemleri hariç).

3. Uyarlanmış (Düzeltilmiş) Alkol Kullanım Yüğü:

Uyarlanmış Alkol Kullanım Yüğü = Kümülatif Yüğü (Sİ) / Toplam Hastalık Süresi (ay)

Açıklama: Kümülatif yükün bireyin tüm hastalık süresi (aktif ve remisyon dönemleri dâhil) içerisindeki oranını gösterir. Bu değer, alkol kullanım yoğunluğunu hastalık süresiyle normalize ederek daha anlamlı karşılaştırmalara olanak sağlar.

Bu çalışmada tanımlanan üç formül arasından “Aylık Alkol Kullanım Yüğü” ve “Kümülatif Alkol Kullanım Yüğü” değerleri korelasyon ve regresyon analizlerinde kullanılmıştır. “Uyarlanmış (Düzeltilmiş) Alkol Kullanım Yüğü” ise, klinik örneklemimizde bırakma dönemlerinin görece kısa ve düzensiz olmasıyla istatistiksel

olarak anlamlı farklılık yaratmaması beklendiğinden analizlere dâhil edilmemiştir. Bununla birlikte, bu formül literatürdeki farklı klinik popülasyonlar veya uzun remisyon dönemleri içeren çalışmalarda karşılaştırmalı içgörüler sağlayabileceği düşünülerek metodoloji bölümünde korunmuştur.

3.2.2. Alkol yoksunluğu değerlendirme ölçeği (CIWA-AR)

Alkol yoksunluk şiddetinin nesnel olarak ölçmek için kullanılan onaylanmış bir araçtır. Alkol yoksunluk sendromunun ciddiyetinin klinik olarak ölçülmesi için 10 maddelik kısaltılmış bir ölçektir. Hastanın semptomlarının şiddetine göre verilen puanlar toplanır. Bu ölçeğe göre 0-8 hafif yoksunluk, 9-15 puan orta yoksunluk, 15 puan üzeri alanlar ise şiddetli yoksunluk olarak değerlendirilmektedir (JT, 1989). Alkol yoksunluğu değerlendirme ölçeği EK-3'te verilmiştir.

3.2.3. Michigan alkolizm tarama testi (MATT)

Bu ölçek, bireyin alkol kullanımıyla ilişkili sorun yaşıyıp yaşamadığını ve bu sorunun düzeyini belirlemek amacıyla Gibbs tarafından geliştirilmiştir. Geliştirildiği tarihten itibaren, bağımlılık alanında yaygın biçimde kullanılan öz-bildirim temelli bir değerlendirme aracıdır (Gibbs, 1983). 25 sorudan oluşan, kişinin alkol bağımlısı olup olmadığını ayırt edilmesini sağlayan, içme sorununu, kişinin alkolle bağlantılı kayıplarını, yardım arama davranışlarını sorgulayan bir ölçektir. Coskunol ve arkadaşları tarafından 1995'te yapılan Türkçe uyarlama ve geçerlilik-güvenilirlik çalışması, ölçeğin 5–9 aralığındaki kesme puanında, alkol bağımlılığı bulunan ve bulunmayan bireyleri ayırt etmede etkili olduğunu ortaya koymuştur (Coskunol ve ark., 1995). Michigan alkolizm tarama testi EK-6'da verilmiştir.

3.2.4. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)

Ölçek, Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmış olup, depresyon şiddetini değerlendirmede en sık başvurulanan araçlardan biridir (Hamilton, 1960). Toplam 17 maddeden oluşan ölçek, depresyon belirtilerinin şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Uykuya dalma güçlüğü, gece uyanmaları, sabah erken kalkma, somatik ve genital semptomlar, kilo kaybı ve içgörüye ilişkin maddeler 0 ile 2 puan arasında; diğer maddeler ise 0 ile 4 puan arasında puanlanmaktadır. En yüksek puan

53'tür. Değerlendirme sonucunda 0–7 arası puan depresyonun bulunmadığını, 8–15 arası hafif, 16–28 arası orta, 29 ve üzeri ağır düzeyde depresyonu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1995 yılında Akdemir ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Akdemir ve ark., 2001). Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği EK-5'te verilmiştir.

3.2.5. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HAM-A)

Ölçek, Hamilton tarafından geliştirilen anksiyete çalışmalarında tedavinin gidişini değerlendirmek için oldukça fazla kullanılan yarı yapılandırılmış bir değerlendirme ölçeğidir (Hamilton, 1959). HAM-A, son 72 saat içinde bir kişide mevcut olan anksiyete seviyesini değerlendirmek için kullanılan 14 madde içeren bir ölçektir. Bu maddeler anksiyeteli mizaç, gerilim, korkular, uykusuzluk, entelektüel, depresif mizaç, kas belirtileri, duyuşsal belirtiler, kardiyovasküler belirtiler, solunum belirtileri, gastrointestinal ve genitoüriner belirtiler, otonomik belirtiler ve görüşme sırasındaki davranışları içerir. HAM-A'nın değerlendirmesi, klinisyen tarafından her bir maddeye 0 ile 4 arasında puan verilerek yapılır ve toplam puan 0 ile 56 arasında değişir. Elde edilen toplam puanlar şu şekilde yorumlanır: 0-17 arası puanlar hafif derecede anksiyete, 18-25 arası puanlar orta derecede anksiyete ve 26-30 arası puanlar ciddi derecede anksiyeteyi gösterir. Ölçeğin Türkçe çevirisinin değerlendiriciler arası güvenilirliği ve Türkiye toplumunda geçerliği Yazıcı ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (Ölçeği, 1998). Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği EK-4'te verilmiştir.

3.2.6. Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği (MOCA)

Bilişsel işlevlerde bozulma yaşayan hastalarda kullanılan pratik bir test olup bu testin uygun beyin işlevleri için ilave testler ile uygulanmasının sensitiviteyi artırdığı gösterilmiştir. Nasreddine ve arkadaşları tarafından, hafif kognitif bozukluğu Alzheimer hastalığından daha iyi ayırabilmek amaçlanarak 2005 yılında geliştirilmiştir (Nasreddine ve ark., 2005). 10 farklı bilişsel işlevi kısa bir sürede ölçen MOCA 5 yıl klinikte kullanıldıktan sonra yeni bir düzenlemesi yapılmış ve bu hali birçok ayrı dile çevrilmiştir. Daha sonra alkol kullanım bozukluğu ile ilgili bilişsel

işlevlerin ölçümü için de uygun bir tarama testi olabileceği gösterilmiştir (Bruijnen ve ark., 2019). Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği EK-7’de verilmiştir.

3.2.7. Biyolojik örneklerin toplanması ve saklanması

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı EYAM’da ayaktan ya da yatarak izlenen, çalışmaya gönüllü hastalar ile sağlıklı katılımcılardan, görüşme sırasında 4 cc venöz kan örneği alındı. Örnekler antikoagülansız jel içeren tüplere (BD Vacutainer® SST™ II Advance, Silica Gel, UK) toplandı ve koagülasyon tamamlanıncaya dek oda ısısında 1 saat bekletildi. Ardından 6 °C’de 1000 g hızda 30 dakika santrifüj edildi (Hettich Rotofix 32 A). Elde edilen serum Eppendorf tüplerine aktarılıp –80 °C’de depolandı.

3.3. Biyokimyasal Analiz

Numuneler analiz zamanına dek –80 °C’de muhafaza edildi; çalışma öncesinde oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra Klotho, GDNF, BDNF ve NGF düzeylerinin ölçümü için çift antikorlu sandviç ELISA yöntemi kullanıldı (çapraz doğrulama için bkz. Geraldine Quintero-Platt ve ark., 2017). Klotho (E-EL-H5451), BDNF (E-EL-H0010), NGF (E-EL-H1205) ve GDNF (E-EL-H1495) için Elabscience® (Teksas, ABD) tarafından sağlanan ticari kitlerin üretici protokolleri izlendi. Okuma, 450 nm dalga boyunda bir mikropilaka okuyucuda (Biotek 800TS, ABD) gerçekleştirildi. Standartların bilinen konsantrasyonları ile bunlara karşılık gelen optik yoğunluklardan doğrusal regresyon temelli standart eğri elde edildi; örneklerin optik yoğunlukları bu eğriye yerleştirilerek serum konsantrasyonları hesaplandı. Klotho, BDNF ve GDNF sonuçları ng/ml; NGF sonuçları pg/ml olarak raporlandı.

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Verilerin istatistiksel analizi, Windows 11 işletim sistemi altında çalışan IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Analizlere başlamadan önce değişkenlerin dağılım özellikleri incelendi. Skewness ve kurtosis değerlerinin ± 2 aralığında bulunması, ilgili değişkenlerin normal dağılım varsayımını karşıladığı şeklinde yorumlandı (George, 2011). Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için parametrik, normal dağılım

göstermeyen değişkenler için ise non-parametrik testler kullanıldı. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda parametrik koşullar sağlandığında Bağımsız Örneklem t-testi, Mann–Whitney U testi ise dağılım varsayımı karşılanmadığında uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) veya uygun koşullarda Fisher's Exact testi kullanıldı. Gruplar arası varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. İki sürekli değişken arasındaki ilişkiler incelenirken, her iki değişken de normal dağılım gösterdiğinde Pearson korelasyon analizi, değişkenlerden en az biri normal dağılım göstermediğinde ise Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanıldı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi ve güven aralığı %95 olarak belirlendi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi ve yordayıcı etkileri değerlendirmek amacıyla, çoklu değişkenli analizlerde geri adımlı (backward) yöntemle lineer regresyon analizi gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Araştırmada örneklem, hasta ve sağlıklı kontrol şeklinde iki gruba bölündü. 40 alkol kullanım bozukluğu tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcıların tamamı erkek cinsiyetten oluşmaktaydı (Tablo 4.1.).

Hasta grubunun yaş ortalaması $47,40 \pm 9,97$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $45,42 \pm 9,48$ yıl olarak bulundu. Bağımsız örneklem t testi ile yapılan analizde gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($t=0,907$, $p=0,367$; Tablo 4.1.).

Boy ortalaması hasta grubunda $169,6 \pm 6,40$ cm, kontrol grubunda $172,70 \pm 7,70$ cm idi. Bağımsız örneklem t testi sonucunda gruplar arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($t=-1,934$, $p=0,057$; Tablo 4.1.).

Vücut ağırlığı değerlendirildiğinde, hasta grubunun ortalama kilosu $65,20 \pm 8,80$ kg, kontrol grubunun ise $73,00 \pm 7,10$ kg olarak bulundu. Bağımsız örneklem t testi ile yapılan analiz sonucunda gruplar arasında vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($t=-4,321$, $p<0,001$; Tablo 4.1.).

Vücut kitle indeksi (VKİ) hasta grubunda $22,50 \pm 1,82$, kontrol grubunda ise $24,40 \pm 0,44$ olarak bulundu. Mann-Whitney U testi sonucunda gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($Z=-3,927$, $p<0,001$; Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması-1

Sosyodemografik veriler	Hasta (n=40)		Kontrol (n=40)		İstatistik	
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	t/Z	P
Yaş	47,40	9,97	45,42	9,48	0,907	0,367
Boy (cm)	169,6	6,40	172,70	7,70	-1,934	0,057
Kilo (kg)	65,20	8,80	73,00	7,10	-4,321	<0,001*

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması-1 (devam)

Vücut kitle indeksi (VKİ)**	22,50	1,82	24,40	0,44	-3,927	<0,001*
-----------------------------	-------	------	-------	------	--------	---------

n: örnek sayısı, SS: standart sapma, * $p < 0,05$, **normal dağılmayan veri olup Z değeri verilmiştir

Medeni durum incelendiğinde, hasta grubunda %17,5'inin bekar, %22,5'inin boşanmış, %60'ının evli olduğu; kontrol grubunda ise %20'sinin bekar, %5'inin boşanmış, %75'inin evli olduğu görüldü. Yapılan ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=5,188$, $p=0,075$; Tablo 4.2.).

Gruplar arasında hane tipi değerlendirildiğinde, hasta grubunun %72,5'i ailesiyle, %27,5'i yalnız yaşarken; kontrol grubunun %82,5'i ailesiyle, %7,5'i arkadaşıyla, %10'u ise yalnız yaşamaktaydı. Yapılan ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında birlikte yaşanan kişiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=6,525$, $p=0,038$; Tablo 4.2.).

Çocuk sahibi olma durumu incelendiğinde, hasta grubunun %75'inin, kontrol grubunun ise %75'inin çocuk sahibi olduğu belirlendi. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında çocuk sahibi olma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=0,000$, $p=1,000$; Tablo 4.2.).

Çalışma durumu değerlendirildiğinde, hasta grubunun %42,5'inin düzenli çalıştığı, %17,5'inin düzensiz çalıştığı ve %40'ının çalışmadığı; kontrol grubunun ise %87,5'inin düzenli çalıştığı, %12,5'inin çalışmadığı görüldü. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=18,992$, $p < 0,001$; Tablo 4.2.).

Eğitim durumu açısından hasta grubunun %22,5'inin ilkokul, %27,5'inin ortaokul, %30'unun lise, %20'sinin üniversite ve üzeri; kontrol grubunun ise %30'unun ilkokul, %17,5'inin ortaokul, %37,5'inin lise ve %15'inin üniversite ve üzeri olduğu görüldü. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=1,937$, $p=0,586$; Tablo 4.2.).

Hane gelir düzeyi incelendiğinde, hasta grubunun %30'unun 0–1 asgari ücret, %50'sinin 1–2 asgari ücret, %17,5'inin 2–3 asgari ücret ve %2,5'inin 3 katından fazla gelirinin olduğu; kontrol grubunun ise %37,5'inin 1–2 asgari ücret, %47,5'inin 2–3 asgari ücret, %15'inin 3 katından fazla gelirinin olduğu görüldü. Fisher exact testi sonucunda gruplar arasında gelir düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=23,359$, $p<0,001$; Tablo 4.2.).

Adli olay öyküsü hasta grubunda %35 oranında bulunurken, kontrol grubunda hiç bulunmamaktaydı. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında adli olay öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=16,970$, $p<0,001$; Tablo 4.2.).

Meslek dağılımı incelendiğinde, hasta grubunun %12,5'i memur, %35'i işçi, %15'i esnaf, %22,5'i emekli, %15'i diğer mesleklerde iken; kontrol grubunun %57,5'i memur, %17,5'i işçi, %12,5'i esnaf, %12,5'i emekliydi. Yapılan ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında meslek dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=21,139$, $p<0,001$; Tablo 4.2.).

Göç öyküsü açısından hasta grubunun %52,5'inde, kontrol grubunun ise %47,5'inde göç öyküsü olduğu görüldü. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında göç öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=0,200$, $p=0,655$; Tablo 4.2.).

Sigara kullanımı incelendiğinde, hasta grubunda %77,5, kontrol grubunda %40 oranında sigara kullanımının olduğu belirlendi. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=11,605$, $p=0,001$; Tablo 4.2.).

Kafein tüketimi değerlendirildiğinde, hasta grubunda %45, kontrol grubunda %40 oranında kafein kullanımının olduğu görüldü. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında kafein tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=0,215$, $p=0,651$; Tablo 4.2.).

Fiziksel aktivite incelendiğinde, hasta grubunun %5'inde, kontrol grubunun ise %10'unda fiziksel aktivite bulunduğu belirlendi. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında fiziksel aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=0,721$, $p=0,396$; Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması-2

Sosyodemografik veriler	Hasta		Kontrol		İstatistik
	n	%	n	%	
Medeni Durumu					
Bekar	7	17,5	8	20	$\chi^2=5,188$ $p=0,075$
Boşanmış	9	22,5	2	5	
Evli	24	60	30	75	
Hane Tipi					
Aile	29	72,5	33	82,5	$\chi^2=6,525$ $p=0,038$
Arkadaş	0	0	3	7,5	
Yalnız	11	27,5	4	10,0	
Çocuk					
Yok	10	25,0	10	25,0	$\chi^2=0,000$ $p=1,00$
Var	30	75,0	30	75,0	
Çalışma durumu					
Düzenli çalışma	17	42,5	35	87,5	$\chi^2=18,992$ $p<0,001$
Düzensiz çalışma	7	17,5	0	0,0	
Çalışmıyor	16	40,0	5	12,5	
Eğitim Durumu					
İlkokul	9	22,5	12	30	$\chi^2=1,937$ $p=,586$
Ortaokul	11	27,5	7	17,5	
Lise	12	30,0	15	37,5	
Üniversite ve üzerinde	8	20	6	15	
Yaşadığı hanenin geliri					
0-1 asgari ücret	12	30,0	0	0	$\chi^2=23,359^*$ $p<0,001$
Asgari ücretin 1-2 kat arasında	20	50,0	15	37,5	
Asgari ücretin 2-3 kat arasında	7	17,5	19	47,5	
Asgari ücretin 3 katından fazla	1	2,5	6	15	
Adli olay					
Yok	26	65,0	40	100,0	$\chi^2=16,970$ $p<0,001$
Var	14	35,0	0	0,0	
Meslek					
Memur	5	12,5	23	57,5	$\chi^2= 21,139$ $p<0,001$
İşçi	14	35,0	7	17,5	
Esnaf	6	15,0	5	12,5	
Emekli	9	22,5	5	12,5	
Diğer	6	15,0	0	0,0	
Göç öyküsü					
Yok	19	47,5	21	52,5	$\chi^2=0,200$ $p= 0,655$
Var	21	52,5	19	47,5	
Sigara					
Yok	9	22,5	24	60,0	$\chi^2=11,605$ $p<0,001$
Var	31	77,5	16	40,0	
Kafein					
Yok	22	55,0	24,0	60,0	$\chi^2=0,215$ $p=0,651$
Var	18	45,0	16,0	40,0	
Fiziksel aktivite					

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması-2 (devam)

Yok	38	95,0	36	90,0	$\chi^2=0,721$
Var	2	5,0	4	10,0	$p= 0,396$

Çalışmanın uygulandığı tarihte 1 asgari ücret: 11,402 TL; 380 dolar, n: örnek sayısı, *Fisher exact testi

4.2. Klinik Veriler

4.2.1. Hasta grubunun alkol kullanım verileri

Hasta grubunda alkol kullanımına başlangıç yaşı ortalama $20,90 \pm 5,75$ yıl olarak bulunmuştur. Ortanca değer 20,00 (IQR=6,50) olup, minimum 13, maksimum 41 yaş olarak saptanmıştır (Tablo 4.3.).

Alkol kullanım miktarı (standart içki cinsinden) ortalama $15,43 \pm 4,55$ olarak bulunmuştur. Ortanca değer 14,75 (IQR=6,38) olup, minimum 7,50, maksimum 25,00 standart içki olarak belirlenmiştir (Tablo 4.3.).

Tedaviye başvuru sayısı ortalama $3,27 \pm 3,07$ olarak saptanmıştır. Ortanca değer 2,50 (IQR=3,80) olup, minimum 0, maksimum 15 başvuru bildirilmiştir (Tablo 4.3.).

Yatarak tedavi sayısı ortalama $1,62 \pm 2,21$ olarak belirlenmiştir. Ortanca değer 1,00 (IQR=2,00) olup, minimum 0, maksimum 12 kez yatarak tedavi öyküsünün olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3.).

En uzun alkol kullanılmayan dönem ortalama $4,06 \pm 6,92$ ay olarak bulunmuştur. Ortanca değer 2,00 (IQR=2,80) olup, minimum 0, maksimum 36 ay olarak saptanmıştır (Tablo 4.3.).

Hastalık süresi ortalama $316,00 \pm 133,57$ ay olarak belirlenmiştir. Ortanca değer 324,00 (IQR=225,80) olup, minimum 60, maksimum 516 ay olarak saptanmıştır (Tablo 4.3.).

Son alkol kullanımının üzerinden geçen süre ortalama $3,10 \pm 2,97$ gün olarak bulunmuştur. Ortanca değer 2,00 (IQR=2,00) olup, minimum 1, maksimum 14 gün olarak saptanmıştır (Tablo 4.3.).

Aylık alkol kullanım yükü ortalama $448,04 \pm 158,99$ standart içki olarak bulunmuştur. Ortanca değer 442,50 (IQR=191,25) olup, minimum 135, maksimum 750 standart içki olarak saptanmıştır (Tablo 4.3.).

Kümülatif alkol kullanım yükü ortalama $136667,53 \pm 79.663,25$ standart içki olarak hesaplanmıştır. Ortanca değer 132054,00 (IQR=121467,00) olup, minimum 23400, maksimum 322080 standart içki olarak saptanmıştır (Tablo 4.3.).

Uyarlanmış alkol kullanım yükü ortalama $429,91 \pm 151,09$ standart içki olarak belirlenmiştir. Ortanca değer 417,70 (IQR=195,63) olup, minimum 131,49 maksimum 736,61 standart içki olarak saptanmıştır (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hasta grubunun alkol kullanım verileri-1

Alkol kullanım verileri (n=40)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca IQR	En büyük değer	En küçük değer
Alkol kullanımına başlangıç yaşı*	20,90 $\pm$ 5,75	20,00 6,50	41,00	13,00
Alkol kullanım miktarı (standart içki)	15,43 $\pm$ 4,55	14,75 6,38	25,00	7,50
Tedaviye başvuru sayısı*	3,27 $\pm$ 3,07	2,50 3,80	15,00	0,00
Yatarak tedavi sayısı*	1,62 $\pm$ 2,21	1,00 2,00	12,00	0,00
En uzun alkol kullanılmayan dönem (ay)*	4,06 $\pm$ 6,92	2,00 2,80	36,00	0,00
Hastalık süresi (ay)	316,00 $\pm$ 133,57	324,00 225,80	516,00	60,00
Son alkol kullanımının üzerinden geçen süre (ay) *	3,10 $\pm$ 2,97	2,00 2,00	14,00	1,00
Aylık Alkol KullanımYükü (Sİ)	448,04 $\pm$ 158,99	442,50 191,25	750	135

Tablo 4.3. Hasta grubunun alkol kullanım verileri-1 (devam)

Kümülatif Alkol Kullanım Yüğü (Sİ)	136667,53± 79663,25	132054,00 121467,00	322080	23400
Uyarlanmış Alkol Kullanım Yüğü (Sİ)	429,91± 151,09	417,70 195,63	736,61	131,49

* Sİ: Standart İçki, SS: Standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler, n: örnek sayısı

Alkol kullanmaya başlanılan ortam değerlendirildiğinde, hasta grubunun %7,5'inin aile yanında, %92,5'inin ise arkadaş ortamında alkol kullanmaya başladığı saptandı (Tablo 4.4.).

Alkol kullanmaya başlama nedenleri incelendiğinde, %12,5'inin stres gidermek amacıyla, %40'ının keyif almak için, %47,5'inin ise merak nedeniyle alkol kullanmaya başladığı belirlendi (Tablo 4.4.).

Alkol kullanım sıklığı değerlendirildiğinde, hasta grubunun %12,5'inin haftada üç gün ve daha az, %87,5'inin ise her gün alkol kullandığı saptandı (Tablo 4.4.).

Kullanılan alkol türleri incelendiğinde, hastaların %20'sinin rakı, %25'inin şarap, %25'inin votka, %5'inin viski ve %25'inin bira tükettiği belirlendi (Tablo 4.4.).

Tedaviye başvurma motivasyonu değerlendirildiğinde, hastaların %57,5'inin ailesinin yönlendirmesi ile, %42,5'inin ise kendi isteği ile tedaviye başvurduğu saptandı (Tablo 4.4.).

Daha önce tedavi öyküsü incelendiğinde, hastaların %80'inin daha önce tedavi aldığı, %20'sinin ise hiç tedavi almadığı görüldü (Tablo 4.4.).

Yatarak tedavi öyküsü açısından bakıldığında, hastaların %67,5'inin daha önce yatarak tedavi gördüğü, %32,5'inin ise yatarak tedavisinin olmadığı saptandı (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hasta grubunun alkol kullanım verileri-2

Hasta grubu (n=40)	n	%
Alkol kullanmaya başladığı ortam		
Aile	3	7,5
Arkadaş	37	92,5
Alkol kullanmaya başlama nedeni		
Stres giderici	5	12,5
Keyif verici	16	40
Merak	19	47,5
Ne sıklıkta kullandığı		
Haftada 3 ve 3ten az	5	12,5
Hemen hemen her gün	35	87,5
Kullanılan alkol türü		
Rakı	8	20
Şarap	10	25
Votka	10	25
Viski	2	5
Bira	10	25
Tedaviye başvurma motivasyonu		
Aile	23	57,5
Kendi isteği	17	42,5
Daha önce tedaviye başvurma		
Hayır	8	20
Evet	32	80
Daha Önce Yatarak tedavi		
Hayır	13	32,5
Evet	27	67,5

n: örnek sayısı

4.2.2. Hasta ve kontrol grubu soy geçmiş verileri

Ailede (birinci derece akrabalarında) psikiyatrik hastalık öyküsü değerlendirildiğinde, hasta grubunun %15'inde ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunurken, kontrol grubunda ailede ruhsal hastalık tespit edilmedi. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında ailede psikiyatrik hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=6,486$, $p=0,011$; Tablo 4.5.).

