

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

**ALKOLÜN BEYİN YAPISI VE BİLİŞSEL
İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

DR. NEŞE KOÇUK
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

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

ALKOLÜN BEYİN YAPISI VE BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİLERİ

DR. NEŞE KOÇUK

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. YILDIZ AKVARDAR

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

İZMİR 2010

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Şube
Müdürlüğü tarafından 03.KBSAĞ.074.2005/1 sayı ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Yıldız Akvardar’a teşekkür ederim.

Hem merak etmeyi ve bilimsel düşünmeyi, hem de anlayış ve hoşgörü göstermeyi bana öğreten hocalarım Prof. Dr. Zeliha Tunca, Prof. Dr. Tunç Alkın, Prof. Dr. Can Cimilli, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem, Prof. Dr. Beyazıt Yemez, Doç. Dr. Berna Akdede, Doç. Dr. Elif Onur ve Uzman Dr. Halis Ulaş’a teşekkür ederim.

Çalışmanın MR bölümündeki katkı ve emeklerinden dolayı Radyoloji Anabilim Dalı’ndan Prof. Dr. Emel Ada’ya teşekkür ederim.

Nörobilişsel testlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Psk. Burçin Akgün’e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında dostluklarını ve yardımlarını benden esirgemeyen Dr. Mehmet Bayın, Dr. Özgür Atlı, Dr. Seda Mertol, Dr. Ahmet Aktener, Dr. Ceyhun Can ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimime katkılarından dolayı Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı ve Nöroloji Anabilim Dalları’ndaki tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve klinik çalışanı arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimime katkı ve desteklerinden dolayı Psikiyatri Anabilim Dalı’nda görev yapan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez sürecimde beni hiç yalnız bırakmayan, sevgisini ve ilgisini her an yanımda hissettiğim sevgili eşim Soner Koçuk’a, her zor anımda yardıma koşan biricik kardeşim Ekin Cengizçetin’e ve beni bugünlere getiren sevgili anne ve babama teşekkür ederim.

Psikiyatri mesleğini bana sevdiren tüm hastalarım ve yakınlarına teşekkür ederim.

MR beyin görüntülerinin değerlendirilmesindeki yazılım destekleri için Medical Image Mining Laboratories (New York)’e teşekkür ederim.

Dr. Neşe Koçuk

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Tablo listesi.....	vi
Kısaltmalar.....	vii
Özet.....	1
İngilizce özet.....	2
I.GİRİŞ VE AMAÇ	4
II.GENEL BİLGİLER.....	6
II.A.Dünyada Alkol Kullanımı.....	6
II.B.Türkiye’de Alkol Kullanımı.....	6
II.C.Alkol Kullanım Bozuklukları.....	7
II.C.1. Alkol tüketiminin hesaplanması.....	8
II.D.Alkol ve Beyin Yapısına Etkileri.....	9
II.D.1. Alkolle ilişkili beyin hasarının olası düzenekleri.....	9
<i>İnflamasyon aracılı nörodejenerasyon.....</i>	<i>11</i>
<i>Nörogenезin inhibisyonu aracılı nörodejenerasyon.....</i>	<i>12</i>
<i>Glia ve nörodejenerasyon.....</i>	<i>13</i>
<i>Yoksunluk ve beyin rejenerasyonu.....</i>	<i>13</i>
II.D.2. Hafif ve orta düzeyde alkol tüketiminin beyin yapısına etkileri.....	13
II.D.3. Yoğun alkol tüketiminin beyin üzerine etkileri.....	16
<i>Nöropatolojik çalışmalar.....</i>	<i>16</i>
<i>Beyin görüntüleme çalışmaları.....</i>	<i>17</i>
<i>Hipokampüs.....</i>	<i>18</i>
<i>Serebellum.....</i>	<i>19</i>
<i>Diğer beyin görüntüleme yöntemleri.....</i>	<i>19</i>
II.D.4. Yaş ile alkol tüketiminin ilişı.....	20
II.E. Alkol ve Nörobilişsel İşlevler.....	21
II.E.1. Yoksunluk ve bilişsel işlevlerin iyileşmesi.....	23
II.E.2. Bilişsel bozulma ile beyin yapısının ilişkisi.....	24
II.E.3. Bilişsel işlevler ve MRG’yi beraber değerlendiren çalışmalar.....	26
<i>Kesitsel çalışmalar.....</i>	<i>26</i>
<i>İzlem çalışmaları.....</i>	<i>27</i>

III.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
III.A. Araştırmanın Amacı.....	33
III.B. Araştırmanın Tipi.....	33
III.B. Araştırmanın Evreni.....	33
III.C. Değişkenler.....	33
III.D. Değişkenlerin Tanım ve Ölçütleri.....	33
III.D.1. Demografik özellikleri ile ilgili değişkenler.....	33
III.D.2. Alkol ve sigara kullanımına ilişkin değişkenler.....	34
<i>Alkol kullanımı ile ilişkili değişkenler.....</i>	<i>34</i>
<i>Sigara kullanımı ile ilişkili değişkenler.....</i>	<i>35</i>
III.D.3. Ölçekler.....	36
III.D.3.1. Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testi (AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test).....	36
III.D.3.2. Mini Mental Durum Değerlendirme Ölçeği (MMSE - Mini Mental State Examination Test).....	37
III.D.3.3. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A/ Hamilton Anxiety Rating Scale).....	37
III.D.3.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D/Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği).....	38
III.D.4. Nörobilişsel değerlendirme ile ilişkili değişkenler.....	38
III.D.4.1. Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (RAVLT/Rey Auditory-Verbal Learning Test).....	39
III.D.4.2. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWAT-Controlled Oral Word Association Test).....	39
III.D.4.3. Kategorik Akıcılık Testi.....	40
III.D.4.4. Sayı Dizileri Testi (Digit Span Test).....	40
III.D.4.5. Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol Test).....	40
III.D.4.6. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST - Wisconsin Card Sorting Test).....	41
III.D.4.7. İz Sürme Testi (TMT - Trail Making Test).....	41
III.D.4.8. Stroop Testi.....	42
III.D.4.9. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams).....	42
III.D.4.10. Parmak Vurma Testi (Finger Tapping Test).....	43
III.D.4.11. Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test).....	44
III.D.5. Manyetik Rezonans Beyin Görüntüleme (Beyin MRG).....	44
III.E. Olgular.....	45
<i>Çalışmaya alınma koşulları.....</i>	<i>45</i>
III.F. İşlem.....	46
III.G. İstatistiksel Analizler.....	47
III.H. Zaman Çizelgesi.....	48
IV. BULGULAR.....	49
IV.A. Sosyodemografik ve Klinik özellikler.....	49