Ailede (birinci derece akrabalarında) alkol ve madde kullanım bozukluğu öyküsü incelendiğinde, hasta grubunun %47,5'inde, kontrol grubunun ise %7,5'inde bulunduğu belirlendi. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında ailede alkol ve madde kullanım bozukluğu öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=16,050$, $p<0,001$; Tablo 4.5.).

Ailede (birinci derece akrabalarında) fiziksel hastalık öyküsü değerlendirildiğinde hasta grubunun %45'inde, kontrol grubunun ise %15'inde ailede fiziksel hastalık öyküsü bulundu. Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında ailede fiziksel hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=8,571$, $p=0,003$; Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubu soy geçmiş

Psikiyatrik soy geçmiş özellikleri	Hasta		Kontrol		İstatistik
	n	%	n	%	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü					
Yok	34	85,0	40	100,0	χ²=6,486 p=0,011
Var	6	15,0	0	0,0	
Ailede alkol ve madde kullanım bozukluğu öyküsü					
Yok	21	52,5	37	92,5	χ²=16,050 p<0,001
Var	19	47,5	3	7,5	
Ailede fiziksel hastalık öyküsü					
Yok	22	55,0	34	85,0	χ²=8,571 p=0,003
Var	18	45,0	6	15,0	

4.2.3. Hasta grubu klinik ölçek verileri

Hasta grubunun MATT toplam puan ortalaması $34,10 \pm 2,19$ olarak bulundu. En düşük değer 29, en yüksek değer ise 39 olarak saptandı (Tablo 4.6.).

CIWA-AR toplam puan ortalaması $2,22 \pm 1,04$ olarak belirlendi. En düşük değer 0, en yüksek değer ise 4 olarak saptandı (Tablo 4.6.).

Hastaların depresyon düzeyini değerlendiren HDDÖ puan ortalaması $4,57 \pm 3,74$ olarak bulundu. En düşük değer 0, en yüksek değer ise 15 olarak saptandı (Tablo 4.6.).

Anksiyete düzeyini gösteren HAM-A puan ortalaması $6,12 \pm 4,73$ olarak belirlendi. En düşük değer 0, en yüksek değer ise 15 olarak saptandı (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hasta grubu klinik ölçek verileri

Hasta grubu (n=40)	Ortalama	SS	En büyük değer	En küçük değer
MATT toplam puan	21,90	5,34	35,0	12,0
CIWA-AR toplam puan	2,22	1,04	4,0	0

Tablo 4.6. Hasta grubu klinik ölçek verileri (devam)

HDDÖ	4,57	3,74	15,0	0
HAM-A	6,12	4,73	15,0	0

MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi, CIWA-AR: Alkol Yoksunluk Ölçeği, HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, HAM-A: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

4.2.4. Hasta ve kontrol grubunun MOCA testinin karşılaştırılması

Görsel mekansal-yönetici işlevler açısından hasta grubunun ortalama puanı $3,52 \pm 0,96$ iken, kontrol grubunun ortalama puanı $4,72 \pm 0,45$ olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında görsel mekansal-yönetici işlevler açısından anlamlı fark saptandı ($t=-7,149$, $p<0,001$; Tablo 4.7.).

Adlandırma açısından hasta grubunun ortalama puanı $2,97 \pm 0,15$, kontrol grubunun ise $3,00 \pm 0,00$ olarak bulundu. Gruplar arasında adlandırma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($Z=-1,000$, $p=0,317$; Tablo 4.7.).

Dikkat parametresi açısından hasta grubunun ortalama puanı $5,27 \pm 0,51$, kontrol grubunun ise $6,00 \pm 0,00$ idi. Gruplar arasında dikkat açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($Z=-4,748$, $p<0,001$; Tablo 4.7.).

Lisan parametresi değerlendirildiğinde, hasta grubunun ortalama puanı $2,70 \pm 0,51$, kontrol grubunun ise $3,00 \pm 0,00$ bulundu. Gruplar arasında lisan açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($Z=-3,546$, $p<0,001$; Tablo 4.7.).

Soyut düşünme açısından hasta ve kontrol gruplarının ortalama puanları $2,00 \pm 0,00$ olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($Z=0,000$, $p=1,000$; Tablo 4.7.).

Bellek (gecikmeli hatırlama) açısından hasta grubunun ortalama puanı $2,87 \pm 1,66$ iken, kontrol grubunun ortalama puanı $4,70 \pm 0,60$ bulundu. Gruplar arasında bellek açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($Z=-5,921$, $p<0,001$; Tablo 4.7.).

Yönelim açısından her iki grubun ortalama puanı $6,00 \pm 0,00$ olup, gruplar arasında yönelim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($Z=0,000$, $p=1,000$; Tablo 4.7.).

MOCA toplam puanı açısından hasta grubunun ortalama puanı $25,17 \pm 3,07$, kontrol grubunun ise $29,37 \pm 1,03$ olarak bulundu. Gruplar arasında toplam MOCA puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($t=-8,201$, $p<0,001$; Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun MOCA testinin karşılaştırılması

MOCA Testinin Alt Parametreleri	Hasta (n=40)		Kontrol (n=40)		İstatistik
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca IQR	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca IQR	
Görsel mekansal yönetici işlevler	$3,52 \pm 0,96$	3,00 1,00	$4,72 \pm 0,45$	5,00 1	$t=-7,149$ $p<0,001^*$
Adlandırma**	$2,97 \pm 0,15$	3,00 0	$3,00 \pm 0,00$	3,00 0	$Z=-1,000$ $p=0,317$
Dikkat**	$5,27 \pm 0,51$	3,00 1,00	$6,00 \pm 0,00$	6,00 0	$Z=-4,748$ $p<0,001^*$
Lisan**	$2,70 \pm 0,51$	3,00 1,00	$3,00 \pm 0,00$	3,00 0	$Z=-3,546$ $p<0,001^*$
Soyut Düşünme*	$2,00 \pm 0,00$	2,00 0	$2,00 \pm 0,00$	2,00 0	$Z=0,000$ $p=1,000$
Bellek Gecikmeli Hatırlama**	$2,87 \pm 1,66$	3,50 2,00	$4,70 \pm 0,60$	5,00 0	$Z=-5,921$ $p<0,001^*$
Yönelim**	$6,00 \pm 0,00$	6,00 0	$6,00 \pm 0,00$	6,00 0	$Z=0,000$ $p=1,000$
Toplam	$25,17 \pm 3,07$	25,50 4,5	$29,37 \pm 1,03$	30,00 2,00	$t=-8,201$ $p<0,001^*$

* $p<0,001$, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, **Mann Whitney-U testi

4.2.5. Hasta ve kontrol grubu klotho ve nörotrofik faktörler

Klotho düzeyi incelendiğinde, hasta grubunun ortalama değeri $0,15 \pm 0,05$ ng/ml, kontrol grubunun ise $0,22 \pm 0,16$ ng/ml olarak bulundu. Mann-Whitney U testi sonucunda gruplar arasında klotho düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($Z=-1,948$, $p=0,051$; Tablo 4.8.).

BDNF düzeyi değerlendirildiğinde, hasta grubunun ortalaması $10491,72 \pm 5891,34$ ng/ml, kontrol grubunun ise $12968,73 \pm 5819,19$ ng/ml olarak bulundu. Bağımsız örneklem t testi ile yapılan analiz sonucunda gruplar arasında BDNF düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($t=-1,892$, $p=0,062$; Tablo 4.8.).

NGF düzeyi incelendiğinde, hasta grubunun ortalama değeri $33,05 \pm 32,98$ pg/ml, kontrol grubunun ise $140,53 \pm 125,62$ pg/ml olarak bulundu. Mann-Whitney U testi

sonucunda gruplar arasında NGF düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($Z=-5,196$, $p<0,001$; Tablo 4.8.).

GDNF düzeyi değerlendirildiğinde, hasta grubunun ortalama değeri $0,17\pm0,33$ ng/ml, kontrol grubunun ise $0,17\pm0,25$ ng/ml olarak bulundu. Mann-Whitney U testi sonucunda gruplar arasında GDNF düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($Z=-1,637$, $p=0,102$; Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubu klotho ve nörotrofik faktörler

Biyobelirteç	Hasta (n=40)		Kontrol (n=40)		İstatistik
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca IQR	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca IQR	
Klotho ng/ml*	0,15 $\pm 0,05$	0,15 0,09	0,22 $\pm 0,16$	0,15 0,12	$Z=-1,948$ $p=0,051$
BDNF ng/ml	10491,72 $\pm 5891,34$	10360,34 8643,68	12968,73 $\pm 5819,19$	13266,19 8171,33	$t=-1,892$ $p=0,062$
NGF pg/ml*	33,05 $\pm 32,98$	25,89 33,14	140,53 $\pm 125,62$	100,36 139,29	$Z=-5,196$ $p<0,001$
GDNF ng/ml*	0,17 $\pm 0,33$	0,08 0,04	0,17 $\pm 0,25$	0,09 0,03	$Z=-1,637$ $p=0,102$

*Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.

4.3. Korelasyon

4.3.1. Hasta grubunun klotho, nörotrofik faktör düzeylerinin birbirleriyle korelasyon analizi

Hasta grubunda yapılan korelasyon analizlerinde klotho düzeyi ile BDNF düzeyi ($rs=0,456$, $p=0,003$), NGF düzeyi ($rs=0,752$, $p=0,001$) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 4.9.).

Klotho düzeyi ile GDNF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($rs=0,147$, $p=0,366$; Tablo 4.9.).

BDNF düzeyi ile NGF arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=0,404$, $p=0,010$; Tablo 4.9.).

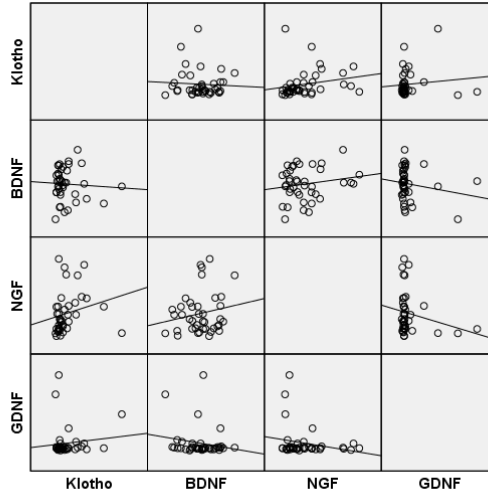
BDNF düzeyi ile GDNF arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r_s=-0,038$, $p=0,816$; Tablo 4.9.).

NGF düzeyi ile GDNF arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r_s=0,229$, $p=0,156$; Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Hasta grubunun klotho düzeyleri ve nörotrofik faktörlerin birbirleriyle korelasyon analizi

Hastalar(n=40)	Klotho	BDNF	NGF	GDNF	İstatistik
Biyobelirteç					
Klotho	1,000	0,456*	0,752	0,147	r_s/r
		0,003**	0,001**	0,366	p
BDNF		1,000	0,404	-0,038	r_s
		-	0,010**	0,816	p
NGF			1,000	0,229	r_s
			-	0,156	p
GDNF				1,000	r_s

r_s : Spearman korelasyon, * $p<0,05$, r: Pearson korelasyonu, ** $p<0,01$



Şekil 4.1. Hasta grubu klotho, nörotrofik faktör düzeylerinin korelasyonu

4.3.2. Kontrol grubunun klotho düzeyleri ve nörotrofik faktörlerin birbirleriyle korelasyon analizi

Kontrol Grubunda yapılan korelasyon analizlerinde Klotho düzeyi ile BDNF düzeyi ($r_s=0,004$, $p=0,978$), GDNF düzeyi ($r_s=0,043$, $p=0,793$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.10.).

Klotho düzeyi ile NGF arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=0,426$, $p=0,006$; Tablo 4.10.).

BDNF düzeyi ile NGF düzeyi ($r_s=0,100$, $p=0,538$), GDNF düzeyi ($r_s=-0,080$, $p=0,622$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.10.).

NGF düzeyi ile GDNF arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r_s=-0,108$, $p=0,508$; Tablo 4.10.).

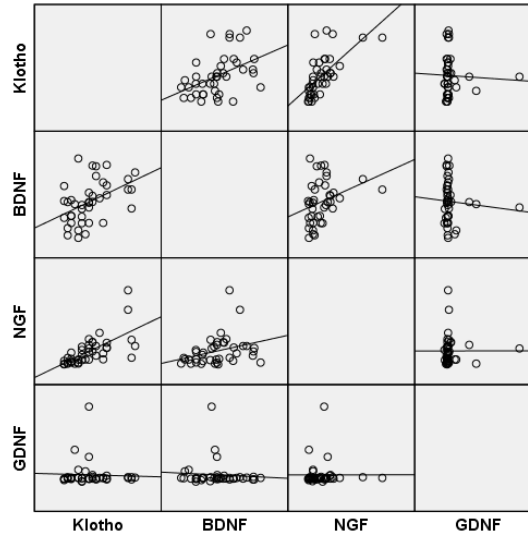
Tablo 4.10. Kontrol grubunun klotho düzeyleri ve nörotrofik faktörlerin birbirleriyle korelasyon analizi

Kontrol(n=40)	Klotho	BDNF	NGF	GDNF	İstatistik
Biyobelirteç					
Klotho	1,000	0,004	0,426	0,043	r_s
	-	0,978	0,006**	0,793	p

Tablo 4.10. Kontrol grubunun klotho düzeyleri ve nörotrofik faktörlerin birbirleriyle korelasyon analizi (devam)

BDNF	1,000	0,100	-0,080	r_s
	-	0,538	0,622	p
NGF		1,000	-0,108	r_s
		-	0,508	p
GDNF			1,000	r_s
			-	p

r_s : Spearman korelasyon, r : Pearson korelasyonu, * $p<0,05$, ** $p<0,01$



Şekil 4.2. Kontrol grubu nörotrofik faktör ve klotho düzeylerinin korelasyonu

4.3.3. Hasta grubunun alkol özgeçmişiyile klotho ve nörotrofik faktörlerin ilişkisi

İlk alkol kullanım yaşı ile Klotho ($r_s=0,129$, $p=0,427$), BDNF ($r_s=0,281$, $p=0,079$), NGF ($r_s=-0,044$, $p=0,786$) ve GDNF ($r_s=-0,228$, $p=0,157$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.11.).

Alkol kullanım miktarı ile Klotho ($r=-0,138$, $p=0,397$), BDNF ($r=0,002$, $p=0,989$), NGF ($rs=-0,043$, $p=0,790$) ve GDNF ($rs=0,060$, $p=0,714$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.11.).

Alkol kullanım sıklığı ile Klotho ($r=0,046$, $p=0,779$), BDNF ($r=0,164$, $p=0,313$), NGF ($rs=-0,147$, $p=0,364$) ve GDNF ($rs=0,053$, $p=0,747$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.11.).

Hastalık süresi ile Klotho ($r=0,158$, $p=0,330$), BDNF ($r=0,166$, $p=0,306$) ve GDNF ($rs=0,241$, $p=0,134$) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, NGF düzeyi ile hastalık süresi arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($rs=0,348$, $p=0,028$; Tablo 4.11.).

En uzun alkol kullanılmayan süre ile Klotho ($rs=-0,093$, $p=0,566$), BDNF ($rs=-0,132$, $p=0,417$), NGF ($rs=-0,167$, $p=0,303$) ve GDNF ($rs=0,164$, $p=0,311$) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.11.).

MATT toplam puanı ile Klotho ($r=0,132$, $p=0,416$), BDNF ($r=0,251$, $p=0,119$), NGF ($rs=0,134$, $p=0,410$) ve GDNF ($rs=-0,175$, $p=0,280$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.11.).

Aylık alkol yükü ile Klotho ($r=-0,115$, $p=0,479$), BDNF ($r=0,047$, $p=0,774$), NGF ($rs=-0,045$, $p=0,783$) ve GDNF ($rs=0,047$, $p=0,772$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.11.).

Kümülatif alkol kullanım yükü ile Klotho ($r=0,038$, $p=0,815$), BDNF ($r=0,141$, $p=0,387$), NGF ($rs=0,229$, $p=0,156$) ve GDNF ($rs=0,203$, $p=0,210$) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.11.).

Uyarlanmış alkol yükü ile Klotho ($r=-0,114$, $p=0,485$), BDNF ($r=0,072$, $p=0,657$), NGF ($rs=-0,061$, $p=0,710$) ve GDNF ($rs=0,015$, $p=0,924$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Hasta grubunun alkol özgeçmişiyile klotho ve nörotrofik faktörlerin ilişkisi

Alkol özgeçmişiyi(n=40)	Klotho	BDNF	NGF	GDNF
İlk kullanım yaşı	$r_s=0,129$ $p=0,427$	$r_s=0,281$ $p=0,079$	$r_s=-0,044$ $p=0,786$	$r_s=-0,228$ $p=0,157$
Alkol kullanım miktarı	$r=-0,138$ $p=0,397$	$r=0,002$ $p=0,989$	$r_s=-0,043$ $p=0,790$	$r_s=0,060$ $p=0,714$
Alkol kullanım sıklığı	$r=0,046$ $p=0,779$	$r=0,164$ $p=0,313$	$r_s=-0,147$ $p=0,364$	$r_s=0,053$ $p=0,747$
Hastalık süresi (ay)	$r=0,158$ $p=0,330$	$r=0,166$ $p=0,306$	$r_s=0,348$ $p=0,028^*$	$r_s=0,241$ $p=0,134$
En uzun alkol kullanılmayan süre(ay)	$r_s=-0,093$ $p=0,566$	$r_s=-0,132$ $p=0,417$	$r_s=-0,167$ $p=0,303$	$r_s=0,164$ $p=0,311$
MATT toplam	$r=0,132$ $p=0,416$	$r=0,251$ $p=0,119$	$r_s=0,134$ $p=0,410$	$r_s=-0,175$ $p=0,280$
Aylık Alkol Yüğü	$r=-0,115$ $p=0,479$	$r=0,047$ $p=0,774$	$r_s=-0,045$ $p=0,783$	$r_s=0,047$ $p=0,772$
Kümülatif Alkol Kullanım Yüğü	$r=0,038$ $p=0,815$	$r=0,141$ $p=0,387$	$r_s=0,229$ $p=0,156$	$r_s=0,203$ $p=0,210$
Uyarlanmış Alkol Yüğü	$r=-0,114$ $p=0,485$	$r=0,072$ $p=0,657$	$r_s=-0,061$ $p=0,710$	$r_s=0,015$ $p=0,924$

* r_s : Spearman korelasyonu, r : pearson korelasyonu, * $p<0,05$.

4.3.4. Hasta grubunun sosyodemografik veri formu ilişkisi

Yaş ile Klotho ($r_s=0,209$, $p=0,195$), BDNF ($r=0,307$, $p=0,054$), NGF ($r_s=0,248$, $p=0,123$) ve GDNF ($r_s=0,124$, $p=0,446$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.12.).

VKİ ile Klotho ($r_s=-0,029$, $p=0,857$), BDNF ($r_s=0,127$, $p=0,434$), NGF ($r_s=-0,080$, $p=0,624$) ve GDNF ($r_s=-0,286$, $p=0,074$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.12.).

Kafein kullanımı ile Klotho ($r_s=0,144$, $p=0,375$), BDNF ($r_s=0,041$, $p=0,800$), NGF ($r_s=0,185$, $p=0,253$) ve GDNF ($r_s=0,131$, $p=0,419$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.12.).

Fiziksel aktivite düzeyi ile Klotho ($r_s=-0,025$, $p=0,879$), BDNF ($r_s=-0,194$, $p=0,231$), NGF ($r_s=-0,070$, $p=0,670$) ve GDNF ($r_s=-0,260$, $p=0,105$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.12.).

Sigara kullanım miktarı (paket/yıl) ile Klotho düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,349$, $p=0,027$). Sigara kullanımı ile BDNF ($r=0,145$, $p=0,372$), NGF ($r_s=0,182$, $p=0,262$) ve GDNF ($r_s=0,123$, $p=0,451$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Hasta grubunun sosyodemografik veri formu ilişkisi

Sosyodemografik veriler Hasta (n=40)	Klotho	BDNF	NGF	GDNF
Yaş	$r_s= 0,209$ $p= 0,195$	$r= 0,307$ $p= 0,054$	$r_s= 0,248$ $p=0,123$	$r_s= 0,124$ $p= 0,446$
VKİ	$r_s=-0,029$ $p= 0,857$	$r_s= 0,127$ $p= 0,434$	$r_s=-0,080$ $p= 0,624$	$r_s=-0,286$ $p= 0,074$
Kafein	$r_s= 0,144$ $p= 0,375$	$r_s= 0,041$ $p= 0,800$	$r_s= 0,185$ $p= 0,253$	$r_s= 0,131$ $p= 0,419$
Fiziksel aktivite	$r_s=-0,025$ $p= 0,879$	$r_s=-0,194$ $p= 0,231$	$r_s=-0,070$ $p= 0,670$	$r_s=-0,260$ $p= 0,105$
Sigara (paket/yıl)	$r= 0,349$ $p= 0,027^*$	$r= 0,145$ $p= 0,372$	$r_s= 0,182$ $p= 0,262$	$r_s= 0,123$ $p= 0,451$

* r_s : Spearman korelasyonu, r : pearson korelasyonu, * $p<0,05$

4.3.5. Kontrol grubunun sosyodemografik veri formu ilişkisi

Yaş ile Klotho düzeyi ($r_s=-0,087$, $p=0,595$), BDNF düzeyi ($r=0,078$, $p=0,631$), GDNF düzeyi ($r_s=-0,040$, $p=0,807$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Yaş ile NGF düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,327$, $p=0,040$; Tablo 4.13.).

Vücut kitle indeksi ile Klotho düzeyi ($r_s=0,137$, $p=0,401$), BDNF düzeyi ($r_s=-0,074$, $p=0,651$), NGF düzeyi ($r_s=0,201$, $p=0,214$), GDNF düzeyi ($r_s=0,048$, $p=0,771$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.13.).

Kafein kullanımı ile Klotho düzeyi ($r_s=0,173$, $p=0,286$), BDNF düzeyi ($r_s=0,115$, $p=0,480$), NGF düzeyi ($r_s=0,035$, $p=0,828$), GDNF düzeyi ($r_s=0,089$, $p=0,584$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.13.).

Fiziksel aktivite ile NGF düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=0,411$, $p=0,008$). Fiziksel aktivite ile Klotho düzeyi ($r_s=0,264$, $p=0,100$),

BDNF düzeyi ($r_s=0,072$, $p=0,658$), GDNF düzeyi ($r_s=0,186$, $p=0,251$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.13.).

Sigara kullanımı (paket/yıl) ile Klotho düzeyi ($r_s=-0,022$, $p=0,943$), BDNF düzeyi ($r=0,371$, $p=0,212$), NGF düzeyi ($r=-0,089$, $p=0,772$), GDNF düzeyi ($r_s=-0,511$, $p=0,074$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Kontrol grubunun sosyodemografik veri formu ilişkisi

Sosyodemografik veriler Kontrol (n=40)	Klotho	BDNF	NGF	GDNF
Yaş	$r_s=-0,087$ $p=0,595$	$r=0,078$ $p=0,631$	$r=-0,327$ $p=0,040^*$	$r_s=-0,040$ $p=0,807$
VKİ	$r_s=0,137$ $p=0,401$	$r_s=-0,074$ $p=0,651$	$r_s=0,201$ $p=0,214$	$r_s=0,048$ $p=0,771$
Kafein	$r_s=0,173$ $p=0,286$	$r_s=0,115$ $p=0,480$	$r_s=0,035$ $p=0,828$	$r_s=0,089$ $p=0,584$
Fiziksel aktivite	$r_s=0,264$ $p=0,100$	$r_s=0,072$ $p=0,658$	$r_s=0,411$ $p=0,008^{**}$	$r_s=0,186$ $p=0,251$
Sigara (paket/yıl)	$r_s=-0,022$ $p=0,943$	$r=0,371$ $p=0,212$	$r=-0,089$ $p=0,772$	$r_s=-0,511$ $p=0,074$

* r_s : Spearman korelasyonu, r : pearson korelasyonu, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

4.3.6. Hasta grubunun MOCA testi ile nörotrofik faktörlerinin ilişkisi

Görsel-mekansal ve yönetici işlevler alt parametresi ile Klotho ($r=0,266$, $p=0,097$), BDNF ($r=0,132$, $p=0,415$), NGF ($r_s=0,170$, $p=0,294$) ve GDNF ($r_s=0,042$, $p=0,796$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.14.).

Adlandırma alt parametresi ile Klotho ($r_s=-0,132$, $p=0,416$), BDNF ($r_s=-0,062$, $p=0,702$), NGF ($r_s=-0,243$, $p=0,131$) ve GDNF ($r_s=-0,056$, $p=0,732$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.14.).

Dikkat alt parametresi ile Klotho ($r_s=-0,175$, $p=0,279$), BDNF ($r_s=-0,172$, $p=0,290$), NGF ($r_s=-0,087$, $p=0,594$) ve GDNF ($r_s=-0,005$, $p=0,977$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.14.).

Lisan alt parametresi ile Klotho ($r_s=-0,188$, $p=0,245$), BDNF ($r_s=0,175$, $p=0,279$), NGF ($r_s=-0,162$, $p=0,319$) ve GDNF ($r_s=0,075$, $p=0,645$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.14.).

Bellek-gecikmeli hatırlama alt parametresi ile Klotho ($r_s=-0,068$, $p=0,678$), BDNF ($r_s=-0,140$, $p=0,390$), NGF ($r_s=-0,086$, $p=0,598$) ve GDNF ($r_s=0,024$, $p=0,881$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.14.).

Toplam MOCA puanı ile Klotho ($r=0,048$, $p=0,771$), BDNF ($r=-0,059$, $p=0,719$), NGF ($r_s=0,028$, $p=0,866$) ve GDNF ($r_s=-0,173$, $p=0,287$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.14.).

Kontrol grubunda adlandırma, dikkat, lisan, soyut düşünme ve yönelim alt parametrelerinden tüm katılımcıların tam puan aldığı görüldü. Bu nedenle varyans oluşmadığından, nörotrofik faktörlerle ilişki analizi yapılmadı.

Tablo 4.14. Hasta grubunun MOCA testi ile nörotrofik faktörlerinin ilişkisi

MOCA alt parametreleri Hasta (n=40)	Klotho	BDNF	NGF	GDNF
Görsel mekansal yönetici işlevler	$r=0,266$ $p=0,097$	$r=-0,132$ $p=0,415$	$r_s=-0,170$ $p=0,294$	$r_s=0,042$ $p=0,796$
Adlandırma	$r_s=-0,132$ $p=0,416$	$r_s=-0,062$ $p=0,702$	$r_s=-0,243$ $p=0,131$	$r_s=-0,056$ $p=0,732$
Dikkat	$r_s=-0,175$ $p=0,279$	$r_s=-0,172$ $p=0,290$	$r_s=-0,087$ $p=0,594$	$r_s=-0,005$ $p=0,977$
Lisan	$r_s=-0,188$ $p=0,245$	$r_s=0,175$ $p=0,279$	$r_s=-0,162$ $p=0,319$	$r_s=0,075$ $p=0,645$
Soyut Düşünme	.	.	.	.
Bellek Gecikmeli	$r_s=-0,068$ $p=0,678$	$r_s=-0,140$ $p=0,390$	$r_s=-0,086$ $p=0,598$	$r_s=0,024$ $p=0,881$
Hatırlama	.	.	.	.
Yönelim	.	.	.	.
Toplam	$r=0,048$ $p=0,771$	$r=-0,059$ $p=0,719$	$r_s=0,028$ $p=0,866$	$r_s=-0,173$ $p=0,287$

* r_s : Spearman korelasyonu, r: pearson korelasyonu, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, Kontrol grubunda adlandırma, dikkat, lisan, soyut düşünme ve yönelim alt parametrelerinden tüm katılımcıların tam puan aldığı görüldü. Bu nedenle varyans oluşmadığından, nörotrofik faktörlerle ilişki analizi yapılmadı.

4.3.7. Kontrol grubunun MOCA testi ile nörotrofik faktörlerinin ilişkisi

Görsel mekansal-yönetici işlevler ile Klotho düzeyi ($r_s=0,125$, $p=0,443$), BDNF düzeyi ($r=-0,243$, $p=0,132$), NGF düzeyi ($r=0,113$, $p=0,486$), GDNF düzeyi ($r_s=0,115$, $p=0,480$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.15.).

Bellek-gecikmeli hatırlama ile Klotho düzeyi ($r_s=0,042$, $p=0,795$), BDNF düzeyi ($r_s=-0,244$, $p=0,129$), NGF düzeyi ($r_s=-0,032$, $p=0,847$), GDNF düzeyi ($r_s=-0,030$, $p=0,852$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.15.).

MOCA toplam puanı ile Klotho düzeyi ($r_s=0,108$, $p=0,508$), BDNF düzeyi ($r=-0,279$, $p=0,081$) NGF düzeyi ($r=-0,064$, $p=0,693$), GDNF düzeyi ($r_s=0,061$, $p=0,707$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. Kontrol grubunun MOCA testi ile nörotrofik faktörlerinin ilişkisi

MOCA alt parametreleri Kontrol (n=40)	Klotho	BDNF	NGF	GDNF
Görsel mekansal yönetici işlevler	$r_s=0,125$ $p=0,443$	$r=-0,243$ $p=0,132$	$r=0,113$ $p=0,486$	$r_s=0,115$ $p=0,480$
Adlandırma	.	.	.	.
Dikkat	.	.	.	.
Lisan	.	.	.	.
Soyut Düşünme	.	.	.	.
Bellek Gecikmeli Hatırlama	$r_s=0,042$ $p=0,795$	$r_s=-0,244$ $p=0,129$	$r_s=-0,032$ $p=0,847$	$r_s=-0,030$ $p=0,852$
Yönelim	.	.	.	.
Toplam	$r_s=0,108$ $p=0,508$	$r=-0,279$ $p=0,081$	$r=-0,064$ $p=0,693$	$r_s=0,061$ $p=0,707$

* r_s : Spearman korelasyonu, r : pearson korelasyonu, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği. Kontrol grubunda adlandırma, dikkat, lisan, soyut düşünme ve yönelim alt parametrelerinden tüm katılımcıların tam puan aldığı görüldü. Bu nedenle varyans oluşmadığından, nörotrofik faktörlerle ilişki analizi yapılmadı.

4.3.8. Hasta grubunda MOCA alt parametreleri ile alkol klinik verilerinin ilişkisi

Görsel mekansal yönetici işlevler ile ilk kullanım yaşı ($r=0,112$, $p=0,492$), alkol kullanım sıklığı ($r_s=-0,180$, $p=0,265$), hastalık süresi ($r=-0,200$, $p=0,216$), en uzun alkol kullanılmayan süre ($r=-0,036$, $p=0,827$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.16.).

Görsel mekansal yönetici işlevler ile alkol kullanım miktarı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,575$, $p<0,001$) (Tablo 4.16). Görsel mekansal yönetici işlevler ile aylık alkol kullanım yükü arasında orta düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,555$, $p<0,001$;

Tablo 4.16). Görsel mekansal yönetici işlevler ile kümülatif alkol kullanım yükü arasında orta düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,469$, $p=0,002$; Tablo 4.16.).

Adlandırma ile ilk kullanım yaşı ($r_s=0,265$, $p=0,099$), alkol kullanım miktarı ($r_s=0,021$, $p=0,898$), alkol kullanım sıklığı ($r_s=-0,061$, $p=0,711$), hastalık süresi ($r_s=-0,181$, $p=0,265$), en uzun alkol kullanılmayan süre ($r_s=0,141$, $p=0,386$), aylık alkol kullanım yükü ($r_s=0,021$, $p=0,898$), kümülatif alkol kullanım yükü ($r_s=-0,146$, $p=0,370$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.16.).

Dikkat ile ilk kullanım yaşı ($r_s=-0,003$, $p=0,983$), alkol kullanım sıklığı ($r_s=-0,152$, $p=0,348$), en uzun alkol kullanılmayan süre ($r_s=0,008$, $p=0,962$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.16.). Dikkat ile alkol kullanım miktarı arasında zayıf düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,355$, $p=0,024$; Tablo 4.16.). Dikkat ile hastalık süresi arasında zayıf düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,328$, $p=0,039$; Tablo 4.16.). Dikkat ile aylık alkol kullanım yükü arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,345$, $p=0,029$; Tablo 4.16.). Dikkat ile kümülatif alkol kullanım yükü arasında orta düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,469$, $p=0,002$; Tablo 4.16.).

Lisan ile kümülatif alkol kullanım yükü arasında zayıf düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,317$, $p=0,046$; Tablo 4.16.).

Lisan ile ilk kullanım yaşı ($r_s=0,015$, $p=0,926$), alkol kullanım miktarı ($r_s=-0,307$, $p=0,054$), alkol kullanım sıklığı ($r_s=-0,067$, $p=0,679$), hastalık süresi ($r_s=-0,102$, $p=0,533$), en uzun alkol kullanılmayan süre ($r_s=0,169$, $p=0,296$), aylık alkol kullanım yükü ($r_s=-0,297$, $p=0,062$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.16.).

Bellek-gecikmeli hatırlama ile alkol kullanım miktarı arasında orta düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,503$, $p=0,001$; Tablo 4.16.). Bellek-gecikmeli hatırlama ile aylık alkol kullanım yükü arasında orta düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,499$, $p=0,001$;

Tablo 4.16). Bellek gecikmeli hatırlama ile kümülatif alkol kullanım yükü arasında orta düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,506$, $p=0,001$; Tablo 4.16.).

Bellek-gecikmeli hatırlama ile ilk kullanım yaşı ($r_s=0,083$, $p=0,609$), alkol kullanım sıklığı ($r_s=-0,254$, $p=0,113$), hastalık süresi ($r_s=-0,196$, $p=0,226$), en uzun alkol kullanılmayan süre ($r_s=0,110$, $p=0,499$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.16).

MOCA toplam puanı ile alkol kullanım miktarı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,665$, $p<0,001$; Tablo 4.16.). MOCA toplam puanı ile aylık alkol kullanım yükü arasında güçlü düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,650$, $p<0,001$; Tablo 4.16.). MOCA toplam puanı ile kümülatif alkol kullanım yükü arasında orta düzeyde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,582$, $p<0,001$; Tablo 4.16.). MOCA toplam puanı ile ilk kullanım yaşı ($r=0,211$, $p=0,190$), alkol kullanım sıklığı ($r_s=-0,280$, $p=0,080$), hastalık süresi ($r_s=-0,245$, $p=0,128$), en uzun alkol kullanılmayan süre ($r_s=-0,123$, $p=0,451$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. Hasta grubunda MOCA alt parametreleri ile alkol klinik verilerinin ilişkisi

MOCA alt parametreleri	İlk kullanım yaşı	Alkol kullanım miktarı	Alkol kullanım sıklığı	Hastalık süresi (ay)	En uzun alkol kullanılmayan süre (ay)	Aylık Alkol kullanım Yükü	Kümülatif Alkol Kullanım Yükü
Kontrol (n=40)							
Görsel mekansal yönetici işlevler	$r=0,112$ $p=0,492$	$r_s=-0,575$ $p<0,001$ **	$r_s=-0,180$ $p=0,265$	$r=-0,200$ $p=0,216$	$r=-0,036$ $p=0,827$	$r_s=-0,555$ $p<0,001$ **	$r_s=-0,469$ $p=0,002$ *
Adlandırma	$r_s=0,265$ $p=0,099$	$r_s=0,021$ $p=0,898$	$r_s=-0,061$ $p=0,711$	$r_s=-0,181$ $p=0,265$	$r_s=0,141$ $p=0,386$	$r_s=0,021$ $p=0,898$	$r_s=-0,146$ $p=0,370$
Dikkat	$r_s=-0,003$ $p=0,983$	$r_s=-0,355$ $p=0,024$ *	$r_s=-0,152$ $p=0,348$	$r_s=-0,328$ $p=0,039$ *	$r_s=0,008$ $p=0,962$	$r_s=-0,345$ $p=0,029$ *	$r_s=-0,469$ $p=0,002$ *

Tablo 4.16. Hasta grubunda MOCA alt parametreleri ile alkol klinik verilerinin ilişkisi (devam)

Lisan	$r_s=0,015$ $p=0,926$	$r_s=-$ 0,307 $p=0,054$	$r_s=-$ 0,067 $p=0,679$	$r_s=-$ 0,102 $p=0,533$	$r_s=0,169$ $p=0,296$	$r_s=-$ 0,297 $p=0,062$	$r_s=-0,317$ $p=0,046^*$
Soyut Düşünme	.	.	.	.	.	.	.
Bellek Gecikmeli Hatırlama	$r_s=0,083$ $p=0,609$	$r_s=-$ 0,503 $p=0,001$ **	$r_s=-$ 0,254 $p=0,113$	$r_s=-$ 0,196 $p=0,226$	$r_s=0,110$ $p=0,499$	$r_s=-$ 0,499 $p=0,001$ **	$r_s=-0,506$ $p=0,001$ *
Yönelim	.	.	.	.	.	.	.
Toplam	$r=0,211$ $p=0,190$	$r=-$ 0,665 $p<0,001$ **	$r_s=-$ 0,280 $p=0,080$	$r=-0,245$ $p=0,128$	$r=-0,123$ $p=0,451$	$r=-$ 0,650 $p<0,001$ **	$r=-0,582$ $p<0,001$ *

* r_s : Spearman korelasyonu, r : pearson korelasyonu, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

4.3.9. Hasta grubunda MOCA alt parametrelerinin yaş ve eğitim durumu ile ilişkisi

Görsel-mekansal-yönetici işlevler ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,183$, $p=0,258$; Tablo 4.17.).

Görsel-mekansal-yönetici işlevler ile eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r_s=0,424$, $p=0,006$; Tablo 4.17.).

Adlandırma ile yaş ($r_s=-0,062$, $p=0,702$), eğitim düzeyi ($r_s=0,079$, $p=0,628$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.17.).

Dikkat ile yaş ($r_s=-0,273$, $p=0,088$), eğitim düzeyi ($r_s=0,213$, $p=0,188$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.17.).

Lisan ile yaş ($r_s=-0,118$, $p=0,470$), eğitim düzeyi ($r_s=0,281$, $p=0,080$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.17.).

Bellek-gecikmeli hatırlama ile yaş ($r_s=-0,167$, $p=0,302$), eğitim düzeyi ($r_s=0,234$, $p=0,147$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.17.).

MOCA toplam puanı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,202$, $p=0,211$; Tablo 4.17.).

MOCA toplam puanı ile eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r_s=0,398$, $p=0,011$; Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. Hasta grubunda MOCA alt parametrelerinin yaş ve eğitim durumu ile ilişkisi

Hasta grubu (n=40)		
MOCA Ölçeği Alt Parametreleri	Yaş	Eğitim düzeyi
Görsel mekansal yönetici işlevler	$r=-0,183$ $p=0,258$	$r_s=0,424$ $p=0,006^*$
Adlandırma	$r_s=-0,062$ $p=0,702$	$r_s=0,079$ $p=0,628$
Dikkat	$r_s=-0,273$ $p=0,88$	$r_s=0,213$ $p=0,188$
Lisan	$r_s=-0,118$ $p=0,470$	$r_s=0,281$ $p=0,080$
Soyut Düşünme	.	.
Bellek Gecikmeli Hatırlama	$r_s=-0,167$ $p=0,302$	$r_s=0,234$ $p=0,147$
Yönelim	.	.
Toplam	$r=-0,202$ $p=0,211$	$r_s=0,398$ $p=0,011^*$

* r_s : Spearman korelasyonu, r : pearson korelasyonu, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

4.3.10. Kontrol grubunda MOCA alt ölçeği parametreleri ile yaş, eğitim durumunun ilişkisi

Görsel-mekansal-yönetici işlevler ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0,534$, $p<0,001$). Görsel-mekansal-yönetici işlevler ile eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r_s=0,782$, $p<0,001$; Tablo 4.18.).

Bellek-gecikmeli hatırlama ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r_s=-0,473$, $p=0,002$). Bellek-gecikmeli hatırlama ile eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r_s=0,679$, $p<0,001$; Tablo 4.18.).

MOCA toplam puanı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0,455$, $p=0,003$). MOCA toplam puanı ile eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r_s=0,720$, $p<0,001$; Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. Kontrol grubunda MOCA alt ölçeği parametreleri ile yaş, eğitim durumunun ilişkisi

Kontrol grubu (n=40)		
MOCA Ölçeği Alt Parametreleri	Yaş	Eğitim düzeyi
Görsel mekansal yönetici işlevler	$r=-0,534$ $p<0,001^{**}$	$r_s=0,782$ $p<0,001^{**}$
Adlandırma	.	.
Dikkat	.	.
Lisan	.	.
Soyut Düşünme	.	.
Bellek Gecikmeli Hatırlama	$r_s=-0,473$ $p=0,002^*$	$r_s=0,679$ $p<0,001^{**}$
Yönelim	.	.
Toplam	$r=-0,455$ $p=0,003^*$	$r_s=0,720$ $p<0,001^{**}$

* r_s : Spearman korelasyonu, r : pearson korelasyonu, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

4.3.11. Hasta grubunda klinik ölçeklerle nörotrofik faktörler ve klothonun korelasyonu

HAM-A ile BDNF düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,548$, $p<0,001$; Tablo 4.19.).

HAM-A ile Klotho düzeyi ($r_s=0,159$, $p=0,327$), NGF düzeyi ($r_s=0,038$, $p=0,818$), GDNF düzeyi ($r_s=-0,077$, $p=0,637$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.19.).

HDDÖ ile Klotho düzeyi ($r_s=-0,049$, $p=0,763$), BDNF düzeyi ($r=0,012$, $p=0,941$), NGF düzeyi ($r_s=-0,115$, $p=0,481$), GDNF düzeyi ($r_s=0,109$, $p=0,505$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.19.).

MATT ile Klotho düzeyi ($r_s=0,127$, $p=0,435$), BDNF düzeyi ($r=0,251$, $p=0,119$), NGF düzeyi ($r_s=0,134$, $p=0,410$), GDNF düzeyi ($r_s=-0,175$, $p=0,280$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.19.).

CIWA-AR ile Klotho düzeyi ($r=0,054$, $p=0,739$), BDNF düzeyi ($r=-0,136$, $p=0,403$), NGF düzeyi ($r_s=0,026$, $p=0,875$), GDNF düzeyi ($r_s=-0,064$, $p=0,695$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Hasta grubunda klinik ölçeklerle nörotrofik faktörler ve klothonun korelasyonu

Klinik Ölçekler	Klotho	BDNF	NGF	GDNF
HAM-A	$r_s=0,159$ $p=0,327$	$r=0,548$ $p<0,001^*$	$r_s=0,038$ $p=0,818$	$r_s=-0,077$ $p=0,637$
HDDÖ	$r_s=-0,049$ $p=0,763$	$r=0,012$ $p=0,941$	$r_s=-0,115$ $p=0,481$	$r_s=0,109$ $p=0,505$
MATT Toplam	$r_s=0,127$ $p=0,435$	$r=0,251$ $p=0,119$	$r_s=0,134$ $p=0,410$	$r_s=-0,175$ $p=0,280$
CIWA-AR	$r=0,054$ $p=0,739$	$r=-0,136$ $p=0,403$	$r_s=0,026$ $p=0,875$	$r_s=-0,064$ $p=0,695$

* r_s : Spearman korelasyonu, r : pearson korelasyonu, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, HAM-A; Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, HDDÖ; Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, MATT; Michigan Alkolizm Tarama Testi, CIWA-AR; Alkol Yoksunluk Ölçeği

4.4. Regresyon Analizleri

Geriye doğru (backward) yöntemi kullanılarak çoklu regresyon analizi gerçekleştirildi. Modele başlangıçta hasta grubunda Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, aylık alkol kullanım yükü, kümülatif alkol kullanım yükü, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı değişkenleri dahil edilmiştir. Kontrol grubunda ise Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, MOCA toplam puanı, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişken olarak modele dâhil edilmiştir. Analiz sürecinde, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p>0,10$ olan değişkenler modelden program tarafından adım adım çıkarıldı. Sonuç olarak, modelde kalan bağımsız değişkenlere göre bilişsel performansı en iyi ön gördürücü özelliklere sahip en uygun model seçildi. Hasta grubunda MOCA toplam puanı için; eğitim durumu, aylık alkol kullanım yükü, GDNF ve gelir düzeyi (Tablo

4.20.); MOCA görsel-mekansal-yönetici işlevler alt testi için aylık alkol kullanım yükü, eğitim durumu, fiziksel aktivite, sigara kullanımı ve gelir düzeyi (Tablo 4.21.); MOCA adlandırma alt testi için HDDÖ ve NGF (Tablo 4.22.); MOCA dikkat alt testi için HAM-A, kümülatif alkol kullanım yükü (Tablo 4.23.); MOCA lisan alt testi için VKİ, fiziksel aktivite, gelir, GDNF, BDNF, aylık alkol kullanım yükü (Tablo 4.24.); MOCA bellek (gecikmeli hatırlama) alt testi için GDNF, gelir düzeyi ve aylık alkol kullanım yükü (Tablo 4.25.); Kontrol grubunda MOCA toplam puanı için eğitim düzeyi, NGF (Tablo 4.26.); MOCA görsel-mekansal/yönetici işlevler alt testi için eğitim düzeyi, gelir düzeyi (Tablo 4.27.) değişkenleri modelde kaldı ve regresyon katsayıları bu değişkenler üzerinden raporlandı.

MOCA alt testlerinden “Soyut Düşünce” ve “Yönelim” bölümlerinde tüm katılımcıların tam puan alması sonucu varyans bulunmadığı için bu alt testler regresyon analizine dahil edilmemiştir.

Hasta grubunda MOCA toplam puanı bağımlı değişken seçilerek; Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, aylık alkol kullanım yükü, kümülatif alkol kullanım yükü, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişkenleri modele dahil edilmiştir. SPSS tarafından 11 farklı model önerildi. Anlamlıydı son model istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=13,865$; $p<0,001$; $GA=0,95$) ve varyansın %56,9'unu açıkladı (Düzeltilmiş $R^2=0,569$). Aylık yük MOCA puanı ile negatif ve anlamlı ilişkili, gelir ve eğitim durumu pozitif ve anlamlı yordayıcılardır; GDNF için pozitif eğilim olmasına karşın istatistiksel anlamlılık sağlanmamıştır. Modelde otokorelasyona rastlanmamış, hata terimlerinin tesadüfi dağıldığı görülmüştür (Durbin-Watson=2,076, $VIF<10$). Regresyon katsayıları incelendiğinde; aylık yükün ($\beta=-0,500$; $p<0,001$) ve gelirin ($\beta=0,357$; $p=0,004$), eğitim durumu ($\beta=0,234$; $p=0,045$) MOCA toplam puanını anlamlı biçimde yordadığı saptanmıştır. GDNF düzeyinin etkisi pozitif eğilim göstermekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($\beta=0,184$; $p=0,099$; Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. Hasta grubunda MOCA Toplam puanı için ön gördürücüleri

MOCA Toplam	B	Std. hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R ²
						Lower	Upper	
Constant	23,563	2,027		11,625	,000	19,448	27,678	
Eğitim durumu	,678	,326	,234	2,081	,045	,016	1,340	,569
Aylık Alkol Kullanım Yüğü	-,010	,002	-,500	-4,497	,000	-,014	-,005	
GDNF	1,662	,982	,184	1,693	,099	-,331	3,654	
Gelir	1,344	,438	,357	3,072	,004	,456	2,233	

Hasta grubunda MOCA görsel-mekansal-yönetici işlevler puanı bağımlı değişken seçilerek; Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, aylık alkol kullanım yüğü, kümülatif alkol kullanım yüğü, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişkenleri modele dahil edilmiştir. SPSS tarafından 10 farklı model önerildi. Seçilen en son model istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=13,382$; $p<0,001$; $GA=\%95$) ve varyansın $\%61,4$ 'ünü açıkladı (Düzeltilmiş $R^2=0,614$). Aylık yük puanla negatif ve anlamlı ilişkili ($\beta=-0,482$; $p<0,001$), sigara kullanımı ($\beta=0,325$; $p=0,005$) ile gelir düzeyi ($\beta=0,252$; $p=0,029$) ve eğitim durumu ($\beta=0,233$; $p=0,041$) pozitif ve anlamlı yordayıcılardır; fiziksel aktivite negatif ve anlamlı bulunmuştur ($\beta=-0,232$; $p=0,032$). Modelde otokorelasyona rastlanmamış, hata terimlerinin tesadüfi dağıldığı görülmüştür (Durbin-Watson=1,936, VIF<10; Tablo 4.21.).

Tablo 4.21. Hasta grubunda MOCA görsel-mekansal-yönetici işlevler için ön gördürücüler

MOCA Görsel- Mekansal- Yönetici İşlevler	B	Std. hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R ²
						Lower	Upper	
Constant	3,051	,815		3,745	,001	1,398	4,707	
Aylık Yük	-0,003	,001	-0,482	-4,478	,000	-,004	,002	
Eğitim Durumu	,211	,099	,233	2,129	,041	,010	,413	,614
Fiziksel Aktivite	-1,007	,451	-0,232	-2,231	,032	-1,925	-,090	
Sigara Kullanımı	,739	,243	,325	3,040	,005	1,233	1,220	
Gelir	,297	,130	0,252	2,281	,029	,032	,562	

Hasta grubunda MOCA adlandırma puanı bağımlı değişken seçilerek; Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, aylık alkol kullanım yükü, kümülatif alkol kullanım yükü, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişkenleri modele dahil edilmiştir. SPSS tarafından 11 farklı model önerildi. Seçilen en son model istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=2,854$; $p=0,038$; $GA=0,95$) ve varyansın %16,0'ını açıkladı (Düzeltilmiş $R^2=0,160$). Regresyon katsayıları incelendiğinde; HDDÖ değişkeninin MOCA adlandırma puanını negatif ve anlamlı düzeyde yordadığı saptandı ($\beta=-0,327$; $p=0,038$). VKİ ($\beta=-0,268$; $p=0,077$) ile NGF ($\beta=-0,263$; $p=0,087$) için negatif yönde, gelir düzeyi için pozitif yönde ($\beta=0,262$; $p=0,088$) eğilim izlense de istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılmadı. Modelde otokorelasyona rastlanmamış, hata terimlerinin tesadüfi dağıldığı görülmüştür (Durbin-Watson=2,024, VIF<10; Tablo 4.22.).