IV.A.1. Sosyodemografik özellikler.....	49
IV.A.2. Klinik özellikler.....	51
<i>Hastaların klinik özellikleri.....</i>	51
<i>Hastalar ve kontrol grubunun ölçek puanlarının karşılaştırılması.....</i>	52
IV.B. Nörobilişsel Değerlendirme Bulguları.....	54
IV.B.1. Hasta ve kontrol grubunun nörobilişsel performansları.....	54
<i>Hasta (V1) x Kontrol grubu</i>	54
<i>Hasta (V1) X hasta(V2).....</i>	55
<i>Hasta (V2) X kontrol grubu.....</i>	55
IV.B.2. Hasta grubunun nörobilişsel performansı ile klinik ve sosyodemografik verileri arasındaki ilişkiler.....	59
IV.C. Manyetik Rezonans Beyin Görüntüleme Bulguları.....	60
IV.C.1. Hasta ve kontrol grubunun hipokampus hacimleri.....	60
IV.C.2. Hipokampus hacimleri ile demografik, klinik özellikler ve nörobilişsel değerlendirme arasındaki ilişkiler.....	61
IV.C.2.1. Hipokampus hacimleri ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler.....	61
<i>Hasta grubu.....</i>	61
IV.C.2.2. Hasta grubunda hipokampus hacimleri ile nörobilişsel değerlendirme arasındaki ilişkiler.....	62
IV.C.3. Hasta ve kontrol grubunun ventrikül hacimleri.....	62
IV.C.4. Ventrikül hacimleri ile demografik, klinik özellikler ve nörobilişsel değerlendirme arasındaki ilişkiler.....	63
IV.C.4.1. Ventrikül hacimleri ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler	63
IV.C.4.2. Hasta grubunda ventrikül hacimleri ile nörobilişsel değerlendirme arasındaki ilişkiler.....	64
IV.C.5. Nörobilişsel Performanstaki Değişim ile Hipokampus ve Ventrikül Hacimlerindeki Değişim Arasındaki Korelasyonlar.....	64
V. TARTIŞMA.....	65
V.A. Bilişsel İşlevler.....	65
<i>Bellek.....</i>	66
<i>Yürütücü işlevler.....</i>	69
<i>Sözel beceriler/dil becerileri.....</i>	70
<i>Görsel-uzamsal beceriler ve dikkat.....</i>	71
<i>Motor beceriler.....</i>	72
<i>Nörobilişsel işlevlerle demografik ve klinik veriler arasındaki ilişkiler.....</i>	73

V.B. Beyin Görüntüleme Bulguları.....	74
V.B.1. Hipokampus hacimleri.....	74
<i>Hipokampus hacimleri ile demografik ve klinik veriler arasındaki ilişkiler.....</i>	<i>76</i>
V.B.2. Ventrikül hacimleri.....	77
<i>Ventrikül hacimleri ile demografik ve klinik veriler arasındaki ilişkiler.....</i>	<i>78</i>
V.C. Bilişsel İşlevlerle MR Beyin Görüntüleme Bulgularının İlişkisi.....	79
<i>Hipokampal hacimler ile bilişsel işlevler.....</i>	<i>79</i>
<i>Ventrikül hacimleri ile bilişsel işlevler.....</i>	<i>80</i>
V.D. Kısıtlılıklar.....	81
 VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	 83
 VII. KAYNAKLAR.....	 84
 VIII. EKLER.....	 92
<i>Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği.....</i>	<i>92</i>
<i>Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği.....</i>	<i>94</i>
<i>Mini mental durum değerlendirme ölçeği.....</i>	<i>96</i>
<i>Alkol kullanım bozuklukları tanıma testi.....</i>	<i>97</i>
<i>Etik kurul onay formu.....</i>	<i>98</i>

TABLO LİSTESİ

Tablo.1. Nöropsikolojik testler ve MRG yöntemini birlikte kullanan kesitsel çalışmalar.....	30
Tablo 2. Nöropsikolojik testler ve MRG yöntemini birlikte kullanan uzunlamasına çalışmalar.....	31
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun alkol ve sigara kullanım özelliklerinin karşılaştırılması	50
Tablo 5. Hastaların klinik özellikleri.....	53
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun nörobilişsel performanslarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 8. Hasta (H1-H2) ve kontrol grubunun hipokampus hacimlerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 9. Hasta (Vt1-Vt2) ve kontrol grubunun ventrikül hacimlerinin karşılaştırılması.....	63