Tablo 4.22. Hasta grubunda MOCA adlandırma testi için ön gördürücüler

MOCA- Adlandır ma	B	Std. hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R ²
						Lower	Upper	
Constant	3,504	,293		11,974	,000	2,910	4,098	
HDDÖ	-,014	,006	-0,327	-2,161	,038	-,027	-,001	
NGF	-,001	,001	-0,263	-1,762	,087	-,003	,000	,160
VKİ	-,023	,013	-,268	-1,822	,077	-,049	,003	
Gelir	,051	,029	,262	1,755	,088	-,008	,110	

VKİ: Vücut kitle indeksi, HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hasta grubunda MOCA dikkat puanı bağımlı değişken seçilerek; Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, aylık alkol kullanım yükü, kümülatif alkol kullanım yükü, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişkenler olarak dahil edildiği regresyon modeli oluşturulmuştur. SPSS tarafından 13 farklı model önerildi. Seçilen en son model istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=3,985$; $p=0,027$; $GA=\%95$) ve varyansın $\%13,3$ 'ünü açıkladı (Düzeltilmiş $R^2=0,133$). Regresyon katsayıları incelendiğinde anlamlı yordayıcı saptanmadı; Kümülatif Alkol Kullanım Yükü için negatif yönde sınırdaki eğilim ($\beta=-0,294$; $p=0,058$) ve HAM-A için negatif yönde eğilim ($\beta=-0,263$; $p=0,090$) izlendi. Modelde otokorelasyona rastlanmamış, hata terimlerinin tesadüfi dağıldığı görülmüştür (Durbin-Watson=2,217, $VIF<10$; Tablo 4.23.).

Tablo 4.23. Hasta grubunda MOCA dikkat testi için ön gördürücüler

MOCA- Dikkat	B	Std. hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R ²
						Lower	Upper	
Constant	6,108	,331		18,475	,000	5,438	6,778	
KAY	-3,625	,000	-,294	-1,954	,058	,000	,000	,133
HAM-A	-,055	,031	,263	-1,743	,090	-,118	,009	

KAY: Kümülatif alkol kullanım yükü, HAM-A: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği

Hasta grubunda MOCA lisan puanı bağımlı değişken seçilerek; Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, aylık alkol kullanım yükü, kümülatif alkol kullanım yükü, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişken olarak modele dahil edilmiştir. SPSS tarafından 9 farklı model önerildi. Seçilen en son model istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=3,144$; $p=0,015$; $GA=\%95$) ve varyansın $\%24,8$ 'ini açıkladı (Düzeltilmiş $R^2=0,248$). Regresyon katsayıları incelendiğinde; aylık yük ($\beta=-0,316$; $p=0,041$) ve BDNF ($\beta=-0,309$; $p=0,048$) MOCA lisan puanını anlamlı ve negatif yönde yordamaktadır. Diğer değişkenlerde anlamlılık gözlenmemiş olup GDNF ($\beta=0,285$; $p=0,063$) ve gelir ($\beta=0,287$; $p=0,065$) için pozitif, fiziksel aktivite ($\beta=-0,306$; $p=0,056$) için negatif, VKİ ($\beta=0,299$; $p=0,069$) için pozitif yönde sınırda eğilimler izlenmiştir. Modelde otokorelasyona rastlanmamış, hata terimlerinin tesadüfi dağıldığı değerlendirilmiştir (Durbin-Watson=2,404, $VIF<10$; Tablo 4.24.).

Tablo 4.24. Hasta grubu MOCA lisan testi için ön gördürücüler

MOCA-Lisan	B	Std. hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R^2
						Lower	Upper	
Constant	1,858	,966		1,924	,063	-0,107	3,822	
VKİ	,085	,045	,299	1,877	,069	-,007	,177	
								,248
Fiziksel Aktivite	-,716	,361	-,306	-1,983	,056	-1,451	,019	
Gelir	,182	,095	,287	1,906	,065	-,012	,376	
BDNF	-2,707	,000	-,309	-2,053	,048	,000	,000	
GDNF	,433	,225	,285	1,928	,063	-,024	,890	
Aylık Yük	-,001	,000	-,316	-2,216	,041	-,002	,000	

Hasta grubunda MOCA bellek (gecikmeli hatırlama) puanı bağımlı değişken olarak alınarak; Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, aylık alkol kullanım yükü,

kümülatif alkol kullanım yükü, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişkenler olarak modele dâhil edilmiştir. SPSS tarafından 12 farklı model önerildi. Seçilen en son model istatistiksel olarak anlamlıydı ($F=12,002$; $p<0,001$; $GA=\%95$) ve varyansın $\%45,8$ 'ini açıklamaktadır (Düzeltilmiş $R^2=0,458$). Regresyon katsayıları incelendiğinde; aylık yükün negatif ve anlamlı ($\beta=-0,438$; $p=0,001$), gelir düzeyinin pozitif ve anlamlı ($\beta=0,434$; $p=0,001$) ve GDNF düzeyinin pozitif ve anlamlı ($\beta=0,332$; $p=0,009$) yordayıcılar olduğu saptandı. Modelde otokorelasyona rastlanmamış, hata terimlerinin tesadüfi dağıldığı değerlendirilmiştir (Durbin–Watson=2,400, VIF<10; Tablo 4.25.).

Tablo 4.25. Hasta grubu MOCA bellek-gecikmeli hatırlama alt ölçeği için ön gördürücüler

MOCA-Bellek	B	Std. hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R^2
						Lower	Upper	
Constant	2,918	,898		3,248	,003	1,096	4,739	
GDNF	1,633	,596	,332	2,741	,009	,425	2,841	
Aylık Yük	-,005	,001	-,438	-3,547	,001	-,007	-,002	,458
Gelir	,889	,257	,434	3,455	,001	,367	1,410	

Kontrol grubunda MOCA toplam puanı bağımlı değişken olarak alınarak; Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişkenler olarak modele dâhil edilmiştir. SPSS 11 farklı model önermiş, seçilen son model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F=22,192$; $p<0,001$; $GA=\%95$) ve varyansın $\%52,1$ 'ini açıklamaktadır (Düzeltilmiş $R^2=0,521$). Katsayılar incelendiğinde eğitim durumu ($\beta=0,756$; $B=0,722$; $\%95$ GA: 0,502–0,942; $p<0,001$) MOCA toplam puanını anlamlı ve pozitif, NGF ise ($\beta=-0,239$; $B=-0,002$; $\%95$ GA: -0,004–0,000; $p=0,043$) anlamlı ve negatif yönde yordamaktadır; diğer değişkenler anlamlı değildir (tüm $p>0,05$) (Durbin–Watson=1,731; VIF<10; Tablo 4.26.).

Tablo 4.26. Kontrol grubu MOCA toplam puanı için ön gördürücüler

MOCA- Toplam	B	Std. hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R ²
						Lower	Upper	
Constant	26,492	,477		55,525	,000	25,525	27,458	
Eğitim Düzeyi	,722	,109	,756	6,637	,000	,502	,942	
NGF	-,002	,001	-,239	-2,095	,043	-,004	,000	,521

Kontrol grubunda MOCA görsel-mekansal ve yürütücü işlevler alt puanı bağımlı değişken olarak alınarak; Klotho, NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişken olarak modele dâhil edilmiştir. SPSS 11 farklı model önermiş, seçilen son model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F=38,051$; $p<0,001$; $GA=\%95$) ve varyansın $\%65,5$ 'ini açıklamaktadır (Düzeltilmiş $R^2=0,655$) (Durbin-Watson=1,188; VIF<10). Katsayılar incelendiğinde eğitim durumu ($B=0,421$; $\beta=1,005$; $\%95$ GA: 0,306–0,537; $p<0,001$) puanı anlamlı ve pozitif yönde, gelir ise ($B=-0,174$; $\beta=-0,291$; $\%95$ GA: -0,338–0,010; $p=0,039$) anlamlı ve negatif yönde yordamaktadır; diğer değişkenler (tüm $p>0,05$) anlamlı değildir (Tablo 4.27.).

Tablo 4.27. Kontrol grubunda MOCA görsel-mekansal-yönetici işlevler için ön gördürücüler

MOCA- Görsel- mekansal- yönetici işlevler	B	Std. hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R ²
						Lower	Upper	
Constant	3,368	,184		18,337	,000	2,996	3,740	
Eğitim Düzeyi	,421	,057	1,005	7,403	,000	,306	,537	
Gelir	-,174	,081	-,291	-2,145	,039	-,338	-,010	,655

Kontrol grubunda MOCA adlandırma, MOCA Dikkat, MOCA lisan, MOCA soyut düşünme, MOCA yönelim, MOCA bellek-gecikmeli hatırlama alt ölçekleri varyans göstermediği için regresyon analizine dahil edilmemiştir.

Hasta grubunda Klotho düzeyi bağımlı değişken olarak alınarak; NGF, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, MOCA toplam puanı, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişken olarak modele dâhil edilmiştir. SPSS tarafından 12 farklı model önerilmiştir. Seçilen son model istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=14,736$; $p<0,001$; $GA=\%95$) ve varyansın $\%51,4$ 'ünü açıklamaktadır (Düzeltilmiş $R^2=0,514$). Katsayılar incelendiğinde; NGF ($\beta=0,542$; $p<0,001$), BDNF ($\beta=0,250$; $p=0,042$) ve sigara kullanımı ($\beta=0,231$; $p=0,049$) Klotho düzeyini anlamlı ve pozitif yönde yordayan değişkenlerdir. Model varsayım kontrollerinde Durbin–Watson=1,135, VIF<10 bulunmuştur (Tablo 4.28.).

Tablo 4.28. Hasta grubunda klotho için ön gördürücüler

Klotho	B	Std. hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R^2
						Lower	Upper	
Constant	,042	,028		1,504	,141	-,015	,099	,514
Sigara Kullanımı	,031	,015	,231	2,037	,049	,000	,062	
BDNF	2,393	,000	,542	4,578	,000	,001	,001	
NGF	,001	,000	,250	2,114	,042	,000	,000	

Hasta grubunda NGF düzeyi bağımlı değişken olarak alınarak; Klotho, GDNF, BDNF, HAM-A, HDDÖ, MOCA toplam puanı, aylık alkol kullanım yükü, kümülatif alkol kullanım yükü, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişken olarak modele dâhil edilmiştir. SPSS tarafından 14 farklı model önerilmiş, seçilen son model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F=28,819$; $p<0,001$) ve varyansın $\%41,6$ 'sını açıklamaktadır (Düzeltilmiş $R^2=0,416$). Katsayılar incelendiğinde yalnızca Klotho NGF düzeyini anlamlı ve pozitif yönde yordamaktadır ($\beta=0,657$; $B=384,38$; $\%95$ GA: 239,43–

529,33; $p<0,001$); diğer değişkenlerin (tüm $p>0,05$) katkısı anlamlı değildir (Durbin–Watson=1,716; VIF<10; Tablo 4.29.).

Tablo 4.29. Hasta grubunda NGF için ön gördürücüler

NGF	B	Std. Hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R ²
						Lower	Upper	
Constant	- 25,661	11,640		-2,205	,034	-49,225	-2,097	,431
Klotho	384,37 9	71,602	,657	5,368	,000	239,429	529,329	

Hasta grubunda BDNF düzeyi bağımlı değişken olarak alınarak; Klotho, NGF, GDNF, HAM-A, HDDÖ, MOCA toplam puanı, aylık alkol kullanım yükü, kümülatif alkol kullanım yükü, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, fiziksel aktivite, gelir düzeyi, kafein kullanımı, sigara kullanımı bağımsız değişken olarak modele dâhil edilmiştir. SPSS 13 farklı model önermiş, seçilen son model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F=15,243$; $p<0,001$; $GA=\%95$) ve varyansın $\%42,2$ 'sini açıklamaktadır (Düzeltilmiş $R^2=0,422$). Katsayılar incelendiğinde HAM-A ($\beta=0,498$; $B=619,50$; $\%95$ GA: 310,06–928,94; $p<0,001$) ve Klotho ($\beta=0,392$; $B=40,994,19$; $\%95$ GA: 14.988,10–67.000,27; $p=0,003$) BDNF düzeyini anlamlı ve pozitif yönde yordamaktadır; diğer değişkenlerin (tüm $p>0,05$) katkısı anlamlı değildir (Durbin–Watson=1,581; VIF<10). Bu bulgular, anksiyete düzeyi ve Klotho seviyesindeki artışın BDNF düzeyinde anlamlı yükselişlerle ilişkili olduğunu göstermektedir (Tablo 4.30.).

Tablo 4.30. Hasta grubunda BDNF için ön gördürücüler

BDNF	B	Std. Hata	Beta	t	p	%95 CI for B		Düzeltilmiş R ²
						Lower	Upper	
Constant	435,43	2179,23		,200	,843	-3980,12	4850,99	,422
Klotho	40994, 18	12834,9 5	,392	3,194	,003	14988,10	67000,2 7	
HAM-A	619,49	152,722	,498	4,056	,000	310,05	928,94	

Hasta grubunda GDNF düzeyi için yapılan çoklu regresyon analizinde modelin açıklayıcılığı düşük olduğundan, sonuçlar tez kapsamında sunulmamıştır.

Kontrol grubunda Klotho, NGF, BDNF, GDNF düzeyleri için yapılan çoklu regresyon analizlerinde bağımsız değişkenlerin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı için tablolar teze dahil edilmemiştir.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada alkol kullanım bozukluğu (AKB) tanılı hastalar ve sağlıklı bireylerin klotho, BDNF, NGF, GDNF düzeyleri karşılaştırılmış, alkolün bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini MOCA testiyle incelenmiş ve bu biyobelirteçler ile bilişsel işlevlerin ilişkileri araştırılmıştır. Bu doğrultuda 40 AKB tanılı erkek hasta ve 40 sağlıklı-erkek kontrol çalışmaya dahil edildi. Bölümde, çalışmada elde edilen bulgular yazındaki verilerle karşılaştırılarak tartışılmıştır.

Çalışmamızda AKB tanılı hastaların yaş ortalaması $47,40 \pm 9,97$ yıl olarak belirlenmiştir. Bu değer literatürdeki benzer örneklerle uyumlu bir yaş dağılımına işaret etmektedir (Erzin ve ark., 2020; Evren ve Alkol, 2001; Volpicelli ve ark., 1992).

Çalışmamıza yalnızca erkek hastalar dahil edilmiştir. 1997 yılında Türkiye Ruh Sağlığı Profili projesi kapsamında yapılan bir araştırma 18 yaş sonrası alkol bağımlılığı prevalansı erkeklerde %1,7, kadınlarda %0,1 olarak saptanmıştır. Yazında alkol ve madde kullanım bozukluğu alanında yapılan birçok çalışmanın erkek katılımcı ağırlıklı olduğu ya da yalnızca erkeklerden oluştuğu görülmektedir (İnce ve ark., 2002; Karaağaç, 2017; Sánchez ve ark., 2020). Çalışmaya yalnızca erkek hastaların dahil edilmesinin nedeni, cinsiyetin nörotrofik faktör düzeyleri üzerinde anlamlı bir karıştırıcı etki yaratabilmesidir (Begliuomini ve ark., 2007).

Çalışmamızda AKB hasta grubunun %42,5'i düzenli çalışmakta, %17,5'i düzensiz işlerde çalışmakta ve %40'ı çalışmamaktadır. Kontrol grubunun %87,5'i düzenli bir işte çalışmakta %12,5'i ise çalışmamaktadır. Elde edilen veriler, alkol kullanım bozukluğunun iş gücü sürekliliği ve mesleki işlevsellik üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin literatürle paralellik göstermektedir. Çalışmamız bu açıdan alkol kullanım bozukluğunun çalışma hayatına olumsuz etkilerini destekleyen veriler sunmuştur (Mangot-Sala ve ark., 2022).

Araştırmamızda hasta grubunun %60'ı evli, %22,5'i boşanmış, %17,5'i bekar; kontrol grubunun %75'i evli, %5'i boşanmış ve %20'si bekardır. Gruplar arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. 2002 yılında Türkiye'de yapılan erkek alkol bağımlılarında sosyodemografik özelliklerin incelendiği bir çalışmada hastaların %80,9'u evli, %19,1'inin boşanmış olduğu görülmüştür (İnce ve ark., 2002). Bu sonuçlar çalışmamızın bulgularıyla uyumludur.

Çalışmamızda AKB hastalarının gelir düzeyleri, kontrollere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yapılan bazı araştırmalarda düşük gelir düzeyinin AKB riskini arttırdığı bildirilmişken (Bryden ve ark., 2013; Lev-Ran ve ark., 2014), Çin'de yürütülen çalışmada ise, alkol kullanımının artmasıyla gelir seviyesinin artmasının ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wu ve ark., 2008). Bu farklılık, kültürel ve ekonomik bağlam farklılıklarıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda hasta grubunun VKİ $22,5 \pm 1,82$; kontrol grubunun $24,40 \pm 0,44$ olup iki grup bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Nörotrofik faktörlerin VKİ ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, düşük kilolu kişiler ve obez bireyler arasında nörotrofik faktör düzeyleri açısından anlamlı fark olduğu ancak normal kilolu bireyler arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (Taha ve ark., 2022). Çalışmamızda her iki grup VKİ açısından normal sınırlar içinde değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde AKB hasta grubunda adli olay yaşama oranı %65 olup kontrol grubundan yüksek olarak bulunmuştur. Bu bulgu yerleşmiş yazın ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (İnce ve ark., 2002; Sadock ve ark., 2000).

Çalışmamızda alkol kullanmaya başlama yaşı $20,90 \pm 5,75$ yıl olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada da alkol kullanmaya başlama yaşı $20,0 \pm 6,5$ yıl olarak saptanmıştır (İnce ve ark., 2002). Bu sonuçlar, çalışmamızın örnekleminin literatürdeki genel başlangıç yaş aralığıyla uyumlu olduğunu göstermektedir.

AKB tanılı bireylerin akrabalarında alkol bağımlılığı riskinin dört kat arttığı saptanmıştır (Mayfield ve ark., 2008). Literatürde yer alan başka bir çalışmada alkol kullanım bozukluğunun %40-60 oranında kalıtsal geçişi olduğu bildirilmiştir (Brad Verhulst ve ark., 2015). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde ailede AKB öyküsü hasta grubunda %47,5 iken kontrol grubunda %7,5 olarak saptanmıştır.

Yüksek alkol tüketimi, sağlığa zararlı etkileri ve çeşitli hastalık riskleriyle ilişkili olması nedeniyle, yaşam süresinin kısalmasıyla bağlantılı bulunmuştur (Adamson ve ark., 2017). Bu nedenle, çalışmamızda, yaşlanmanın güçlü bir biyobelirteci olan klotho plazma düzeyleri incelenmiştir.

Çalışmamızda klotho düzeyleri açısından AKB hasta grubu ile kontrol grubu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. ABD’de yapılan iki farklı çalışmada 40 yaş üstü yetişkinlerde günlük alkol tüketimi, serum klotho düzeyleriyle ters orantılı olduğu gösterilmiştir (Fromm ve ark., 2025; Jiang ve ark., 2023). Başka bir çalışma orta yaşlı sedanter yetişkinlerde toplam alkollü içecek tüketiminin klotho plazma düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu verisini tekrarlamıştır (Jurado-Fasoli ve ark., 2019). Bu çalışmalarda elde edilen bulgular, alkolün Klotho düzeyleri üzerinde baskılayıcı bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamızda, Klotho düzeylerinde anlamlı fark saptanmaması, cinsiyetin karıştırıcı etkisinin diğer çalışmalarda dışlanmamış olması (Wang ve ark., 2024) ve Klotho düzeyini etkilediği bilinen yaş faktörünün (Crasto ve ark., 2012), örneklemimizde daha düşük olmasıyla, düşük örneklem sayısı ile açıklanabilir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada, AKB hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek Klotho düzeyleri saptanmış; bu durum karaciğer sirozu ile ilişkilendirilmiş ve Klothonun kompensatuar biçimde artabileceği öne sürülmüştür (Geraldine Quintero-Platt ve ark., 2017). Bu nedenle, literatürde alkol ve Klotho arasındaki ilişkinin doğrusal olmayabileceği, alkol maruziyetinin süresi, karaciğer hasarı ve bireysel metabolik faktörlere bağlı olarak farklı yönlerde değişim gösterebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda klotho ve BDNF arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu çalışmada gözlenen Klotho ve BDNF düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon,

Klotho'nun nöroprotektif sinyal kaskadları (PI3K/Akt ve MAPK/ERK) üzerinden CREB aracılığıyla BDNF gen ekspresyonunu dolaylı olarak uyarabileceği mekanizmasıyla açıklanabilir (Cararo-Lopes ve ark., 2024; Murphy ve Park, 2017; Numakawa ve Kajihara, 2023). Bu paralel seyir, aynı zamanda sentetik kannabinoid veya alkol kullanımı gibi kronik nöronal stres durumlarında beynin sinaptik bütünlüğü koruma, apoptozu baskılama ve nöroinflamasyonu azaltma yönünde geliştirdiği ortak nöroprotektif yanıtı desteklemektedir (Abraham ve Li, 2022; Yazici ve ark., 2022).

Çalışmamızda hasta grubunda klotho ile sigara kullanım miktarı bakımından pozitif korelasyon bulunmuştur. Regresyon analizinde klotho ve sigara arasındaki anlamlı ilişki korunmuştur. Literatürde Klotho düzeyleriyle sigara kullanımı arasındaki ilişkiye dair bulgular tam olarak tutarlı değildir. Bazı araştırmalarda sigara maruziyetiyle birlikte Klotho düzeylerinin oksidatif stres karşısında kompensatuvar bir yanıt olarak arttığı (Nakanishi ve ark., 2015; Solak ve ark., 2023; Verde ve ark., 2017), bazı çalışmalarda ise uzun süreli sigara kullanımının Klotho düzeylerini baskıladığı bildirilmiştir (Du ve ark., 2023; Kim ve ark., 2025). Bu farklılıkların, sigara maruziyetinin süresi, şiddeti, bireylerin oksidatif stres düzeyi ve ölçüm yapılan biyolojik ortamın (doku, plazma, serum) farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

BDNF düzeyleri açısından literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Birkaç çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde AKB hastaları ile kontrollerde BDNF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Costa ve ark., 2011; Heberlein ve ark., 2015; Huang ve ark., 2008). Buna karşın, güncel bir metaanaliz çalışmasında ise AKB hastalarında BDNF serum düzeylerinin sağlıklılara nazaran düşük olduğu rapor edilmiştir (A. Shafiee ve ark., 2023). Bu farklılığın, söz konusu çalışmalarda her iki cinsiyetin birlikte incelenmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir; çünkü steroid hormonları ve adet dönemlerinin BDNF'nin ekspresyonu ve işlevi üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Begliuomini ve ark., 2007; C. B. Chan ve K. Ye, 2017; Pluchino ve ark., 2013). Çalışmamızda cinsiyetin karıştırıcı etkisinin ortadan kaldırılması çalışmamızın güçlü yönlerinden biri olduğu

düşünülmüştür. Kontrol grubuyla alkol bağımlılığı grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da plazma proBDNF düzeyi belirgin şekilde artmış, mBDNF düzeyi ise belirgin şekilde azalmış bulunmuştur (Mo ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda hasta ve kontroller arasında BDNF serum düzeyleri karşılaştırılırken kullanılan kitler proBDNF ve mBDNF ayırımını yapmadığı için fark bulunmamış olabilir. BDNF düzeylerinin AKB hastalarında alkol tüketimi sırasında önemli ölçüde azaldığını ve yoksunluk sırasında kademeli olarak arttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (Köhler ve ark., 2013; Malewska-Kasprzak ve ark., 2025); alkol yoksunluk dönemi öncesi ve sonrasında BDNF düzeyinin değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ciszowski ve ark., 2016). Çalışmamızda CIWA-AR ölçeğinde 9 ve üzeri puan alan AKB hastalarının çalışmaya alınmaması BDNF düzeyleri açısından iki grup arasında fark oluşturmamış olabilir. CIWA-AR puanları ile belirteç düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmaması bu bulguyu desteklemektedir.

Hasta grubunda BDNF ile NGF arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatürde AKB olan hastalarda bu iki nörotrofik faktörün ilişkisini doğrudan inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte Çelebi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bipolar bozukluk hastalarında ve sağlıklı kontrollerde iki nörotrofik faktörün serum düzeyleri arasında korelasyon olmadığını bildirilmişlerdir (Çelebi ve ark., 2025). Ayrıca lineer regresyon analizinde NGF, BDNF için anlamlı bir yordayıcı olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda BDNF ile Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) puanı arasında pozitif korelasyon saptanmış; regresyon analizinde de HAM-A puanı BDNF için anlamlı bir öngördürücü olarak bulunmuştur. Depresif bozukluk tanıılı hastalarda yürütülen bir çalışmada BDNF ve HAM-A ölçek puanı arasında korelasyon saptanmazken (Park ve Lee, 2018); panik bozukluk hastalarında sonuçların çelişkili olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark., 2019; Shafiee ve ark., 2024). Bu bulgu BDNF'nin farklı psikiyatrik tablolar içerisinde değişik nörobiyolojik mekanizmalarla işlev gördüğünü düşündürmektedir.