KISALTMALAR

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test

BDNF: Brain Derived Neurotrophic factor

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

COWAT: Controlled Oral Word Association Test

CREB: cAMP Responding Element Binding Protein

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

GABA: Gama amino bütirik asit

HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale

HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale

KAS: Kategorik akıcılık testi

MCF-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1

MMSE: Mini Mental State Examination

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NAA: N-asetil-aspartat

NF- κ B: Nükleer faktör κ B

NGF: Neutrophyle Growth Factor

NMDA: N-metil-D-aspartat reseptörleri

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure

SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders

TMT: Trail Making Test

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised

VKI: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, alkol alımının kesilmesini takiben ilk hafta içinde, alkol bağımlılarındaki yapısal beyin değişikliklerini ve bilişsel etkilenmeyi sağlıklı gönüllülerin verileriyle karşılaştırarak saptamak ve sekiz haftalık arınıklık sonrası, beyin yapısı ile bilişsel işlevlerdeki bu etkilenmenin nasıl bir değişim gösterdiğini incelemektir. Ayrıca nörobilişsel işlevlerin, hipokampus ve ventrikül hacimleriyle ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Sağ elini kullanan, alkol bağımlılığı tanısı alan on sekiz erkek hastaya, çalışma başlangıcı (yoksunluğun ilk haftası) ve ortalama sekiz haftalık arınıklık sonrası nörobilişsel testler uygulandı. Nörobilişsel değerlendirme ile ± 3 gün içinde olacak şekilde, hipokampus ve ventrikül hacimleri başlangıçta ve sekiz haftalık arınıklık dönemi sonrası, manyetik rezonans beyin görüntüleme yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Yaş ve eğitim süreleri hastalarla eşleştirilmiş, sağ elini kullanan on sekiz erkek sağlıklı gönüllüye nörobilişsel testler ve manyetik rezonans görüntüleme bir kez uygulandı. Bilişsel işlevlerden yürütücü işlevler, sözel/sözel olmayan bellek, sözel akıcılık, işleyen bellek, dikkat, üst ekstremit motor işlevi, görsel-uzamsal beceriler değerlendirildi.

Bulgular: Alkol bağımlılığı tanısı alan hastaların başlangıç değerlendirmesinde hipokampus hacimleri kontrollerden küçük, ventrikül hacimleri büyük bulundu. Yürütücü işlevler, hemen ve gecikmiş sözel/sözel olmayan bellek, sözel akıcılık, görsel uzamsal beceriler, üst ekstremit motor becerilerinde bozulma saptandı. İzlem değerlendirmesinde alkol bağımlılarının hipokampal hacimlerinde anlamlı artış ve ventrikül hacimlerinde anlamlı küçülme bulundu. Yürütücü işlevler, semantik sözel akıcılık ve üst ekstremit motor işlevleri dışında hastaların diğer tüm bilişsel fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı. Nörobilişsel işlevler ile hipokampus veya ventrikül işlevleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bulgular alkol bağımlılığı olan hastalarda, arınıklığın erken evrelerinde, hem beyin yapısında hem de nörobilişsel işlevlerde düzelmeyi göstermektedir. Ancak beynin bazı bölgeleri ve işlevleri arınıklığa karşın iyileşmemektedir. Bu kısmi düzelmenin altında yatan mekanizmaların anlaşılması, alkol bağımlılığında daha etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve beynin rejenerasyon mekanizmalarının anlaşılmasında yardımcı olabilir.

İNGİLİZCE ÖZET

EFFECTS OF ALCOHOL ON NEUROCOGNITIVE FUNCTIONS AND BRAIN

Objective: The aim of this study is to investigate changes of neuropsychological functioning, hippocampal and ventricular volume during early abstinence of alcohol in comparison to healthy controls. To investigate the relationship of neuropsychological assessments with hippocampal and ventricular volumes is also aimed.

Method: Eighteen male right-handed alcohol dependent patients were tested at intake (in the first week of detoxification) and after eight weeks of a abstinence. Hippocampal and ventricular volumes were assessed using magnetic resonance imaging at intake and eight weeks after detoxification within $\pm$ three days of neuropsychological testing. 18 age and education-wise matched, right-handed male healthy controls were conducted neuropsychological tests and magnetic resonance brain imaging once. For neuropsychological functioning executive functions, verbal/non-verbal memory, verbal fluency, working memory, attention, upper limb motor function and visuo-spatial abilities were assessed.

Results: At baseline alcohol dependent patients had smaller hippocampal volumes and larger ventricular volumes than healthy controls. They had also impairments in executive functions, immediate and delayed verbal/non-verbal memory, verbal fluency, visuo-spatial functions, upper limb motor function and attention. At follow up there was a significant increase in hippocampal volumes and decrease in ventricular size in alcohol dependent patients. Except the executive functions, semantic part of verbal fluency and upper limb motor functions there was a significant improvement in all other neuropsychological functions. No relationship were found between neurocognitive functions and hippocampal or ventricular volumes.