Çalışmamızda AKB hastaları ve kontrol grubu arasında GDNF serum düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. Heberlein ve arkadaşları aracılığıyla yapılan bir çalışmada AKB hastalarında GDNF serum düzeylerinin sağlıklılara nazaran daha düşük olduğu bulunmuştur (Heberlein ve ark., 2010). Çalışmamıza mümasil yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren araştırma incelendiğinde tedavi stratejilerinin farklı olduğu görülmüştür. Benzodiazepinler ve karbamazepinin nörotrofik faktör seviyelerini etkileyebileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olup (Heberlein ve ark., 2010) çalışmamızdaki fark bu nedenden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda AKB hastalarında NGF düzeyi kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Bu bulgu önceki çalışmalarla uyumludur (Heberlein ve ark., 2010; Köhler ve ark., 2013). Ayrıca çalışmamızda AKB hastalarının hastalık süresi ile NGF nezdinde pozitif korelasyon saptandı. Nörotrofik faktörlerin birbiriyle ilişkisi incelendiğinde hem hasta hem de kontrollerde NGF ve klotho arasında pozitif korelasyon saptandı. Benzer biçimde bipolar bozukluk, şizofreni ve kannabinoid kullanım bozukluğu olan bireylerde yapılan çalışmalarda da NGF ve klotho arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (Çelebi ve ark., 2025; Turkmen ve ark., 2021; Yazici ve ark., 2022). Buna ek olarak çalışmamızda AKB grubunda BDNF ile NGF arasında da anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda kontrol grubunda NGF ile yaş arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Mümasil şekilde alzheimer hastalığı olan sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada da NGF düzeylerinin yaşla azaldığı gösterilmiştir (Terry ve ark., 2011). Buna karşılık bipolar bozukluk tanılı hastalarda NGF ve yaş arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilirken (Çelebi ve ark., 2025), kannabinoid kullanım bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmada (Yazici ve ark., 2022) çalışmamızla benzer sonuçlar raporlanmıştır. Bu farklılıkların NGF'nin çeşitli hastalıklarda farklı nöroadaptif mekanizmalarla düzenlenmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca çalışmamızda AKB hastalarında hastalık süresi ile NGF nezdinde pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu NGF'nin alkolün zaman içinde oluşturduğu

nörotoksik etkileri kompanse etmeye yönelik bir nöroprotektif yanıt olarak artmış olabileceğini düşündürmektedir (M. Malewska-Kasprzak ve ark., 2024).

Kontrol grubunda NGF ile fiziksel aktivite nezdinde pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde fiziksel aktivitenin NGF düzeylerini artırabileceğini bildiren çalışmalarla uyumludur. Daha önceki araştırmalarda da düzenli egzersizin nöronal plastisiteyi desteklediği ve NGF ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir; dolayısıyla elde ettiğimiz sonuçlar mevcut verilerle paralellik göstermektedir (Açık ve ark., 2023; Peake ve ark., 2017; Romero Garavito ve ark., 2025).

Araştırmamızda alkol kullanım bozukluğu tanılı hastalar ile kontrollerin bilişsel işlevlerini değerlendirmek amacı ile MOCA testi kullanılmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre görsel-mekansal-yönetici işlevler, dikkat, dil, bellek (özellikle gecikmeli hatırlama) alanlarında ve MOCA toplam puanında anlamlı düşüklükler saptanmıştır. Alkol kullanım bozukluğu hastalarında MOCA'nın kullanıldığı bir çalışmada da benzer biçimde yürütücü işlevler, dikkat, dil/soyutlama ve gecikmeli hatırlama alanlarında bozulma bildirildiği için, bulgularımız literatürle uyumludur. Bu durum, AKB'de bilişsel etkilenmenin çok alanlı olduğunu ve kontrol grubuna göre klinik olarak anlamlı bir fark ortaya koyduğunu düşündürmektedir (Alarcon ve ark., 2015).

Çalışmamızda alkol kullanım miktarı ile MOCA testinin görsel-mekansal-yönetici işlevler, dikkat, bellek-gecikmeli hatırlama ve toplam puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, alkol kullanım miktarı arttıkça bilişsel performansın azaldığını göstermektedir. Benzer şekilde AKB'de nöropsikolojik durumun değerlendirilmesi için tekrarlanabilir batarya (RBANS) uygulanan hastalarda alkol kullanım miktarı arttıkça yeni öğrenme ve hafıza, görsel mekansal beceriler ve yönetici işlevlerde kontrol grubuna göre düşük puanlar saptanmıştır (Green ve ark., 2010). Ayrıca ergenlerde yapılan çalışmalarda alkol tüketim miktarı arttıkça kısa ve uzun süreli bellek, öğrenme, görsel mekansal işlevler, çalışma

belleğinde bozulmalar olduğu raporlanmıştır (Carbia ve ark., 2017; Hanson ve ark., 2011; Mahedy ve ark., 2018; Mota ve ark., 2013).

Çalışmamızda ayrıca AKB hastalık süresi ile MOCA dikkat alt testi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Literatürdeki çalışmada yaşlı erişkinlerde içme alışkanlığı olanların içmeyenlere kıyasla bilişsel işlev düşüşü açısından daha yüksek risk taşıdığı ve yıllar süren içme süresinin bu riski artırdığı gösterilmiştir (Han ve Jia, 2021).

Eğitim durumu ile MOCA testinin ilişkisi incelendiğinde her iki grupta da ve toplam MOCA puana görsel mekansal yönetici işlevler arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Diğer yandan hasta grubunda yaş değişkeni ile MOCA toplam ve alt puanları arasında korelasyon saptanmaz iken, kontrol grubunda görsel mekansal yönetici işlevler, bellek gecikmeli hatırlama ve toplam puanla negatif korelasyon saptanmıştır. Literatürde, çalışmamıza benzer şekilde bilişsel test performansının eğitim düzeyinden etkilendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Baek ve ark., 2024; Pugh ve ark., 2018). Ek olarak, bazı araştırmalarda eğitim düzeyinin yanı sıra yaşın da test performansını etkileyen önemli bir değişken olduğu gösterilmiştir (Malek-Ahmadi ve ark., 2015).

Çalışmamızda, alkol kullanım öyküsü yalnızca mevcut (noktasal) tüketim miktarlarıyla değil, zaman içerisinde biriken maruziyet üzerinden değerlendirilmiştir. Bu amaçla “Aylık Alkol Kullanım Yüğü” ve “Kümülatif Alkol Kullanım Yüğü (KAY)” hesaplanmış; ayrıca literatürde tanımlanan yöntemler temel alınarak “Uyarlanmış Alkol Kullanım Yüğü” değişkeni de formüle edilmiştir. Ancak bırakma dönemlerinin kısa ve düzensiz olması nedeniyle bu değişkenin toplam maruziyet üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır ($p>0,05$) ve analizlerde kullanılmamıştır. Buna rağmen, farklı klinik örneklemelerde karşılaştırmalı içgörüler sağlayabileceği düşünülerek yöntem kısmında korunmuştur. Bu yaklaşım literatürde yer alan “Yaşam Boyu Alkol Kullanım Öyküsü” (Lifetime Drinking History (LDH)) ve benzeri ölçeklerin (Kranzler ve ark., 2019; Skinner ve Sheu, 1982; Sobell ve ark., 1988) sunduğu kavramsal çerçeveye benzer şekilde, bireylerin uzun vadeli tüketim paternlerini nicel olarak ortaya koymayı hedeflemektedir.

Bulgularımız, MOCA toplam puanı ile hem aylık alkol yükü ($r=-0,650$, $p<0,001$) hem de kümülatif alkol yükü ($r=-0,582$, $p<0,001$) arasında anlamlı negatif korelasyonlar olduğunu göstermiştir. Bu durum, yalnızca günlük alkol miktarının değil, uzun süreye yayılan toplam alkol maruziyetinin de bilişsel işlevler üzerinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle görsel-uzamsal işlevler, dikkat ve bellek-gecikmeli hatırlama gibi bilişsel alanlarda aylık ve kümülatif yüklerle negatif ilişkiler tespit edilmiştir.

Literatürde de ağır ve kronik içicilerde bilişsel performansın anlamlı ölçüde düştüğü; özellikle bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulmaların öne çıktığı bildirilmektedir (Carbia ve ark., 2017; Green ve ark., 2010; Mahedy ve ark., 2018). Ayrıca, alkol ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin düşük-orta düzey kullanımda bazı bilişsel avantajlar gözlenebilse de yüksek ve kümülatif kullanımda bu etkinin tersine döndüğü vurgulanmaktadır (Akagi ve ark., 2022; Zarezadeh ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2020).

Çalışmamızda kullanılan KAY ölçütü, bireylerin yaşam boyu alkol maruziyetini daha bütüncül biçimde yansıtarak, klinik sonuçların öngörülmesinde değerli bir değişken olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, yüksek kümülatif alkol maruziyetinin nörodejeneratif süreçleri hızlandırabileceği, nörotrofik faktörler üzerinde baskılayıcı etki gösterebileceği ve uzun vadede bilişsel fonksiyonları azaltabileceği düşünülmektedir (Dwivedi ve ark., 2017; Sullivan ve Pfefferbaum, 2023). Çalışmamızda nörotrofik faktörler ve KAY arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ancak bilişsel işlevler açısından incelendiğinde MOCA görsel mekansal yönetici işlevler, dikkat, lisan, bellek gecikmeli hatırlama, toplam alt parametreleri ile kümülatif alkol kullanımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bilişsel işlevler ve çalışmamızda kümülatif alkol maruziyetini temsil eden KAY parametresi arasındaki negatif ilişki literatürle uyumluydu.

Sonuç olarak, bulgularımız aylık ve kümülatif alkol kullanım yükünün bilişsel bozulmalarla güçlü şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuş; bu parametrelerin hem klinik hem de prognoz açısından dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Özellikle tedavi planlamasında, yalnızca güncel tüketim miktarının değil, bireyin yaşam boyu maruziyetinin de göz önünde bulundurulması, bilişsel ve nörobiyolojik sonuçların öngörülmesinde yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamızda alkol kullanım miktarı, katılımcıların öz bildirimine dayalı olarak belirlenmiş ve standart içki birimine dönüştürülerek hesaplanmıştır. Bu durum, beyana dayalı veri toplamanın getirdiği hatırlama yanlılığı ve tahmini miktar hatası gibi sınırlılıklar nedeniyle, alkol tüketim düzeylerinin tam doğruluğunu etkileyebilecek bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Bilişsel işlevleri değerlendirmek için Türkçe geçerlik, güvenilirlik araştırması yapılmış özgün testlere erişim güçlüğü ve hastaların sınırlı zamanı nedeniyle, literatürde bu alanda kullanılan geçerli testlerden uygun olanlar seçilmiştir. Bu durum bilişsel fonksiyonların yalnızca belirli alanlarda değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Nörotrofik faktörlerin ve klothonun ölçümünde yalnızca tam kan serum örneklerinin kullanılması, serebrospinal sıvı düzeylerinin değerlendirilememesi nedeniyle biyobelirteçlerin gerçek merkezi sinir sistemi konsantrasyonlarını tam olarak yansıtmayı yansıtmadığı netleştirilememiştir. Ayrıca, cinsiyetin nörotrofik faktörler üzerindeki karıştırıcı etkisini azaltmak amacıyla yalnızca erkekler katılımcı olarak dahil edildi. Bu yaklaşım karıştırıcı etmenlerin azaltılmasını sağlamış olsa da örneklemin genellenebilirliğini kısıtlamıştır.

Çalışmanın güçlü yönlerinden biri, hasta ve kontrol gruplarının yaş, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, madde kullanım özellikleri bakımından homojen bir dağılım göstermesidir; bu durum olası karıştırıcı değişkenlerin etkisini azaltmıştır. Ayrıca tanıların hekim tarafından DSM-5 yönelimli klinik görüşmeyle doğrulanması ve bilişsel testlerin aynı araştırmacı tarafından uygulanması yer alması verilerinin güvenilirliğini ve standardizasyonunu artırmıştır.

Çalışmamız, alkol kullanım bozukluğu tanıları olan NGF, BDNF, GDNF ve klotho düzeylerini eş zamanlı olarak değerlendiren ve bu biyobelirteçlerin bilişsel performansla ilişkisini inceleyen literatürdeki ilk çalışmalardan biri olması bakımından özgün değer taşımaktadır.

Bu çalışmanın temel bulguları şunlardır:

Alkol kullanım bozukluğu tanılı erkek bireylerde NGF düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. BDNF, GDNF ve klotho düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup klotho düzeylerinin hasta grubunda daha düşük eğilim gösterdiği belirlenmiştir.

Hasta grubunda yaş arttıkça BDNF ve GDNF düzeyleri azalmış, NGF düzeyleri artmıştır. Bu durum, yaşın nörotrofik faktörler üzerindeki etkisinin yönünün faktöre özgü farklılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir.

Hastalık süresi ile NGF düzeyleri nezdinde pozitif, GDNF düzeyleri nezdinde negatif bir ilişki saptanmıştır. Bulgu, hastalık süresi uzadıkça bazı nörotrofik faktörlerde telafi edici ya da tükenmeye bağlı değişikliklerin oluşabileceğini düşündürmektedir.

Klotho ve NGF düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon eğilimi gözlenmiştir. Lineer regresyon analizlerinde her iki grupta da NGF düzeyleri, klotho için pozitif yordayıcı olarak bulunmuştur.

Kümülatif alkol kullanım yükü, MOCA toplam puanı ve alt testlerinden özellikle dikkat, yürütücü işlev ve görsel bellek performanslarıyla negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Bu durum, yaşam boyu alkol maruziyetinin bilişsel performans üzerindeki birikimli etkisini desteklemektedir.

Regresyon analizlerinde hasta grubunda BDNF düzeyleri dikkat performansının negatif, NGF düzeyleri ise bellek performansının pozitif yordayıcısı olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, nörotrofik faktörlerin farklı bilişsel alanlarla özgül ilişkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.

İstatistiksel olarak klotho düzeyleri anlamlı fark göstermemekle birlikte, bazı bilişsel alt testlerde (özellikle yürütücü işlev parametrelerinde) negatif yönde eğilimsel ilişki

göstermiştir. Bu bulgu, klothonun alkol kullanım bozukluğunda farklı bir nörobiyolojik mekanizma üzerinden etki gösterebileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak NGF düzeylerindeki azalma, alkol kullanım bozukluğunda bilişsel işlev bozulmasıyla ilişkilidir. Klotho, BDNF ve GDNF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiş olsa bile biyobelirteçlerin bilişsel performansla ilişkisine dair gözlenen eğilimler, alkolün nörotrofik sistem ve nöroplastisite üzerindeki düzenleyici etkilerinin varlığını düşündürmektedir. Bulgularımız, alkolün yalnızca akut etkilerinin değil, yaşam boyu biriken kümülatif maruziyetin de nörotrofik sistem dinamikleri ve bilişsel süreçler üzerinde anlamlı etkiler oluşturduğunu desteklemektedir.

Gelecek araştırmalarda kadın katılımcıların dahil edilmesi, örneklem büyüklüğünün artırılması, nörotrofik faktörlerin genetik, epigenetik ve nöroimmün mekanizmalarının değerlendirilmesi ve serebrospinal sıvı düzeylerinin incelenmesi, alkol kullanım bozukluğunun biyolojik temellerine ilişkin daha kapsamlı sonuçlar elde edilmesini mümkün kılacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abdin, E., Subramaniam, M., Vaingankar, J. A., & Chong, S. A. (2014). The role of sociodemographic factors in the risk of transition from alcohol use to disorders and remission in singapore. *Alcohol and Alcoholism*, 49(1), 103-108.
- Abraham, C. R., & Li, A. (2022). Aging-suppressor Klotho: Prospects in diagnostics and therapeutics. *Ageing research reviews*, 82, 101766.
- Açık, M., Şenışık, S., Taşkiran, D., Akşit, T., Aydınoglu, R., & Yüceyar, A. N. (2023). Exercise improves physical capacity, cognition, quality of life and promotes neurotrophic factors in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry*, 60(4), 335.
- Adamson, S. S., Brace, L. E., & Kennedy, B. K. (2017). Alcohol and aging: From epidemiology to mechanism. *Translational Medicine of Aging*, 1, 18-23.
- Agosti, V. (2013). Predictors of alcohol dependence relapse during recurrence of major depression. *Journal of addictive diseases*, 32(1), 79-84.
- Akagi, Y., Kabayama, M., Gondo, Y., Masui, Y., Yasumoto, S., Klinpuatan, N., Srithumsuk, W., Godai, K., Ikebe, K., Akasaka, H., Yokoyama, S., Nozato, Y., Takami, Y., Takeya, Y., Yamamoto, K., Sugimoto, K., Arai, Y., Inagaki, H., Ishizaki, T., Rakugi, H., & Kamide, K. (2022). Alcohol drinking patterns have a positive association with cognitive function among older people: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics*, 22(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02852-8>
- Akdemir, A., Türkçapar, M., Örsel, S., Demirergi, N., Dag, I., & Özbay, M. (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*, 42(2), 161-165.
- Akvardarlar, Y., Arıkan, Z., Berkman, K., Dilbaz, N., Oral, G., Uluğ, B., Uzbay, İ., Aknür Annette, S., Bilici, M., & Tamar Gürol, D. (2011). Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu El Kitabı. *TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara: Pozitif Matbaa*, 879-253.
- Alarcon, R., Nalpas, B., Pelletier, S., & Perney, P. (2015). MoCA as a Screening Tool of Neuropsychological Deficits in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 39(6), 1042-1048. <https://doi.org/10.1111/acer.12734>
- Aldemir, S., & Tan, S. (2011). Travma ve bağımlılık sendromları. *Yeni Tıp Dergisi*, 28(4), 198-202.
- Allen, S. J., Watson, J. J., Shoemark, D. K., Barua, N. U., & Patel, N. K. (2013). GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacology & therapeutics*, 138(2), 155-175.

- Alleva, E., Aloea, L., & Bigi, S. (1993). An updated role for nerve growth factor in neurobehavioural regulation of adult vertebrates. *Reviews in the Neurosciences*, 4(1), 41-62.
- Aloe, L., Rocco, M. L., Balzamino, B. O., & Micera, A. (2015). Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. *Curr Neuroparmacol*, 13(3), 294-303. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150403231920>
- Aloe, L., Rocco, M. L., Bianchi, P., & Manni, L. (2012). Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *Journal of Translational Medicine*, 10(1), 239. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-239>
- APA, D. (2013). Statistical manual of mental disorders: DSM-5 (ed.) Washington. DC: American Psychiatric Association.
- Avchalumov, Y., & Mandyam, C. D. (2020). Synaptic Plasticity and its Modulation by Alcohol. *Brain Plast*, 6(1), 103-111. <https://doi.org/10.3233/bpl-190089>
- Bae, H., Ra, Y., Han, C., & Kim, D.-J. (2014). Decreased serum level of NGF in alcohol-dependent patients with declined executive function. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10(null), 2153-2157. <https://doi.org/10.2147/NDT.S72067>
- Baek, K., Kim, Y. M., Na, H. K., Lee, J., Shin, D. H., Heo, S.-J., Chung, S. J., Kim, K., Lee, P. H., & Sohn, Y. H. (2024). Comparing Montreal Cognitive Assessment Performance in Parkinson's Disease Patients: Age-and Education-Adjusted Cutoffs vs. Machine Learning. *Journal of Movement Disorders*, 17(2), 171.
- Barak, S., Ahmadiantehrani, S., Kharazia, V., & Ron, D. (2011). Positive autoregulation of GDNF levels in the ventral tegmental area mediates long-lasting inhibition of excessive alcohol consumption. *Translational Psychiatry*, 1(12), e60-e60. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.57>
- Barak, S., Ahmadiantehrani, S., Logrip, M. L., & Ron, D. (2019). GDNF and alcohol use disorder. *Addict Biol*, 24(3), 335-343. <https://doi.org/10.1111/adb.12628>
- Barak, S., Carnicella, S., Yowell, Q. V., & Ron, D. (2011). Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Reverses Alcohol-Induced Allostasis of the Mesolimbic Dopaminergic System: Implications for Alcohol Reward and Seeking. *The Journal of Neuroscience*, 31(27), 9885-9894. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1750-11.2011>
- Basu, S., & Suh, H. (2020). Role of Hippocampal Neurogenesis in Alcohol Withdrawal Seizures. *Brain Plast*, 6(1), 27-39. <https://doi.org/10.3233/bpl-200114>
- Bauer, S., Kerr, B. J., & Patterson, P. H. (2007). The neuropoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(3), 221-232.
- Bednarska, S., Fryczak, J., & Siejka, A. (2020). Serum β -Klotho concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Cytokine*, 134, 155188.

- Begliuomini, S., Casarosa, E., Pluchino, N., Lenzi, E., Centofanti, M., Freschi, L., Pieri, M., Genazzani, A., Luisi, S., & Genazzani, A. R. (2007). Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Human Reproduction*, 22(4), 995-1002.
- Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., & Paille, F. (2014a). Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Frontiers in psychiatry*, 5, 78.
- Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., & Paille, F. (2014b). Cognitive Impairments in Alcohol-Dependent Subjects [Mini Review]. *Frontiers in Psychiatry, Volume 5 - 2014*. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00078>
- Blaine, S. K., Milivojevic, V., Fox, H., & Sinha, R. (2016). Alcohol effects on stress pathways: impact on craving and relapse risk. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(3), 145-153.
- Blum, R., & Konnerth, A. (2005). Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions. *Physiology*, 20(1), 70-78.
- Bruijnen, C. J., Jansen, M., Dijkstra, B. A., Walvoort, S. J., Lugtmeijer, S., Markus, W., De Jong, C. A., & Kessels, R. P. (2019). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a cognitive screen in addiction health care: a validation study for clinical practice. *Journal of Substance Use*, 24(1), 47-54.
- Bryden, A., Roberts, B., Petticrew, M., & McKee, M. (2013). A systematic review of the influence of community level social factors on alcohol use. *Health & place*, 21, 70-85.
- Cararo-Lopes, M. M., Mazucanti, C. H. Y., Scavone, C., Kawamoto, E. M., & Berwick, D. C. (2017). The relevance of α -KLOTHO to the central nervous system: some key questions. *Ageing research reviews*, 36, 137-148.
- Cararo-Lopes, M. M., Sadovnik, R., Fu, A., Suresh, S., Gandu, S., & Firestein, B. L. (2024). Overexpression of α -Klotho isoforms promotes distinct Effects on BDNF-Induced Alterations in Dendritic Morphology. *Molecular neurobiology*, 61(11), 9155-9170.
- Carbia, C., Cadaveira, F., Caamano-Isorna, F., Rodriguez-Holguin, S., & Corral, M. (2017). Binge drinking during adolescence and young adulthood is associated with deficits in verbal episodic memory. *PloS one*, 12(2), e0171393.
- Carbone, D. L., & Handa, R. J. (2013). Sex and stress hormone influences on the expression and activity of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 239, 295-303.
- Carnicella, S., Ahmadiantehrani, S., He, D.-Y., Nielsen, C. K., Bartlett, S. E., Janak, P. H., & Ron, D. (2009). Cabergoline Decreases Alcohol Drinking and Seeking Behaviors Via Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor. *Biological Psychiatry*, 66(2), 146-153. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.022>

- Castle, M. E., & Flanigan, M. E. (2024). The role of brain serotonin signaling in excessive alcohol consumption and withdrawal: A call for more research in females. *Neurobiology of Stress*, 30, 100618. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2024.100618>
- Castner, S. A., Gupta, S., Wang, D., Moreno, A. J., Park, C., Chen, C., Poon, Y., Groen, A., Greenberg, K., David, N., Boone, T., Baxter, M. G., Williams, G. V., & Dubal, D. B. (2023). Longevity factor klotho enhances cognition in aged nonhuman primates. *Nature Aging*, 3(8), 931-937. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00441-x>
- Ceci, F. M., Ferraguti, G., Petrella, C., Greco, A., Ralli, M., Iannitelli, A., Carito, V., Tirassa, P., Chaldakov, G. N., Messina, M. P., Ceccanti, M., & Fiore, M. (2021). Nerve Growth Factor in Alcohol Use Disorders. *Curr Neuroparmacol*, 19(1), 45-60. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200429003239>
- Ceylan, M. E. (1998). *Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri: 2. cit: alkol kullanım bozuklukları, yaşlılık psikiyatrisi, demans*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Chacón-Fernández, P., Säuberli, K., Colzani, M., Moreau, T., Ghevaert, C., & Barde, Y.-A. (2016). Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes*♦. *Journal of Biological Chemistry*, 291(19), 9872-9881.
- Chan, C. B., & Ye, K. (2017). Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling and functions. *J Neurosci Res*, 95(1-2), 328-335. <https://doi.org/10.1002/jnr.23863>
- Chan, C. B., & Ye, K. (2017). Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling and functions. *Journal of neuroscience research*, 95(1-2), 328-335.
- Chiappetta, V., García-Rodríguez, O., Jin, C. J., Secades-Villa, R., & Blanco, C. (2014). Predictors of quit attempts and successful quit attempts among individuals with alcohol use disorders in a nationally representative sample. *Drug and alcohol dependence*, 141, 138-144.
- Ciszowski, K., Gomółka, E., Gawlikowski, T., Szpak, D., Potoczek, A., & Boba, M. (2016). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) blood levels in patients with acute carbon monoxide poisoning-a preliminary observations. *Przegląd Lekarski*, 73(8), 552-559.
- Cohen, E., Feinn, R., Arias, A., & Kranzler, H. R. (2007). Alcohol treatment utilization: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug and alcohol dependence*, 86(2-3), 214-221.
- Collins, J. M., Hill, E., Bindoff, A., King, A. E., Alty, J., Summers, M. J., & Vickers, J. C. (2021). Association Between Components of Cognitive Reserve and Serum BDNF in Healthy Older Adults [Original Research]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Volume 13 - 2021. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.725914>

Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7777.