Conclusion: The results of this study indicate a substantial improvement both in brain structure and neurocognitive functions in alcohol dependent patients during early weeks of abstinence. But some of the brain functions and regions remain impaired despite abstinence.

Understanding the mechanisms underlying of this partial recovery may help to create a model of brain regeneration in order to develop new and more effective treatment strategies for alcohol dependence.

Key words: Alcohol, neuropsychological tests, MR brain imaging

I. GİRİŞ VE AMAC

Alkol bağımlılığı diğer madde bağımlılıkları gibi kronik seyreden bir beyin hastalığıdır. Uzun süreli ve yoğun alkol kullanımının, beyin yapısında değişikliklere yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir. Yapısal değişiklikler özellikle beyin ön kısmında, frontal bölgede belirgin olmakta ve bu durum frontal bölgenin alkolün toksik etkilerine yatkın bir bölge olduğu görüşünü desteklemektedir (1). Diğer kortikal – subkortikal alanlarda bölgesel hacim kayıpları, BOS miktarında artış (2), ventrikül volümlerinde artış (3), genel olarak beyinde küçülme (4) beyin görüntüleme çalışmalarında bildirilen değişiklikleri oluşturmaktadır.

Alkol başta bellek olmak üzere pek çok bilişsel işlevde bozulmaya yol açmaktadır. Bellek oluşumunda görev alan temel beyin bölgesi hipokampus ile yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar gösterse de hipokampal hacim kaybı sık gözlenen bir bulgudur (5;6). Bellek etkilenmesine ek olarak yürütücü işlevler ve görsel–uzamsal beceriler alkol nörotoksitesisi ile bozulan bilişsel işlevlerin arasındadır (7).

Alkolün neden olduğu yapısal ve bilişsel bu bozulmaların alkol alımı durdurulduğunda belli düzeylerde geri dönebildiği ve alkolsüz geçen süre uzadıkça bu geri dönüşün devam ettiği bilinmektedir. İyileşme en belirgin olarak alkolden arınma döneminin ilk haftalarında gerçekleşmekte, arınıklık uzadıkça yavaşlayarak sürmektedir (7). Ventrikül ve sulkus hacimlerinde azalma, gri ve beyaz cevher artışı (3), beyin bazı bölgelerinde (frontal, perimezensefalik, periventriküler, superior vermis) hacim artışı (8) alkol alımını bırakan hastalarda saptanan başlıca yapısal değişiklikleri oluşturur. Bu değişikliklere bilişsel işlevlerde düzelme eşlik etmektedir (9).

Amaç

Bu çalışmanın amacı, alkol bağımlılığı tanısı alan hastalarda alkol alımının kesilmesini takiben ilk hafta içinde, hastalardaki yapısal beyin değişikliklerini ve bilişsel etkilenmeyi sağlıklı gönüllülerin verileriyle karşılaştırarak saptamak ve sekiz haftalık arınıklık sonrası, beyin yapısı ile bilişsel işlevlerdeki bu etkilenmenin nasıl bir değişim gösterdiğini incelemektir. Çalışmada hipokampus ve ventrikül hacimlerindeki değişimler ile yürütücü işlevler, bellek, görsel–uzamsal beceriler ve motor becerilerdeki değişimlere odaklanılacaktır. Yoksunluk döneminin başında ölçülen hipokampus hacimlerinin kontrollerden küçük,

ventrikülerin geniş olması ve arınık kalmanın devam ettiği sekiz haftanın sonunda hipokampal hacimlerde artış, ventrikül hacimlerinde küçülme beklenmektedir. Beyindeki bu yapısal iyileşmeye, nörobilişsel işlevlerden özellikle yürütücü işlevler, bellek, motor ve görsel-uzamsal becerilerde düzelmenin eşlik etmesi öngörülmektedir.

II. GENEL BİLGİLER

Yoğun alkol tüketimi, kişinin hem bedensel, hem ruhsal sağlığını olumsuz etkileyen bir süreçtir. Alkol vücutta pek çok sistemi etkilese de beyin, alkolün zararlarına karşı en hassas organların başında gelmektedir.

Sorunlu alkol kullanımının dünyada ve ülkemizde yaygınlığının bilinmesi, alkolün neden olduğu bozuklukların toplumu nasıl bir riskle karşı karşıya bıraktığını anlamamızda yardımcı olabilir.

II.A. Dünyada Alkol Kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılına ait raporunda, tüm dünya genelinde yaklaşık iki milyar alkol kullanıcısının bulunduğu ve yaklaşık 76.3 milyon kişide alkol kullanım bozukluğu olduğu bildirilmektedir (10). Toplum sağlığı açısından bakıldığında dünyanın çoğu bölgesinde alkol kullanımı ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni oluşturmaktadır. İntoksikasyon, bağımlılık sendromu ve alkole bağlı diğer biyokimyasal etkilerin yanı sıra, uzun süreli alkol kullanımı sonrası gelişen kronik hastalıklar, genç yaşta ölüm ya da sakatlık gibi sonuçlar doğurmaktadır. Alkol 2002 yılında, dünya çapında 1.8 milyon ölüme ve 58.3 milyon Sakatlığa Bağlı Yaşam Yılı Kaybına (Disability Adjusted Life years - DALY) neden olmuştur. Alkole bağlı ölümlerin yaklaşık üçte biri istem dışı gelişen yaralanmalara bağlıdır ve sakatlığa bağlı yaşam yılı kaybının yaklaşık %40'ını nöropsikiyatrik durumlar oluşturmaktadır (10).

II.B. Türkiye'de Alkol Kullanımı

DSÖ'nün 2003 yılında dünya çapında yürüttüğü araştırmanın verilerine göre (10) Türkiye'de, 18 yaş üzeri popülasyonda, yoğun ve riskli alkol kullanımı (erkekler için günde 40 gr ve üzeri, kadınlar için günde 20 gr ve üzeri saf alkol kullanımı) %1.1 olarak bildirilmiştir (erkeklerde %1.9, kadınlarda %0.5). İstanbul'da 12-65 yaş arası bireylerde, alkol kullanım prevalansı erkekler arasında %31.3, kadınlarda %15.2 bulunurken, riskli alkol kullanım prevalansı %6.8 olarak saptanmıştır (11). İstanbul bölgesinde, 7249 otopsinin gözden geçirildiği çalışmada, trafik kazası olgularının %21.9'unda alkol saptandığı ve bu

olguların %56.2'sinin sürücü olduğu bildirilmiştir. 1996–2000 tarihleri arasındaki ölümcül zehirlenme olgularında üçüncü en sık zehirlenme nedeninin alkol olduğu ve alkolün, olguların %34'ünün ölüm nedenini oluşturduğu saptanmıştır (12). Sağlık Bakanlığının 2004 yılında yürüttüğü Türkiye'de Hastalık Yüğü çalışmasına göre (13) ülkemizde her iki cinsiyette de alkolün zararlı etkilerine atfedilen hastalık yükü en yüksek oranda 15-29 yaş grubundadır. Bunu 30-44 ve 45-59 yaş grubu izlemektedir. Alkol tüketimine atfedilen ölümler en fazla iskemik kalp hastalıklarında ve hemorajik inmede görülmektedir. Hipertansif kalp hastalıkları, trafik kazaları ve karaciğer sirozu ölümleri de diğer önemli alkole bağı atfedilen ölümler içerisinde yer almaktadır. Türkiye alkol tüketimi açısından dünyada ilk sıralarda yer almamasına karşın (10), alkol tüketiminin önlenmesi ile erkeklerde tüm ölümlerin %4.7'sinin, kadınlarda tüm ölümlerin % 3.1'inin ve toplam hastalık yükünün %4.3'ünün önlenebileceği öngörülmektedir (13). Türk toplumunda alkol kullanımı ve buna bağı bozuklukların yaygınlığı konusundaki çalışmalar henüz yetersiz ve veriler kısıtlı olsa da, alkolün dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir halk sağığı sorunu olduğu görülmektedir.