Coskunol, H., Bagdiken, I., Sorias, S., & Saygili, R. (1995). Michigan alkolizm tarama testinin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi*, 34(1), 15-18.

Costa, M. A., Girard, M., Dalmay, F., & Malauzat, D. (2011). Brain-derived neurotrophic factor serum levels in alcohol-dependent subjects 6 months after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(11), 1966-1973. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01548.x>

Crasto, C. L., Semba, R. D., Sun, K., Cappola, A. R., Bandinelli, S., & Ferrucci, L. (2012). Relationship of low-circulating "anti-aging" klotho hormone with disability in activities of daily living among older community-dwelling adults. *Rejuvenation Res*, 15(3), 295-301. <https://doi.org/10.1089/rej.2011.1268>

Crean, R. D., Vandewater, S. A., Katner, S. N., Huitron-Resendiz, S., & Taffe, M. A. (2011). Chronic alcohol consumption impairs visuo-spatial associative memory in periadolescent rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend*, 114(1), 31-40. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.09.002>

Crews, F. T., & Nixon, K. (2008). Mechanisms of Neurodegeneration and Regeneration in Alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 44(2), 115-127. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn079>

Çelebi, Z., Yazıcı, E., Güzel Erdoğan, D., Davutoglu, O., & Yazıcı, A. B. (2025). Relationship between klotho, neurotrophic factors (BDNF, NGF, GDNF) and cognitive functions in patients with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 25(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06469-0>

De la Rosa, A., Solana, E., Corpas, R., Bartrés-Faz, D., Pallàs, M., Vina, J., Sanfeliu, C., & Gomez-Cabrera, M. C. (2019). Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Scientific Reports*, 9(1), 3337. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40040-8>

De Rick, A., & Vanheule, S. (2006). The relationship between perceived parenting, adult attachment style and alexithymia in alcoholic inpatients. *Addictive behaviors*, 31(7), 1265-1270.

De Santis, S., Bach, P., Pérez-Cervera, L., Cosa-Linan, A., Weil, G., Vollstädt-Klein, S., Hermann, D., Kiefer, F., Kirsch, P., Ciccocioppo, R., Sommer, W. H., & Canals, S. (2019). Microstructural White Matter Alterations in Men With Alcohol Use Disorder and Rats With Excessive Alcohol Consumption During Early Abstinence. *JAMA Psychiatry*, 76(7), 749-758. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0318>

Dedert, E. A., McDuffie, J. R., Stein, R., McNiel, J. M., Kosinski, A. S., Freiermuth, C. E., Hemminger, A., & Williams Jr, J. W. (2015). Electronic interventions for

alcohol misuse and alcohol use disorders: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 163(3), 205-214.

Dharavath, R. N., Pina-Leblanc, C., Tang, V. M., Sloan, M. E., Nikolova, Y. S., Pangarov, P., Ruocco, A. C., Shield, K., Voineskos, D., & Blumberger, D. M. (2023). GABAergic signaling in alcohol use disorder and withdrawal: pathological involvement and therapeutic potential. *Frontiers in Neural Circuits*, 17, 1218737.

Du, R., Tang, X., Jiang, M., Qian, S., Yang, L., Tong, X., & Huang, W. (2023). Association between cigarette smoking and serum alpha klotho levels among US adults over 40-years-old: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 13(1), 19519.

Dubal, D. B., Yokoyama, J. S., Zhu, L., Broestl, L., Worden, K., Wang, D., Sturm, V. E., Kim, D., Klein, E., Yu, G. Q., Ho, K., Eilertson, K. E., Yu, L., Kuro-o, M., De Jager, P. L., Coppola, G., Small, G. W., Bennett, D. A., Kramer, J. H., Abraham, C. R., Miller, B. L., & Mucke, L. (2014). Life extension factor klotho enhances cognition. *Cell Rep*, 7(4), 1065-1076. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.076>

Durazzo, T. C., & Meyerhoff, D. J. (2017). Psychiatric, demographic, and brain morphological predictors of relapse after treatment for an alcohol use disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(1), 107-116.

Dwivedi, A. K., Chatterjee, K., & Singh, R. (2017). Lifetime alcohol consumption and severity in alcohol dependence syndrome. *Ind Psychiatry J*, 26(1), 34-38. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_26_17

Eadie, B. D., Redila, V. A., & Christie, B. R. (2005). Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *Journal of Comparative Neurology*, 486(1), 39-47.

Edwards, G., & Gross, M. M. (1976). Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J*, 1(6017), 1058-1061. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6017.1058>

Emanuele, M. A., & Emanuele, N. (2001). Alcohol and the male reproductive system. *Alcohol Research & Health*, 25(4), 282.

Erzin, G., Kılınçel, M., Kokurcan, A., Yirun, M., Okay, İ., Dalğar, İ., & Göka, E. (2020). Erkek alkol bağımlılığı hastalarında tedavi motivasyonu, bağımlılık özellikleri, aşırme ve mizaç özellikleri ilişkisi. *Cukurova Medical Journal*, 45(1).

Eu, W. Z., Chen, Y. J., Chen, W. T., Wu, K. Y., Tsai, C. Y., Cheng, S. J., Carter, R. N., & Huang, G. J. (2021). The effect of nerve growth factor on supporting spatial memory depends upon hippocampal cholinergic innervation. *Transl Psychiatry*, 11(1), 162. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01280-3>

Evren, C., & Alkol, Ç. D. (2001). Madde Kullananların özellikleri: 2000 Yılına ait AMATEM'e yatan hasta verilerinin incelenmesi. *Düşünen Adam*, 14, 142-149.

Fiore, M., Chaldakov, G. N., & Aloe, L. (2009). Nerve growth factor as a signaling molecule for nerve cells and also for the neuroendocrine-immune systems. *Reviews in the Neurosciences*, 20(2), 133-145.

Flensburg-Madsen, T., Knop, J., Mortensen, E. L., Becker, U., Sher, L., & Grønbaek, M. (2009). Alcohol use disorders increase the risk of completed suicide—irrespective of other psychiatric disorders. A longitudinal cohort study. *Psychiatry research*, 167(1-2), 123-130.

Fleury, M.-J., Djouini, A., Huynh, C., Tremblay, J., Ferland, F., Ménard, J.-M., & Belleville, G. (2016). Remission from substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence*, 168, 293-306.

Flores-Bonilla, A., & Richardson, H. N. (2020). Sex differences in the neurobiology of alcohol use disorder. *Alcohol research: current reviews*, 40(2), 04.

Ford, M. M., George, B. E., Van Laar, V. S., Holleran, K. M., Naidoo, J., Hadaczek, P., Vanderhooft, L. E., Peck, E. G., Dawes, M. H., Ohno, K., Bringas, J., McBride, J. L., Samaranch, L., Forsayeth, J. R., Jones, S. R., Grant, K. A., & Bankiewicz, K. S. (2023). GDNF gene therapy for alcohol use disorder in male non-human primates. *Nat Med*, 29(8), 2030-2040. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02463-9>

Fritz, M., Klawonn, A. M., & Zahr, N. M. (2022). Neuroimaging in alcohol use disorder: From mouse to man. *J Neurosci Res*, 100(5), 1140-1158. <https://doi.org/10.1002/jnr.24423>

Fromm, D., Zhu, J., Kim, W. B., & Wei, Y. (2025). Decreases in serum α -Klotho levels in association with levels of regular alcohol drinking and binge drinking among US adults. *Alcohol Alcohol*, 60(5). <https://doi.org/10.1093/alcalc/agaf054>

Gao, B., Wang, L., Gong, J., Zhu, Z., Liu, Q., Yuan, H., & Wang, H. (2025). The interplay between physical exercise and autophagy signaling in brain health, neurodegenerative diseases and aging [Review]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Volume 17 - 2025. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1579208>

Gautron, M. A., Clergue-Duval, V., Chantre, J., Lejoyeux, M., & Geoffroy, P. A. (2024). Predictive factors of cognitive impairment in alcohol use disorder inpatients. *Addict Behav*, 158, 108132. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2024.108132>

Ge, S., Dong, F., Tian, C., Yang, C.-H., Liu, M., & Wei, J. (2024). Serum soluble α -klotho and cognitive functioning in older adults aged 60 and 79: an analysis of cross-sectional data of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2014. *BMC Geriatrics*, 24(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04661-7>

George, D. (2011). *SPSS for windows step by step: A simple study guide and reference*, 17.0 update, 10/e. Pearson Education India.

- Gibbs, L. E. (1983). Validity and reliability of the Michigan Alcoholism Screening Test: A review. *Drug and alcohol dependence*, 12(3), 279-285.
- Gibon, J., Barker, P. A., & Séguéla, P. (2016). Opposing presynaptic roles of BDNF and ProBDNF in the regulation of persistent activity in the entorhinal cortex. *Molecular Brain*, 9(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0203-9>
- Gielen, A., Khademi, M., Muhallab, S., Olsson, T., & Piehl, F. (2003). Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in White Blood Cells of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Scandinavian journal of immunology*, 57(5), 493-497.
- Golden, J. P., Baloh, R. H., Kotzbauer, P. T., Lampe, P. A., Osborne, P. A., Milbrandt, J., & Johnson Jr, E. M. (1998). Expression of neurturin, GDNF, and their receptors in the adult mouse CNS. *Journal of Comparative Neurology*, 398(1), 139-150.
- Grant, B. F., Chou, S. P., Saha, T. D., Pickering, R. P., Kerridge, B. T., Ruan, W. J., Huang, B., Jung, J., Zhang, H., & Fan, A. (2017). Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA psychiatry*, 74(9), 911-923.
- Green, A., Garrick, T., Sheedy, D., Blake, H., Shores, E. A., & Harper, C. (2010). The effect of moderate to heavy alcohol consumption on neuropsychological performance as measured by the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(3), 443-450.
- Grodin, E. N., & Ray, L. A. (2019). The Use of Functional Magnetic Resonance Imaging to Test Pharmacotherapies for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res*, 43(10), 2038-2056. <https://doi.org/10.1111/acer.14167>
- Guerrero, D., Dziedzic, M., Moghaddam, M., Liu, M., Avena-Koenigsberger, A., Harelak, J., Kareken, D. A., Plawecki, M. H., Cyders, M. A., & Goñi, J. (2025). Resting State Functional Connectivity Patterns Associate with Alcohol Use Disorder Characteristics: Insights from the Triple Network Model. *arXiv preprint arXiv:2504.06199*.
- Hakulinen, C., & Jokela, M. (2019). Alcohol use and personality trait change: pooled analysis of six cohort studies. *Psychol Med*, 49(2), 224-231. <https://doi.org/10.1017/s0033291718000636>
- Hall, J. M., Gomez-Pinilla, F., & Savage, L. M. (2018). Nerve Growth Factor Is Responsible for Exercise-Induced Recovery of Septohippocampal Cholinergic Structure and Function [Original Research]. *Frontiers in neuroscience*, Volume 12 - 2018. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00773>
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British journal of medical psychology*.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56.

Han, C., Ahn, D., Hahm, W., Nam, J., Park, Y., Lim, S., & Kim, D. J. (2016). Serum Levels of Growth Factors in Alcohol-dependent Patients according to Comorbid Depressive Symptoms. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 14(1), 43-48. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.1.43>

Han, L., & Jia, J. (2021). Long-term effects of alcohol consumption on cognitive function in seniors: a cohort study in China. *BMC Geriatrics*, 21(1), 699. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02606-y>

Hanson, K. L., Cummins, K., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2011). Changes in neuropsychological functioning over 10 years following adolescent substance abuse treatment. *Psychology of Addictive Behaviors*, 25(1), 127.

Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., Compton, W. M., Crowley, T., Ling, W., Petry, N. M., Schuckit, M., & Grant, B. F. (2013). DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834-851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>

Haun, H. L., Griffin, W. C., Lopez, M. F., Solomon, M. G., Mulholland, P. J., Woodward, J. J., McGinty, J. F., Ron, D., & Becker, H. C. (2018). Increasing Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in medial prefrontal cortex selectively reduces excessive drinking in ethanol dependent mice. *Neuropharmacology*, 140, 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.031>

Health, N. C. C. f. M., Health, N. I. f., Excellence, C., Society, B. P., & Psychiatrists, R. C. o. (2011). Alcohol use disorders: The NICE guideline on the diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence.

Heberlein, A., Büscher, P., Schuster, R., Kleimann, A., Lichtinghagen, R., Rhein, M., Kornhuber, J., Bleich, S., Frieling, H., & Hillemacher, T. (2015). Do changes in the BDNF promoter methylation indicate the risk of alcohol relapse? *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(11), 1892-1897. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.018>

Heberlein, A., Muschler, M., Wilhelm, J., Frieling, H., Lenz, B., Gröschl, M., Kornhuber, J., Bleich, S., & Hillemacher, T. (2010). BDNF and GDNF serum levels in alcohol-dependent patients during withdrawal. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(6), 1060-1064.

Heilig, M., Egli, M., Crabbe, J. C., & Becker, H. C. (2010). REVIEW: Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? *Addiction Biology*, 15(2), 169-184. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00194.x>

Hicks, B. M., Durbin, C. E., Blonigen, D. M., Iacono, W. G., & McGue, M. (2012). Relationship between personality change and the onset and course of alcohol dependence in young adulthood. *Addiction*, 107(3), 540-548. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03617.x>

Huang, M. C., Chen, C. H., Chen, C. H., Liu, S. C., Ho, C. J., Shen, W. W., & Leu, S. J. (2008). Alterations of serum brain-derived neurotrophic factor levels in early alcohol withdrawal. *Alcohol*, 43(3), 241-245. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm172>

Hunt, W. A., Barnett, L. W., & Branch, L. G. (1971). Relapse rates in addiction programs. *Journal of clinical psychology*, 27(4).

Ibáñez, C. F. (1998). Emerging themes in structural biology of neurotrophic factors. *Trends in neurosciences*, 21(10), 438-444.

Ibanez, C. F., & Andressoo, J.-O. (2017). Biology of GDNF and its receptors—relevance for disorders of the central nervous system. *Neurobiology of disease*, 97, 80-89.

Igarashi, Y., Chiba, H., Utsumi, H., Miyajima, H., Ishizaki, T., Gotoh, T., Kuwahara, K., Tobioka, H., Satoh, M., & Mori, M. (2000). Expression of receptors for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin in the inner blood-retinal barrier of rats. *Cell structure and function*, 25(4), 237-241.

İnce, A., Doğruer, Z., & Türkçapar, M. H. (2002). Erken ve geç başlangıçlı erkek alkol bağımlılarında sosyodemografik, klinik ve psikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması. *Klinik psikiyatri*, 5(2), 82-91.

Ito, S., Fujimori, T., Hayashizaki, Y., & Nabeshima, Y.-i. (2002). Identification of a novel mouse membrane-bound family 1 glycosidase-like protein, which carries an atypical active site structure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1576(3), 341-345.

Ito, S., Kinoshita, S., Shiraishi, N., Nakagawa, S., Sekine, S., Fujimori, T., & Nabeshima, Y.-i. (2000). Molecular cloning and expression analyses of mouse β klotho, which encodes a novel Klotho family protein. *Mechanisms of development*, 98(1-2), 115-119.

Iulita, M. F., & Cuello, A. C. (2014). Nerve growth factor metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(7), 338-348. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.04.010>

Jaberi, S., & Fahnestock, M. (2023). Mechanisms of the Beneficial Effects of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 13(11), 1577. <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/11/1577>

Jakubczyk, A., Klimkiewicz, A., Kopera, M., Krasowska, A., Wrzosek, M., Matsumoto, H., Burmeister, M., Brower, K. J., & Wojnar, M. (2013). The CC

genotype in the T102C HTR2A polymorphism predicts relapse in individuals after alcohol treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 47(4), 527-533.

Je, H. S., Yang, F., Ji, Y., Nagappan, G., Hempstead, B. L., & Lu, B. (2012). Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-dependent competition at developing neuromuscular synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(39), 15924-15929.

Jernigan, D. H. (2001). *Global status report: alcohol and young people*. World Health Organization Geneva.

Jiang, M., Tang, X., Wang, P., Yang, L., & Du, R. (2023). Association between daily alcohol consumption and serum alpha klotho levels among U.S. adults over 40 years old: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 23(1), 1901. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16830-1>

Josiane, T., & Francielle, M. (2015). The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging and disease*, 6(5), 331.

JT, S. (1989). Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict.*, 84, 135.

Jurado-Fasoli, L., Amaro-Gahete, F. J., De-la, O. A., Gutiérrez, Á., & Castillo, M. J. (2019). Alcohol consumption and S-Klotho plasma levels in sedentary healthy middle-aged adults: A cross sectional study. *Drug Alcohol Depend*, 194, 107-111. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.024>

Kalinowski, A., & Humphreys, K. (2016). Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction*, 111(7), 1293-1298. <https://doi.org/10.1111/add.13341>

Kang, S., Narazaki, M., Metwally, H., & Kishimoto, T. (2020). Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *Journal of Experimental Medicine*, 217(5), e20190347.

Karaağaç, H. (2017). Retrospective analysis of sociodemographic characteristics of inpatients at Kayseri Research and Training Hospital AMATEM Clinic. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*.

Karakuş, B. N., Özdengül, F., Görmüş, Z. I. S., & Şen, A. (2021). Bağımlılık fizyopatolojisine genel bakış. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 158-166.

Keefe, K. M., Sheikh, I. S., & Smith, G. M. (2017). Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 548.

Khaderi, S. A. (2019). Introduction: Alcohol and Alcoholism. *Clinics in Liver Disease*, 23(1), 1-10. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.009>

Kim, K., Jang, E. H., Kim, A. Y., Fava, M., Mischoulon, D., Papakostas, G. I., Kim, H., Na, E. J., Yu, H. Y., & Jeon, H. J. (2019). Pre-treatment peripheral biomarkers associated with treatment response in panic symptoms in patients with major depressive disorder and panic disorder: A 12-week follow-up study. *Compr Psychiatry*, 95, 152140. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152140>

Kim, W. B., Zhu, J., Fromm, D., & Wei, Y. (2025). Current cigarette smoking and decreased serum levels of α -Klotho, an anti-aging hormone, among US adult participants. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 35(2), 103732.

Kipp, B. T., Nunes, P. T., & Savage, L. M. (2024). Dysregulation of neurotrophin expression in prefrontal cortex and nucleus basalis magnocellularis during and after adolescent intermittent ethanol exposure. *Alcohol*, 120, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2024.06.001>

Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., Knudsen, G. M., & Aznar, S. (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 347-353.

Kölves, K., Draper, B. M., Snowden, J., & De Leo, D. (2017). Alcohol-use disorders and suicide: Results from a psychological autopsy study in Australia. *Alcohol*, 64, 29-35.

[Record #72 is using a reference type undefined in this output style.]

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet psychiatry*, 3(8), 760-773.

Koskela, M., Piepponen, T. P., Lindahl, M., Harvey, B. K., Andressoo, J.-O., Võikar, V., & Airavaara, M. (2021). The overexpression of GDNF in nucleus accumbens suppresses alcohol-seeking behavior in group-housed C57Bl/6J female mice. *Journal of Biomedical Science*, 28(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00782-y>

Kotliarova, A., & Sidorova, Y. A. (2021). Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands, players at the interface of neuroinflammation and neuroprotection: focus onto the glia. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15, 679034.

Köhler, S., Klimke, S., Hellweg, R., & Lang, U. E. (2013). Serum brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor concentrations change after alcohol withdrawal: preliminary data of a case-control comparison. *European Addiction Research*, 19(2), 98-104.

Kranzler, H. R., & Soyka, M. (2018). Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: a review. *Jama*, 320(8), 815-824.

Kranzler, H. R., Zhou, H., Kember, R. L., Vickers Smith, R., Justice, A. C., Damrauer, S., Tsao, P. S., Klarin, D., Baras, A., & Reid, J. (2019). Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations. *Nature communications*, 10(1), 1499.

Kuhns, L., Kroon, E., Lesscher, H., Mies, G., & Cousijn, J. (2022). Age-related differences in the effect of chronic alcohol on cognition and the brain: a systematic review. *Translational Psychiatry*, 12(1), 345. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02100-y>

Kuro-o, M. (2019). The Klotho proteins in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(1), 27-44.

Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T., & Kume, E. (1997). Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *nature*, 390(6655), 45-51.

Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Nandi, A., Gurnani, P., McGuinness, O. P., Chikuda, H., Yamaguchi, M., & Kawaguchi, H. (2005). Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*, 309(5742), 1829-1833.

Ledda, F., Paratcha, G., Sandoval-Guzmán, T., & Ibáñez, C. F. (2007). GDNF and GFRα1 promote formation of neuronal synapses by ligand-induced cell adhesion. *Nature neuroscience*, 10(3), 293-300.

Lev-Ran, S., Florentin, I., Feingold, D., & Rehm, J. (2014). Individuals receiving specialized treatment for drug and alcohol dependence and gambling disorder in Israel—Characteristics and implications for prevalence estimates. *Substance Abuse*, 35(3), 268-275.

Lf, L. (1993). GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*, 260, 1130-1132.

Lindahl, M., Saarma, M., & Lindholm, P. (2017). Unconventional neurotrophic factors CDNF and MANF: structure, physiological functions and therapeutic potential. *Neurobiology of disease*, 97, 90-102.

Liu, P. Z., & Nusslock, R. (2018). Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Frontiers in neuroscience*, 12, 52.

Liu, X., Li, P., Ma, X., Zhang, J., Sun, X., Luo, X., & Zhang, Y. (2022). Association between plasma levels of BDNF and GDNF and the diagnosis, treatment response in first-episode MDD. *J Affect Disord*, 315, 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.041>

Logrip, M. L., Barak, S., Warnault, V., & Ron, D. (2015). Corticostriatal BDNF and alcohol addiction. *Brain Res*, 1628(Pt A), 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.03.025>

- Logrip, M. L., Janak, P. H., & Ron, D. (2009). Escalating ethanol intake is associated with altered corticostriatal BDNF expression. *Journal of neurochemistry*, 109(5), 1459-1468.
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging*, 26(1), 115-123.
- Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Neurotrophic factors*, 223-250.
- Mahedy, L., Field, M., Gage, S., Hammerton, G., Heron, J., Hickman, M., & Munafò, M. R. (2018). Alcohol use in adolescence and later working memory: findings from a large population-based birth cohort. *Alcohol and Alcoholism*, 53(3), 251-258.
- Maier, H. B., Neyazi, M., Neyazi, A., Hillemacher, T., Pathak, H., Rhein, M., Bleich, S., Goltseker, K., Sadot-Sogrin, Y., Even-Chen, O., Frieling, H., & Barak, S. (2020). Alcohol consumption alters Gdnf promoter methylation and expression in rats. *Journal of Psychiatric Research*, 121, 1-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.020>
- Maillard, A., Poussier, H., Boudehent, C., Lannuzel, C., Vicente, A., Vabret, F., Cabe, N., & Pitel, A. L. (2020). Short-term neuropsychological recovery in alcohol use disorder: A retrospective clinical study. *Addict Behav*, 105, 106350. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106350>
- Malek-Ahmadi, M., Powell, J. J., Belden, C. M., O'Connor, K., Evans, L., Coon, D. W., & Nieri, W. (2015). Age- and education-adjusted normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older adults age 70-99. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 22(6), 755-761. <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041449>
- Malewska-Kasprzak, M., Permoda-Pachuta, A., Skibińska, M., Malinowska-Kubiak, M., Rybakowski, F., & Dmitrzak-Węglarz, M. (2025). Investigation of serum BDNF levels in alcohol withdrawal syndrome with and without other medical comorbidities. *Alcohol*, 122, 1-9.
- Malewska-Kasprzak, M., Skibińska, M., & Dmitrzak-Węglarz, M. (2024). Alterations in Neurotrophins in Alcohol-Addicted Patients during Alcohol Withdrawal. *Brain Sciences*, 14(6), 583. <https://www.mdpi.com/2076-3425/14/6/583>
- Malewska-Kasprzak, M., Skibińska, M., & Dmitrzak-Węglarz, M. (2024). Alterations in Neurotrophins in Alcohol-Addicted Patients during Alcohol Withdrawal. *Brain Sci*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/brainsci14060583>
- Mangot-Sala, L., Smidt, N., & Liefbroer, A. C. (2022). Disentangling the association between alcohol consumption and employment status: causation, selection or confounding? *European journal of public health*, 32(6), 926-932.

- Manthey, J., Shield, K. D., Rylett, M., Hasan, O. S., Probst, C., & Rehm, J. (2019). Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *The lancet*, 393(10190), 2493-2502.
- Marchetti, L., Bonsignore, F., Gobbo, F., Amodeo, R., Calvello, M., Jacob, A., Signore, G., Schirripa Spagnolo, C., Porciani, D., & Mainardi, M. (2019). Fast-diffusing p75NTR monomers support apoptosis and growth cone collapse by neurotrophin ligands. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(43), 21563-21572.
- Marjonen, H., Sierra, A., Nyman, A., Rogojin, V., Gröhn, O., Linden, A.-M., Hautaniemi, S., & Kaminen-Ahola, N. (2015). Early maternal alcohol consumption alters hippocampal DNA methylation, gene expression and volume in a mouse model. *PloS one*, 10(5), e0124931.
- Martín-González, C., Espelosín-Ortega, E., Abreu-González, P., Fernández-Rodríguez, C., Vera-Delgado, V. E., González-Navarrete, L., García-Rodríguez, A., Riera, A. M., & González-Reimers, E. (2022). Klotho Levels and Their Relationship with Inflammation and Survival among Alcoholic Patients. *Biomolecules*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/biom12081151>
- Matsumura, Y., Aizawa, H., Shiraki-Iida, T., Nagai, R., Kuro-o, M., & Nabeshima, Y.-i. (1998). Identification of the humanklothogene and its two transcripts encoding membrane and secreted klothoprotein. *Biochemical and biophysical research communications*, 242(3), 626-630.
- Mayfield, R. D., Harris, R. A., & Schuckit, M. A. (2008). Genetic factors influencing alcohol dependence. *Br J Pharmacol*, 154(2), 275-287. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.88>
- McCutcheon, V. V., Kramer, J. R., Edenberg, H. J., Nurnberger, J. I., Kuperman, S., Schuckit, M. A., Heath, A. C., & Bucholz, K. K. (2014). Social contexts of remission from DSM-5 alcohol use disorder in a high-risk sample. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(7), 2015-2023.
- McHugh, R. K., Fitzmaurice, G. M., Griffin, M. L., Anton, R. F., & Weiss, R. D. (2016). Association between a brief alcohol craving measure and drinking in the following week. *Addiction*, 111(6), 1004-1010.
- McKay, J. R., Franklin, T. R., Patapis, N., & Lynch, K. G. (2006). Conceptual, methodological, and analytical issues in the study of relapse. *Clinical Psychology Review*, 26(2), 109-127.
- McKay, J. R., & Hiller-Sturmhöfel, S. (2011). Treating alcoholism as a chronic disease: approaches to long-term continuing care. *Alcohol Research & Health*, 33(4), 356.
- Miller, W. R. (1996). What is a relapse? Fifty ways to leave the wagon. *Addiction*, 91(12s1), 15-28.

Miller, W. R., & Rollnick, S. (1993). [BOOK REVIEW] Motivational interviewing, preparing people to change addictive behavior. *Journal of studies on alcohol*, 54, 507-507.

Mira, R. G., Lira, M., Tapia-Rojas, C., Rebolledo, D. L., Quintanilla, R. A., & Cerpa, W. (2019). Effect of Alcohol on Hippocampal-Dependent Plasticity and Behavior: Role of Glutamatergic Synaptic Transmission. *Front Behav Neurosci*, 13, 288. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00288>

Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 472800.

Mizoguchi, Y., Yao, H., Imamura, Y., Hashimoto, M., & Monji, A. (2020). Lower brain-derived neurotrophic factor levels are associated with age-related memory impairment in community-dwelling older adults: the Sefuri study. *Scientific Reports*, 10(1), 16442. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73576-1>

Mo, M., Fu, X.-y., Zhang, X.-l., Zhang, S.-c., Zhang, H.-q., Wu, L., Li, J.-l., & Zhou, L. (2021). Association of plasma pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF)/mature brain-derived neurotrophic factor (mBDNF) levels with BDNF gene Val66Met polymorphism in alcohol dependence. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 27, e930421-930421.

Moonat, S., & Pandey, S. C. (2012). Stress, epigenetics, and alcoholism. *Alcohol Res*, 34(4), 495-505.

Mota, N., Parada, M., Crego, A., Doallo, S., Caamano-Isorna, F., Holguín, S. R., Cadaveira, F., & Corral, M. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: a longitudinal study. *Drug and alcohol dependence*, 133(1), 108-114.

Mufson, E. J., Counts, S. E., Ginsberg, S. D., Mahady, L., Perez, S. E., Massa, S. M., Longo, F. M., & Ikonovic, M. D. (2019). Nerve Growth Factor Pathobiology During the Progression of Alzheimer's Disease [Review]. *Frontiers in neuroscience*, Volume 13 - 2019. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00533>

Murawska-Ciałowicz, E., Wiatr, M., Ciałowicz, M., Gomes de Assis, G., Borowicz, W., Rocha-Rodrigues, S., Paprocka-Borowicz, M., & Marques, A. (2021). BDNF impact on biological markers of depression—role of physical exercise and training. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), 7553.

Murphy, K. E., & Park, J. J. (2017). Can co-activation of Nrf2 and neurotrophic signaling pathway slow Alzheimer's disease? *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1168.

- Müller, P., Duderstadt, Y., Lessmann, V., & Müller, N. G. (2020). Lactate and BDNF: key mediators of exercise induced neuroplasticity? *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1136.
- Nace, E. P., Davis, C. W., & Gaspari, J. P. (1991). Axis II comorbidity in substance abusers. *The American journal of psychiatry*, 148(1), 118-120.
- Nakanishi, K., Nishida, M., Harada, M., Ohama, T., Kawada, N., Murakami, M., Moriyama, T., & Yamauchi-Takahara, K. (2015). Klotho-related molecules upregulated by smoking habit in apparently healthy men: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 5(1), 14230.
- Nalpas, B., Boulze-Launay, I., & Group, I. A. (2018). Maintenance of abstinence in self-help groups. *Alcohol and Alcoholism*, 53(1), 89-94.
- Nascimento, C. M., Pereira, J. R., Pires de Andrade, L., Garuffi, M., Ayan, C., Kerr, D. S., Talib, L. L., Cominetti, M. R., & Stella, F. (2015). Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *J Alzheimers Dis*, 43(1), 81-91. <https://doi.org/10.3233/jad-140576>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Nilsson, J., Ekblom, M., Moberg, M., & Lövdén, M. (2023). The role of acute changes in mBDNF, cortisol and pro-BDNF in predicting cognitive performance in old age. *Scientific Reports*, 13(1), 9418. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35847-5>
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A triadic neurocognitive approach to addiction for clinical interventions. *Frontiers in psychiatry*, 4, 179.
- Numakawa, T., & Kajihara, R. (2023). Involvement of brain-derived neurotrophic factor signaling in the pathogenesis of stress-related brain diseases [Review]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, Volume 16 - 2023. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1247422>
- Ortmann, S. D., & Hellenbrand, D. J. (2018). Glial cell line-derived neurotrophic factor as a treatment after spinal cord injury. *Neural regeneration research*, 13(10), 1733-1734.
- Ölçeği, D. (1998). değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9, 114-117.
- Öncü, F., Ögel, K., & Çakmak, D. (2001). Alcohol and culture-1: Historical process and meyhanecilik culture. *Journal of Dependence*, 2(3), 133-138.
- Öztürk, M., & Sağlığı, U. A. R. (2015). Bozuklukları.(13. Baskı). *Ankara: Tuna Matbaacılık*.

Öztürk, M. O., & Uluşahin, A. (2014). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Nobel Tıp Kitabevleri.

Palanci, Y. (2004). Diyarbakır il merkezindeki ilköğretim 6., 7., 8. sınıfları ile lise öğrencilerinde sigara-alkol-uyuşturucu kullanımı ve etkileyen faktörler. *Yayınlanmamış doktora tezi. Dicle Üniversitesi. Diyarbakır*.

Palasz, E., Wilkaniec, A., Stanaszek, L., Andrzejewska, A., & Adamczyk, A. (2023). Glia-Neurotrophic Factor Relationships: Possible Role in Pathobiology of Neuroinflammation-Related Brain Disorders. *Int J Mol Sci*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/ijms24076321>

Park, H., & Poo, M.-m. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(1), 7-23.

Park, S. H., & Kim, D. J. (2020). Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies. *Clin Mol Hepatol*, 26(4), 652-661. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0160>

Park, Y.-M., & Lee, B.-H. (2018). Alterations in serum BDNF and GDNF levels after 12 weeks of antidepressant treatment in female outpatients with major depressive disorder. *Psychiatry investigation*, 15(8), 818.

Peake, J. M., Roberts, L. A., Figueiredo, V. C., Egner, I., Krog, S., Aas, S. N., Suzuki, K., Markworth, J. F., Coombes, J. S., Cameron-Smith, D., & Raastad, T. (2017). The effects of cold water immersion and active recovery on inflammation and cell stress responses in human skeletal muscle after resistance exercise. *J Physiol*, 595(3), 695-711. <https://doi.org/10.1113/jp272881>

Pentz, R., Iulita, M. F., Ducatzenzeiler, A., Bennett, D. A., & Cuello, A. C. (2021). The human brain NGF metabolic pathway is impaired in the pre-clinical and clinical continuum of Alzheimers disease. *Mol Psychiatry*, 26(10), 6023-6037. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0797-2>

Petrova, P. S., Raibekas, A., Pevsner, J., Vigo, N., Anafi, M., Moore, M. K., Peaire, A. E., Shridhar, V., Smith, D. I., & Kelly, J. (2003). MANF: a new mesencephalic, astrocyte-derived neurotrophic factor with selectivity for dopaminergic neurons. *Journal of Molecular Neuroscience*, 20(2), 173-187.

Pluchino, N., Russo, M., Santoro, A. N., Litta, P., Cela, V., & Genazzani, A. R. (2013). Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience*, 239, 271-279. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.025>

Popova, N., Ilchibaeva, T., & Naumenko, V. (2017). Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry (Moscow)*, 82(3), 308-317.

Porcari, C., Cattaneo, S., Crippa, L., Simonato, M., & Bettegazzi, B. (2025). Exploring the diversity of biological processes regulated by glial cell line-derived

neurotrophic factor, a pleiotropic molecule with therapeutic potential [Review]. *Frontiers in Physiology*, Volume 16 - 2025. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1618330>

Powell, A., Sumnall, H., Smith, J., Kuiper, R., & Montgomery, C. (2024). Recovery of neuropsychological function following abstinence from alcohol in adults diagnosed with an alcohol use disorder: Systematic review of longitudinal studies. *PloS one*, 19(1), e0296043.

Prud'homme, G. J., Kurt, M., & Wang, Q. (2022). Pathobiology of the klotho antiaging protein and therapeutic considerations. *Frontiers in Aging*, 3, 931331.

Pugh, E. A., Kemp, E. C., van Dyck, C. H., Mecca, A. P., Sharp, E. S., & Initiative, A. s. D. N. (2018). Effects of normative adjustments to the Montreal Cognitive Assessment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(12), 1258-1267.

Quintero-Platt, G., González-Reimers, E., Rodríguez-Gaspar, M., Martín-González, C., Pérez-Hernández, O., Romero-Acevedo, L., Espelosín-Ortega, E., Vega-Prieto, M. J., & Santolaria-Fernández, F. (2017). Alpha Klotho and Fibroblast Growth Factor-23 Among Alcoholics. *Alcohol Alcohol*, 52(5), 542-549. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx041>

Quintero-Platt, G., González-Reimers, E., Rodríguez-Gaspar, M., Martín-González, C., Pérez-Hernández, O., Romero-Acevedo, L., Espelosín-Ortega, E., Vega-Prieto, M. J. d. I., & Santolaria-Fernández, F. (2017). Alpha Klotho and fibroblast growth factor-23 among alcoholics. *Alcohol and Alcoholism*, 52(5), 542-549.

Rachdaoui, N., & Sarkar, D. K. (2017). Pathophysiology of the effects of alcohol abuse on the endocrine system. *Alcohol research: current reviews*, 38(2), 255.

Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., Secher, N. H., Pedersen, B. K., & Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental physiology*, 94(10), 1062-1069.

Ray, L. A., Meredith, L. R., Kiluk, B. D., Walthers, J., Carroll, K. M., & Magill, M. (2020). Combined pharmacotherapy and cognitive behavioral therapy for adults with alcohol or substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(6), e208279-e208279.

Rehm, J., Anderson, P., Barry, J., Dimitrov, P., Elekes, Z., Feijão, F., Frick, U., Gual, A., Gmel, J., Gerrit, & Kraus, L. (2014). Prevalence of and potential influencing factors for alcohol dependence in Europe. *European addiction research*, 21(1), 6-18.

Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Bukstein, O., Eyler, A. E., Hilty, D. M., Horvitz-Lennon, M., Mahoney, J., Pasic, J., Weaver, M., & Wills, C. D. (2018). The American Psychiatric Association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. *American Journal of Psychiatry*, 175(1), 86-90.

- Revilla, S., Ursulet, S., Álvarez-López, M. J., Castro-Freire, M., Perpiñá, U., García-Mesa, Y., Bortolozzi, A., Giménez-Llort, L., Kaliman, P., Cristòfol, R., Sarkis, C., & Sanfeliu, C. (2014). Lenti-GDNF gene therapy protects against Alzheimer's disease-like neuropathology in 3xTg-AD mice and MC65 cells. *CNS Neurosci Ther*, 20(11), 961-972. <https://doi.org/10.1111/cns.12312>
- Roberto, M., Nelson, T. E., Ur, C. L., & Gruol, D. L. (2002). Long-Term Potentiation in the Rat Hippocampus Is Reversibly Depressed by Chronic Intermittent Ethanol Exposure. *Journal of Neurophysiology*, 87(5), 2385-2397. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.5.2385>
- Rocha, S. M., Cristovão, A. C., Campos, F. L., Fonseca, C. P., & Baltazar, G. (2012). Astrocyte-derived GDNF is a potent inhibitor of microglial activation. *Neurobiology of disease*, 47(3), 407-415.
- Romero Garavito, A., Díaz Martínez, V., Juárez Cortés, E., Negrete Díaz, J. V., & Montilla Rodríguez, L. M. (2025). Impact of physical exercise on the regulation of brain-derived neurotrophic factor in people with neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neurology*, 15, 1505879.
- Roos, C. R., Kirouac, M., Pearson, M. R., Fink, B. C., & Witkiewitz, K. (2015). Examining temptation to drink from an existential perspective: Associations among temptation, purpose in life, and drinking outcomes. *Psychology of Addictive Behaviors*, 29(3), 716.
- Rose-John, S. (2018). Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(2), a028415.
- Rosenström, T., Torvik, F. A., Ystrom, E., Czajkowski, N. O., Gillespie, N. A., Aggen, S. H., Krueger, R. F., Kendler, K. S., & Reichborn-Kjennerud, T. (2018). Prediction of alcohol use disorder using personality disorder traits: a twin study. *Addiction*, 113(1), 15-24. <https://doi.org/10.1111/add.13951>
- Rupp, C. I., Junker, D., Kemmler, G., Mangweth-Matzek, B., & Derntl, B. (2021). Do Social Cognition Deficits Recover with Abstinence in Alcohol-Dependent Patients? *Alcohol Clin Exp Res*, 45(2), 470-479. <https://doi.org/10.1111/acer.14537>
- Rush, R. A., Chie, E., Liu, D., Tafreshi, A., Zettler, C., & Zhou, X. F. (1997). Neurotrophic factors are required by mature sympathetic neurons for survival, transmission and connectivity. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 24(8), 549-555.
- Saavedra, A., Baltazar, G., & Duarte, E. P. (2008). Driving GDNF expression: the green and the red traffic lights. *Progress in neurobiology*, 86(3), 186-215.
- Sachdeva, A., Chandra, M., Choudhary, M., Dayal, P., & Anand, K. S. (2016). Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. *Int J High Risk Behav Addict*, 5(3), e27976. <https://doi.org/10.5812/ijhrba.27976>

Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2000). *Comprehensive textbook of psychiatry* (Vol. 1). lippincott Williams & wilkins Philadelphia.

Salthouse, T. A., & Siedlecki, K. L. (2005). Reliability and validity of the divided attention Questionnaire Abstract. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 12(1), 89-98.

Sánchez, E., Fuentes, C. S. C., Benjet, C., & Medina-Mora, M. E. (2020). Impaired control in heavy drinking and its association with alcohol craving and alcohol use disorder severity. *Salud mental*, 43(4), 151-157.

Satre, D. D., Chi, F. W., Mertens, J. R., & Weisner, C. M. (2012). Effects of age and life transitions on alcohol and drug treatment outcome over nine years. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 73(3), 459-468.

Saunders, J. B., Degenhardt, L., Reed, G. M., & Poznyak, V. (2019). Alcohol Use Disorders in ICD-11: Past, Present, and Future. *Alcohol Clin Exp Res*, 43(8), 1617-1631. <https://doi.org/10.1111/acer.14128>

Schellekens, A., De Jong, C., Buitelaar, J., & Verkes, R. (2015). Co-morbid anxiety disorders predict early relapse after inpatient alcohol treatment. *European Psychiatry*, 30(1), 128-136.

Schumann, G., Liu, C., O'Reilly, P., Gao, H., Song, P., Xu, B., Ruggeri, B., Amin, N., Jia, T., Preis, S., Segura Lepe, M., Akira, S., Barbieri, C., Baumeister, S., Cauchi, S., Clarke, T. K., Enroth, S., Fischer, K., Hällfors, J., Harris, S. E., Hieber, S., Hofer, E., Hottenga, J. J., Johansson, Å., Joshi, P. K., Kaartinen, N., Laitinen, J., Lemaitre, R., Loukola, A., Luan, J., Lyytikäinen, L. P., Mangino, M., Manichaikul, A., Mbarek, H., Milaneschi, Y., Moayyeri, A., Mukamal, K., Nelson, C., Nettleton, J., Partinen, E., Rawal, R., Robino, A., Rose, L., Sala, C., Satoh, T., Schmidt, R., Schraut, K., Scott, R., Smith, A. V., Starr, J. M., Teumer, A., Trompet, S., Uitterlinden, A. G., Venturini, C., Vergnaud, A. C., Verweij, N., Vitart, V., Vuckovic, D., Wedenoja, J., Yengo, L., Yu, B., Zhang, W., Zhao, J. H., Boomsma, D. I., Chambers, J., Chasman, D. I., Daniela, T., de Geus, E., Deary, I., Eriksson, J. G., Esko, T., Eulenburg, V., Franco, O. H., Froguel, P., Gieger, C., Grabe, H. J., Gudnason, V., Gyllenstein, U., Harris, T. B., Hartikainen, A. L., Heath, A. C., Hocking, L., Hofman, A., Huth, C., Jarvelin, M. R., Jukema, J. W., Kaprio, J., Kooner, J. S., Kutalik, Z., Lahti, J., Langenberg, C., Lehtimäki, T., Liu, Y., Madden, P. A., Martin, N., Morrison, A., Penninx, B., Pirastu, N., Psaty, B., Raitakari, O., Ridker, P., Rose, R., Rotter, J. I., Samani, N. J., Schmidt, H., Spector, T. D., Stott, D., Strachan, D., Tzoulaki, I., van der Harst, P., van Duijn, C. M., Marques-Vidal, P., Vollenweider, P., Wareham, N. J., Whitfield, J. B., Wilson, J., Wolffenbuttel, B., Bakalkin, G., Evangelou, E., Liu, Y., Rice, K. M., Desrivieres, S., Kliewer, S. A., Mangelsdorf, D. J., Müller, C. P., Levy, D., & Elliott, P. (2016). KLB is associated with alcohol drinking, and its gene product β -Klotho is necessary for FGF21 regulation of alcohol preference. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(50), 14372-14377. <https://doi.org/10.1073/pnas.1611243113>

Scola, G., & Andreatza, A. C. (2015). The role of neurotrophins in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 56, 122-128.

Shafiee, A., Jafarabady, K., Mohammadi, I., & Rajai, S. (2024). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in panic disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*, 14(1), e3349.

Shafiee, A., Jafarabady, K., Rafiei, M. A., Beiky, M., Seighali, N., Golpayegani, G., Jalali, M., Soltani Abhari, F., Arabzadeh Bahri, R., Safari, O., Bakhtiyari, M., & Alirezaei, A. (2023). Effect of alcohol on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 13(1), 17554. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44798-w>

Shafiee, A., Jafarabady, K., Rafiei, M. A., Beiky, M., Seighali, N., Golpayegani, G., Jalali, M., Soltani Abhari, F., Arabzadeh Bahri, R., Safari, O., Bakhtiyari, M., & Alirezaei, A. (2023). Effect of alcohol on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 13(1), 17554. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44798-w>

Shimizu, F., Sano, Y., Saito, K., Abe, M.-a., Maeda, T., Haruki, H., & Kanda, T. (2012). Pericyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor increase the expression of claudin-5 in the blood–brain barrier and the blood-nerve barrier. *Neurochemical research*, 37(2), 401-409.

Silva-Peña, D., García-Marchena, N., Alén, F., Araos, P., Rivera, P., Vargas, A., García-Fernández, M. I., Martín-Velasco, A. I., Villanúa, M. Á., Castilla-Ortega, E., Santín, L., Pavón, F. J., Serrano, A., Rubio, G., Rodríguez de Fonseca, F., & Suárez, J. (2019). Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats. *Addiction Biology*, 24(5), 1019-1033. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/adb.12668>

Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Annals of the new York Academy of Sciences*, 1141(1), 105-130.

Skaper, S. D. (2017). Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons. *Immunology*, 151(1), 1-15.

Skinner, H. A., & Sheu, W.-J. (1982). Reliability of alcohol use indices. The Lifetime Drinking History and the MAST. *Journal of studies on alcohol*, 43(11), 1157-1170.

Skinner, M. D., Lahmek, P., Pham, H., & Aubin, H.-J. (2014). Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PloS one*, 9(2), e87366.

Slade, T., Mewton, L., O'Dean, S., Tibbetts, J., Clay, P., Isik, A., Johnson, P., McCraw, S., Upton, E., Kypri, K., Butterworth, P., McBride, N., & Swift, W. (2021). DSM-5 and ICD-11 alcohol use disorder criteria in young adult regular drinkers: Lifetime prevalence and age of onset. *Drug Alcohol Depend*, 229(Pt B), 109184. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109184>

Sobell, L. C., Sobell, M. B., Leo, G. I., & Cancilla, A. (1988). Reliability of a timeline method: assessing normal drinkers' reports of recent drinking and a comparative evaluation across several populations. *British journal of addiction*, 83(4), 393-402.

- Solak, I., Guney, I., Kurku, H., Gederet, Y. T., & Eryilmaz, M. A. (2023). Changes in and the relationships between alpha-klotho, oxidative stress, and systemic inflammation in cigarette smokers. *Niger J Clin Pract*, 26(10), 1547-1551. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_242_23
- Soravia, L. M., Moggi, F., & de Quervain, D. J. F. (2021). Effects of cortisol administration on craving during in vivo exposure in patients with alcohol use disorder. *Translational Psychiatry*, 11(1), 6. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01180-y>
- Soyka, M., & Mueller, C. A. (2017). Pharmacotherapy of alcoholism—an update on approved and off-label medications. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 18(12), 1187-1199.
- Spanagel, R. (2009). Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior. *Physiological reviews*, 89(2), 649-705.
- Spindler, C., Trautmann, S., Alexander, N., Bröning, S., Bartscher, S., Stuppe, M., & Muehlhan, M. (2021). Meta-analysis of grey matter changes and their behavioral characterization in patients with alcohol use disorder. *Sci Rep*, 11(1), 5238. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84804-7>
- Stampfer, M. J., Kang, J. H., Chen, J., Cherry, R., & Grodstein, F. (2005). Effects of Moderate Alcohol Consumption on Cognitive Function in Women. *New England Journal of Medicine*, 352(3), 245-253. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa041152>
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2023). Alcohol use disorder: Neuroimaging evidence for accelerated aging of brain morphology and hypothesized contribution to age-related dementia. *Alcohol*, 107, 44-55. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2022.06.002>
- Sullivan, J. T. (1989). Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict.*, 84, 135.
- Sun, X.-L., Chen, B.-Y., Duan, L., Xia, Y., Luo, Z.-J., Wang, J.-J., Rao, Z.-R., & Chen, L.-W. (2014). The proform of glia cell line-derived neurotrophic factor: a potentially biologically active protein. *Molecular neurobiology*, 49(1), 234-250.
- Sundström, C., Blankers, M., & Khadjesari, Z. (2017). Computer-based interventions for problematic alcohol use: a review of systematic reviews. *International journal of behavioral medicine*, 24(5), 646-658.
- Taffe, M. A., Kotzebue, R. W., Crean, R. D., Crawford, E. F., Edwards, S., & Mandyam, C. D. (2010). Long-lasting reduction in hippocampal neurogenesis by alcohol consumption in adolescent nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(24), 11104-11109. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.0912810107>

- Taha, M. A., Al-Maqati, T. N., Alnaam, Y. A., Alharbi, S. S., Khaneen, R., Almutairi, H., & Al-Harbi, M. (2022). The Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein Level and Body Mass Index. *Medicina (Kaunas)*, 59(1). <https://doi.org/10.3390/medicina59010099>
- Tapocik, J. D., Barbier, E., Flanigan, M., Solomon, M., Pincus, A., Pilling, A., Sun, H., Schank, J. R., King, C., & Heilig, M. (2014). microRNA-206 in Rat Medial Prefrontal Cortex Regulates BDNF Expression and Alcohol Drinking. *The Journal of Neuroscience*, 34(13), 4581-4588. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0445-14.2014>
- Tarassova, O., Ekblom, M. M., Moberg, M., Lövdén, M., & Nilsson, J. (2020). Peripheral BDNF Response to Physical and Cognitive Exercise and Its Association With Cardiorespiratory Fitness in Healthy Older Adults [Original Research]. *Frontiers in Physiology, Volume 11 - 2020*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01080>
- Terry, A. V., Kutiyawalla, A., & Pillai, A. (2011). Age-dependent alterations in nerve growth factor (NGF)-related proteins, sortilin, and learning and memory in rats. *Physiology & Behavior*, 102(2), 149-157. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.11.005>
- Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270(5236), 593-598.
- Tiveron, C., Fasulo, L., Capsoni, S., Malerba, F., Marinelli, S., Paoletti, F., Piccinin, S., Scardigli, R., Amato, G., Brandi, R., Capelli, P., D'Aguanno, S., Florenzano, F., La Regina, F., Lecci, A., Manca, A., Meli, G., Pistillo, L., Berretta, N., Nisticò, R., Pavone, F., & Cattaneo, A. (2013). ProNGF\NGF imbalance triggers learning and memory deficits, neurodegeneration and spontaneous epileptic-like discharges in transgenic mice. *Cell Death & Differentiation*, 20(8), 1017-1030. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.22>
- Trocchio, S., Chassler, D., Storbjörk, J., Delucchi, K., Witbrodt, J., & Lundgren, L. (2013). The association between self-reported mental health status and alcohol and drug abstinence 5 years post-assessment for an addiction disorder in US and Swedish samples. *Journal of addictive diseases*, 32(2), 180-193.
- Tuithof, M., ten Have, M., van den Brink, W., Vollebergh, W., & de Graaf, R. (2014). Alcohol consumption and symptoms as predictors for relapse of DSM-5 alcohol use disorder. *Drug and alcohol dependence*, 140, 85-91.
- Turkmen, B. A., Yazici, E., Erdogan, D. G., Suda, M. A., & Yazici, A. B. (2021). BDNF, GDNF, NGF and Klotho levels and neurocognitive functions in acute term of schizophrenia. *Bmc Psychiatry*, 21(1), 562.
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2023). *Türkiye Sağlık Araştırması, 2022*. T. İ. Kurumu. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>
- Üstün, E. S. A. (2024). Alkol Kullanım Bozukluklarının Genetiği. *Turkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics*, 17(4), 13-19.

Vannicelli, M. (1987). Psychological Theories of Drinking and Alcoholism. *Journal of studies on alcohol*, 48(4), 394-394.

Verde, Z., González-Moro, J. M. R., Chicharro, L. M., Reinoso-Barbero, L., Bandrés, F., Gómez-Gallego, F., & Santiago, C. (2017). A Paradox: α -Klotho levels and smoking intensity. *Lung*, 195(1), 53-57.

Verhulst, B., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2015). The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological medicine*, 45(5), 1061-1072.

Verhulst, B., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2015). The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med*, 45(5), 1061-1072. <https://doi.org/10.1017/s0033291714002165>

Vetreno, R. P., Lawrimore, C. J., Rowsey, P. J., & Crews, F. T. (2018). Persistent Adult Neuroimmune Activation and Loss of Hippocampal Neurogenesis Following Adolescent Ethanol Exposure: Blockade by Exercise and the Anti-inflammatory Drug Indomethacin [Original Research]. *Frontiers in neuroscience*, Volume 12 - 2018. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00200>

Vilar, M., & Mira, H. (2016). Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles. *Frontiers in neuroscience*, 10, 26.

Virta, J. J., Järvenpää, T., Heikkilä, K., Perola, M., Koskenvuo, M., Räihä, I., Rinne, J. O., & Kaprio, J. (2010). Midlife alcohol consumption and later risk of cognitive impairment: a twin follow-up study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(3), 939-948.

Volpicelli, J. R., Alterman, A. I., Hayashida, M., & O'Brien, C. P. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of general psychiatry*, 49(11), 876-880.

Wang, F., Wu, H., Hu, A., Dong, L., Lin, X., Li, M., Wang, Y., Li, W., Chang, L., Chang, Y., Liu, H., Shi, Y., & Li, N. (2022). Ultrasound combined with glial cell line-derived neurotrophic factor-loaded microbubbles for the targeted treatment of drug addiction [Original Research]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Volume 10 - 2022. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.961728>

Wang, Z., Zhang, H., Zheng, G., Wang, Z., & Shi, L. (2024). Gender-specific association between circulating serum Klotho and metabolic components in adults. *BMC Endocr Disord*, 24(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01737-8>

World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018* (9241565632).

World Health Organization. (2024). *Alcohol*. W. H. Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>

Wu, B., Mao, Z.-F., Rockett, I. R., & Yue, Y. (2008). Socioeconomic status and alcohol use among urban and rural residents in China. *Substance use & misuse*, 43(7), 952-966.

Wu, Y., Lei, S., Li, D., Li, Z., Zhang, Y., & Guo, Y. (2023). Relationship of Klotho with cognition and dementia: Results from the NHANES 2011–2014 and Mendelian randomization study. *Translational Psychiatry*, 13(1), 337. <https://doi.org/1038/s41398-023-02632-x>

Xu, Y., & Sun, Z. (2015). Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. *Endocrine reviews*, 36(2), 174-193.

Yahata, K., Mori, K., Arai, H., Koide, S., Ogawa, Y., Mukoyama, M., Sugawara, A., Ozaki, S., Tanaka, I., & Nabeshima, Y.-i. (2000). Molecular cloning and expression of a novel klotho-related protein. *Journal of molecular medicine*, 78(7), 389-394.

Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Gurnani, P., Nandi, A., Kurosu, H., Miyoshi, M., Ogawa, Y., Castrillon, D. H., Rosenblatt, K. P., & Kuro-o, M. (2005). Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *J Biol Chem*, 280(45), 38029-38034. <https://doi.org/10.1074/jbc.M509039200>

Yang, W., Singla, R., Maheshwari, O., Fontaine, C. J., & Gil-Mohapel, J. (2022). Alcohol Use Disorder: Neurobiology and Therapeutics. *Biomedicines*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051192>

Yaylaoglu, M. B., Titmus, A., Visel, A., Alvarez-Bolado, G., Thaller, C., & Eichele, G. (2005). Comprehensive expression atlas of fibroblast growth factors and their receptors generated by a novel robotic in situ hybridization platform. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 234(2), 371-386.

Yazici, A. B., Guzel, D., Kurt, E. M., Turkmen, B., & Yazici, E. (2022). Klotho, BDNF, NGF, GDNF levels and related factors in withdrawal period in chronic cannabinoid users. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 37(2), 139-148.

Yen, F.-S., Wang, S.-I., Lin, S.-Y., Chao, Y.-H., & Wei, J. C.-C. (2022). The impact of heavy alcohol consumption on cognitive impairment in young old and middle old persons. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03353-3>

Yiğit, Ş., & Khorshid, L. (2006). EGE ÜNİVERSİTESİ FEN FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE ALKOL KULLANIMI VE BAĞIMLILIĞI. *Bağımlılık Dergisi*, 7(1), 24-30.

Yüksel N, R. H. (2001). Yenilenmiş 2. baskı. *Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi*, 256-302.

Zahr, N. M., & Pfefferbaum, A. (2017). Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results in humans and animal models. *Alcohol research: current reviews*, 38(2), 183.

Zarezadeh, M., Mahmoudinezhad, M., Faghfour, A. H., Mohammadzadeh Honarvar, N., Regestein, Q. R., Papatheodorou, S. I., Mekary, R. A., & Willett, W. C. (2024). Alcohol consumption in relation to cognitive dysfunction and dementia: A systematic review and dose-response meta-analysis of comparative longitudinal studies. *Ageing Res Rev*, 100, 102419. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102419>

Zat, V. (1994). *Adabıyla rakı ve çilingir sofrası* (Vol. 1). İletişim.

Zhang, J., & Zhang, A. (2023). Relationships between serum Klotho concentrations and cognitive performance among older chronic kidney disease patients with albuminuria in NHANES 2011-2014 [Original Research]. *Frontiers in Endocrinology*, Volume 14 - 2023. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215977>

Zhang, R., Shen, L., Miles, T., Shen, Y., Cordero, J., Qi, Y., Liang, L., & Li, C. (2020). Association of Low to Moderate Alcohol Drinking With Cognitive Functions From Middle to Older Age Among US Adults. *JAMA Network Open*, 3(6), e207922-e207922. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7922>

7. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.12.2023-E.319663



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-319663 - **191**
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

28.12.2023

Sayın Doç. Dr. Ahmet Bülent YAZICI
Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

İlgi : 12.12.2023 tarihli ve 191 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Alkol Kullanım Bozukluğu Olan Bireylerde Klotho ve Nörotrofik Faktörler ile İlişkili Etmenlerin İncelenmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 22.12.2023 tarih ve 08 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
22.12.2023

Her belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Takip Adresi: <https://belge.tr.gov.tr/belge/57804a0d-b9c3-35105b8a5e310883>

Doküman Kodu: BSC151HUE Pa Kodu: 88972
Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Konuk Kampüsü, Konuk,
Adapazarı/Sakarya
Telefon No: 264 295 4670 Faks No: 264 295 6629
e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ad: www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Hasan Konak
Uzman: Sürekli İyici



EK-2: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFIK ve KLİNİK VERİ FORMU

TARİH:

1. Ad Soyad :
2. Telefon :
3. Doğum Tarihi/Yaşı:
4. Doğum Yeri:
5. Cinsiyet: 1. Erkek 2. Kadın
6. Boy, kilo (VKİ): ... cm / ... kg / VKİ:
7. Eğitim Durumu: 1. Okur yazar değil 2. Okur yazar 3. İlkokul Mezunu 4. Ortaokul Mezunu 5. Lise Mezunu 6. Üniversite Mezunu ve üzeri
8. Meslek: 1. Memur 2. İşçi 3. Esnaf 4. Emekli 5. Öğrenci 6. Diğer
9. Çalışma Durumu: 1. Düzenli çalışma 2. Düzensiz çalışma 3. Çalışmıyor
10. Medeni Hali: 1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış 4. Dul
11. Çocuk: 1. Yok 2. Var...
12. Fiziksel aktivite : 1. Yok 2. Var: ... Haftada... Gün... Süre...
13. Yaşadığı Bölge: 1. Kentsel 2. Kırsal bölge
14. Yaşadığı Kişiler: 1. Aile 2. Arkadaş 3. Yalnız 4. Sosyal Kurum
15. Gelir Düzeyi:
 1. Asgari ücret altı (<11.402 TL)
 2. 1-2 Asgari ücret (11,402 - 22,804 TL)
 3. 2-3 Asgari ücret (22.804-34.206 TL)
 4. 3-4 Asgari ücret (34.206-45.608 TL)
 5. 4 ve üzeri Asgari ücret (>45.608 TL)
16. Göç öyküsü: 1.yok 2. var...
17. İntihar Düşüncesi: 1. yok 2. var... 3. daha önce...
18. İntihar Girişimi: 1. Yok 2. Var ... yöntem... sayı...
19. Adli Öykü: 1. Yok 2. Var ...
20. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü: 1.Yok 2. Var ...
21. Ailede alkol ve madde kullanım öyküsü: 1. Yok 2. Var ...
22. Ailede fiziksel hastalık öyküsü: 1. Yok 2. Var ...
23. Bilinen hastalıklar (varsa tedavi): 1. yok 2. var...
24. Kafein kullanımı: 1.yok 2. var ...
25. Sigara kullanımı: 1. yok 2. var ... başlangıç yaşı... başlangıç şekli... kullanım miktarı...
26. Madde kullanımı: 1. yok 2. var ... kullanılan madde... başlangıç yaşı... başlangıç şekli... kullanım miktarı... kullanma yöntemi... en son kullanım...
- Alkol kullanımı:
27. İlk kullanım yaşı ...
28. Nasıl bir ortamda başladı: 1. Aile 2. Arkadaş 3. Gizlice
29. Alkol kullanmaya başlama nedeni: 1. Stres giderici 2. Keyif verici 3. Merak 4. Diğer
30. Ne sıklıkta kullanırsınız : 1) Haftada 1 den az 2) Haftada 1 defa 3) Haftada 2 ve üzeri 4) Hemen her gün
31. Alkol kullanım miktarı :
32. En son alkol kullanım zamanı: ... saat/gün önce
33. Daha önce tedavi için başvurdu mu: 1. Hayır 2. Evet a. Kaç defa:..... |
34. Daha önce yatarak tedavi gördü mü ? 1. Hayır 2. Evet ... yatış sayısı ...
35. En uzun alkol kullanılmayan dönem:
36. Alkol kullanmaya başladıktan sonra
Toplam temiz kalınan dönem: ay
Toplam hastalık süresi: ay
37. Son 6 aydır kullanılan alkol miktarı ... (Si)
38. Ağırlıklı kullandığı alkol türü:
 1. Rakı 2. Sarap beyaz- kırmızı 3. Votka 4. Cın 5. Viski 6. Kolonya 7. Ev yapımı kit 8. Diğer
39. Tedaviye başvurma motivasyonu: 1. Aile 2. Kendi 3. Zorunlu tedavi
40. HAM-A
41. HDDÖ
42. Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT):
43. Alkol Yoksunluk Ölçeği (CIWA-AR):
44. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA):
45. BDNF düzeyi
46. GDNF düzeyi
47. NGF düzeyi
48. Klotho düzeyi

EK-3: Alkol Yoksunluk Ölçeği

ALKOL YOKSUNLUK ÖLÇEĞİ(CIWA-ar)

	Hasta: _____ Tarih: _____ Saat: _____ Nabız dakika sayısı: _____ Kan basıncı: _____ / _____
Bulantı ve kusma- Bulantınız var mı? Kustunuz mu?'' diye sorun. Gözleyin 0 bulantı ve kusma yok. 1 hafif bulantı var, kusma yok 2 3 4 Ara sıra bulantı 5 6 7 Sürekli bulantı ve sık sık kusma	Taktil rahatsızlıklar- Kaşınma, iğne batması, yana, uyuşma veya cildinizin üstünde veya altında böcek yürüyormuş gibi hissetme 0 yok 1 Hafif kaşınma, iğne batması, yana veya uyuşma 2 Hafif kaşınma, iğne batması, yanma veya uyuşma 3 Orta derecede kaşınma, iğne batması, yanma veya uyuşma 4 Orta şiddette varsanılar 5 Şiddetli varsanılar 6 Çok şiddetli varsanılar 7 Varsanıların sürekli olması
Tremor- Kollar ileri uzatılarak parmaklar gözlenir. 0 Tremor yok 1 Gözle görülmez, fakat parmak uçlarında hissedilebilir 2 3 4 Orta derecede, hastanın kolları ileri uzatıldığında 5 6 7 Şiddetli, kollar ileri uzatılmadığında dahi	İşitsel rahatsızlıklar- Çevrenizdeki sesleri daha fazla fark ediyor musunuz? Bunlar sert mi? Sizi korkutuyorlar mı? Sizi rahatsız eden bir şey duyuyor musunuz? Burada olmayan sesler duyuyor musunuz? Diye sorun. Gözleyin 0 yok 1 Çok hafif sertlikte veya korkutucu 2 Hafif sertlikte veya korkutucu 3 Orta derecede sertlikte veya korkutucu 4 Orta şiddette varsanılar 5 Şiddetli varsanılar 6 Çok şiddetli varsanılar 7 Varsanıların sürekli olması
Terleme Nöbetleri- Gözleyin 0 Görünen bir terleme yok 1 Güçlükle fark edilecek terleme,avuç içlerinin nemli olması 2 3 4 Alında belirgin ter taneciklerinin olması 5 6 7 Terden sırlıslıklam olma	Görsel rahatsızlıklar- Işık çok şiddetli gibi geliyor mu? Renkler değişik görünüyor mu?Sizi rahatsız eden herhangi bir şey görüyor musunuz? Burada olmadığımı bildiğiniz şeyler görüyor musunuz? Diye sorun. Gözleyin. 0 yok 1 Çok hafif duyarlılık 2 Hafif duyarlılık 3 Orta derecede duyarlılık 4 Orta şiddette varsanılar 5 Şiddetli varsanılar 6 Çok şiddetli varsanılar 7 Varsanıların sürekli olması.
Anksiyete- 'Kendinizi sinirli hissediyor musunuz?' diye sorun. Gözleyin 0 Anksiyete yok, rahat 1 Hafif sıkıntı 2 3 4 Orta derece sıkıntılı veya savunmada yani anksiyete anlaşıyor. 5 6 7 Akut panik durumlara benzer	Baş ağrısı ve kafada dolgunluk hissi- "Kafanızda (Başınızda) farklılık hissediyor musunuz?" diye sorun. Baş dönmesini değerlendirmeyin. Şiddeti başka türlü derecelendirin. 0 Yok 1 Çok hafif 2 Hafif 3 Orta 4 Orta şiddetli 5 Şiddetli 6 Çok şiddetli 7 Son derece şiddetli
Ajitasyon- Gözleyin. 0 Normal aktivite 1 Normal aktiviteden biraz fazla 2 3 4 Orta derecede yerinde duramama ve huzursuzluk 5 6 7 Görüşmenin büyük bir bölümünde ileri geri yürüme	Yönetim ve algılamada bulanıklık- "Bugün günlerden ne? Neredesiniz? Ben kimim?" Diye sorun. 0 Yönelimi tam ve toplama yapabiliyor. 1 Toplama yapamıyor veya bugünün tarihinden emin değil. 2 Zamana yönelimi bozuk, bugünün tarihinde iki günden fazla olmayan yanlış yanıt veriyor. 3 Zamana yönetimi bozuk, bugünün tarihinde iki günden fazla yanıt veriyor. 4 Yere ve/veya kişiye yönelimi bozuk
	Toplam puan:

EK-4: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0. Yok
1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)
2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (kışkırtı ile durumuna getirebilir)

Birini İşaretleyin

1. ANKSİYETELİ MIZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleme, irritabilite.	0	1	2	3	4
2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkime tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.	0	1	2	3	4
3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılarından, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.	0	1	2	3	4
4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.	0	1	2	3	4
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.	0	1	2	3	4
6. DEPRESİF MIZAÇ: İlgisi yitimi, hobilere zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.	0	1	2	3	4
7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sızlamalar, dış gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu.	0	1	2	3	4
8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma durumu.	0	1	2	3	4
9. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistolikler.	0	1	2	3	4
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyguları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kızama, gergin yüz, iç çekme veya hızlı solunum, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sızlamaları, dilate pupiller, egzofthalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:
(1,2,3,5,6)

SOMATİK
(4,7,8,9,10,11,12,13)

Değerlendiren Dr:

EK-5: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		*****

EK-6: Michigan Alkolizm Tarama Testi

MICHIGAN ALKOLİZM TARAMA TESTİ (MATT)

PUAN	SORULAR	EVET	HAYIR
	0. Şimdi veya biraz sonra bir kadeh atmak hoşunuza gider mi ?		
(2)	1. Kendinizi normal bir içici olarak hissediyor musunuz ? (Normal kavramı ile diğer insanlar kadar veya onlardan daha az içme veya hiç içki içmeme kastedilmektedir.) (*)		
(2)	2. Akşam içki içtikten sonra sabah uyandığınızda akşamın bir bölümünü hatırlayamadığınız oldu mu ?		
(1)	3. İçki içmeniz konusunda eşinizin, anne-babanızın veya yakınlarınızın endişe ettikleri veya yakındıkları oldu mu ?		
(2)	4. Bir kaç kadeh attıktan sonra mücadele etmeden içki içmeyi durdurabiliyor musunuz ? (*)		
(1)	5. İçki içtiğiniz için hiç suçluluk duydunuz mu ?		
(2)	6. Arkadaşlarınız ve yakınlarınız sizin normal bir içici olduğunuzu düşünüyorlar mı ? (*)		
(2)	7. İstedığınızde içki içmeyi durdurabiliyor musunuz ? (*)		
(5)	8. Adsız Alkoliklerin (AA) bir toplantısına hiç katıldınız mı ?		
(1)	9. İçtiğinizde hiç kavga ettiğiniz oldu mu ?		

EK-6: Michigan Alkolizm Tarama Testi (Devam)

- (2) 10. İçki içmeniz sizinle; eşiniz, anne-babanız veya yakınlarınız arasında _____ sorun oluşturdu mu ? _____
- (2) 11. Eşiniz veya yakınlarınız içmeniz konusunda başkalarından yardım _____ istediler mi ? _____
- (2) 12. İçtiğiniz için arkadaşlarınızı kaybettiğiniz oldu mu ? _____
- (2) 13. İçtiğiniz için işte veya okulda sorunlarla karşılaştığınız oldu mu ? _____
- (2) 14. İçtiğiniz için işinizi kaybettiğiniz oldu mu ? _____
- (2) 15. İçtiğiniz için arka arkaya bir kaç gün sorumluluklarınızı, allenizi _____ veya işinizi ihmal ettiğiniz oldu mu ? _____
- (1) 16. İçki içmeye sıklıkla öğleden önce mi başlarsınız ? _____
- (2) 17. Hiç alkolle bağlantılı bir karaciğer sorununuzun olduğu söylendi mi ? _____
- (2) 18. Aşırı içki içtikten sonra hiç Delirium Tremens veya aşırı titreme _____ tablosuna girdiniz mi, gerçekte olmadığı halde sesler işitip, _____ hayaller gördüğünüz oldu mu ? (**)
- (5) 19. İçmeniz konusunda başkasından yardım istediniz mi ? _____
- (5) 20. İçki nedeniyle hastaneye yattığınız oldu mu ? _____
- (2) 21. Bir psikiyatri kliniğine hiç yattınız mı ? Eğer yattıysanız içki _____ içmenizle yatışta rolü var mıydı ? _____
- (2) 22. Sinirsel sorunlarınızdan dolayı psikiyatri polikliniğine, bir _____ psikolog veya doktora başvurdunuz mu ? Eğer başvurduysanız içki _____ içmenizle bunda rolü var mıydı ? _____
- (2) 23. Aşırı alkollü olarak veya alkollü içeceklerin etkisi altında araba _____ kullandığınız için hiç tutuklandınız mı ? _____
(Evet ise kaç kere ? : ____) (***)
- (2) 24. İçkiliyken diğer davranışlarınızdan dolayı tutuklandığınız veya _____ birkaç saat dahi olsa göz altına alındığınız oldu mu ? _____
(Evet ise kaç kere ? : ____) (***)

(*) Alkol bağımlılarının yanıtı olumsuzdur.

(**) Alkol yoksunluğu deliriumunda 5 puan.

(***) Her tutuklanma için 2 puan.

EK-7: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

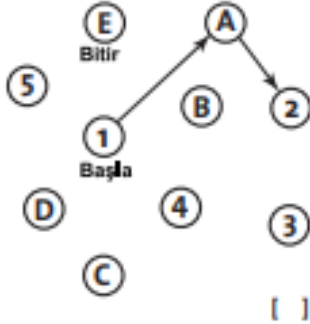
MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER



Küp Kopyalama

SAAT çizme (On biri on geçe)
(3 puan)

Çevresi Rakamlar Kollar
[] [] []

PUAN

___/5

ADLANDIRMA



[]



[]



[]

___/3

BELLEK

Kelime listesini okuyun
ya hastaya tekrar ettirin.
İki deneme yapın.
5 dakika sonra tekrar sorun

1.deneme
2.deneme

BURUN
KADİFE
CAME
PAPATYA
MOR

Puan
yok

DİKKAT

Sayı listesini okuyun (1 sayı / saniye). Hasta sayıları bastıktan sonra doğru saymak.
Hasta sayıları bastıktan sonra doğru saymak.

[] 2 1 8 5 4
[] 7 4 2

___/2

Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin.
İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.

[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB

___/1

100 den başlayarak yediyi çıkarma

[] 93

[] 86

[] 79

[] 72

[] 65

___/3

LİSAN

Tekrar ettirin: Tek bildiğin bugün yardama ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğunu.
Köpekler odadayken kedi hep kanaperenin altında saklanırdı.

[] []

___/2

Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.

[] _____ K 2 11 kelime

___/1

SOYUT DÜŞÜNME

Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.

[] tren - bisiklet

[] saat - cebel

___/2

GEÇİKMELİ HATIRLAMA

Kelimeleri
İPUCU OLMADAN
hatırlama

BURUN

KADİFE

CAME

PAPATYA

MOR

___/5

SEÇMELİ

Kategori ipucu

BURUN

KADİFE

CAME

PAPATYA

MOR

Sadece İPUCUSUZ
hatırlanan kelimeler
için puan verin

___/5

YÖNELİM

[] Gün

[] Ay

[] Yıl

[] Gün adı

[] Yer

[] Şehir

___/6

© Z.Nazreddine MD Version November 7, 2004

www.mocotest.org

Normal 21 / 30

TOPLAM

___/30

Türkçe versiyon 2009. K. Selektör & B. Cangöz

ÖZGEÇMİŞ