II.C. Alkol Kullanım Bozuklukları

Alkol kullanım bozukluklarını değerlendirirken riskli kullanım, kötüye kullanım ve alkol bağımlılığı kavramları karşımıza çıkmaktadır.

Riskli kullanım fiziksel, mental ya da sosyal alanlarda zarar görme riski ile karşı karşıya gelecek miktarda alkol tüketimi olarak tanımlanabilir. Kadın ve erkekler için riskli kullanım miktarları farklıdır. Haftada 14 veya bir günde 4 standart içkiden daha fazla alkol tüketen erkekler ve haftada 7 veya bir günde 3 standart içkiden daha fazla alkol tüketen kadınlar riskli alkol kullanıcıları olarak değerlendirilirler (14).

Alkol kötüye kullanımı DSM-IV-TR'de tanımlanmıştır (15). DSM-IV-TR' e göre aşağıdakilerden bir ya da daha fazlasının son 12 ay içinde yaşanmış olması durumunda alkol kötüye kullanımı tanısı konabilir:

- İş, okul ya da evde kişinin alması beklenen başlıca sorumlulukları alamama ile sonuçlanan yineleyici bir biçimde alkol kullanımı,
- Fiziksel olarak tehlikeli durumlarda yineleyici bir biçimde alkol kullanımı,
- Alkol ile ilgili yineleyici biçimde ortaya çıkan yasal sorunlar

- Alkolün neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ve yineleyici toplumsal veya kişiler arası sorunlara karşı alkol kullanımını sürdürme

DSM-IV-TR’de (15) tanımlandığı şekliyle alkol bağımlılığı ise 12 aylık bir dönem içinde herhangi bir zamanda ortaya çıkan ve aşağıdakilerden üçü ya da fazlası ile kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz alkol kullanımı örüntüsüdür:

- Tolerans gelişimi
- Yoksunluk varlığı
- Tasarlandığından daha yüksek miktarda, daha uzun süre alkol alımı
- Alkolü bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli istek veya boşa çıkan çaba
- Alkolü sağlamak, kullanmak, etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama
- Toplumsal ve mesleki işlevsellikte bozulma
- Alkolün neden olduğu ya da alevlendirdiği, yineleyici fiziksel veya psikolojik sorunlara karşı alkol tüketimini sürdürme

Alkol vücutta pek çok sistemi etkilese de beyin, alkolün zararlarına karşı en hassas organların başında gelmektedir. Alkolün beyne zarar verme düzeyi tüketilen alkol miktarı ve içme paterniyle ilişkili olması nedeniyle, alkol kullanım bozukluklarının tanımlanması, bireylerin alkol tüketim miktarlarının standart şekilde saptanması, alkole bağlı beyin hasarı oluşumunun anlaşılmasında önemlidir

II.C.1. Alkol Tüketiminin Hesaplanması

Alkollü içecekler sedatif ve öforik etkili, psikoaktif madde olan etanol içerir (14). Alkollü içeceğin içeriğinde, çeşidine bağlı olarak oldukça farklı oranlarda etanol bulunabilir. Bu nedenle bireylerin tükettikleri alkol miktarını doğru biçimde saptayabilmek için, değişik oranlarda etanol içeren içecekleri, standart içki adı verilen ve eşit etanol oranına sahip birimlere dönüştürmek gerekmektedir. Farklı ülkelerde, ülkelerin tipik içki büyüklüklerine göre farklı standart içki tanımı uygulanmaktadır; örneğin; Kanada’da bir standart içki 13.6 gr, Amerika Birleşik Devletleri’nde 14 gr, İngiltere’de 8 gr, Avustralya’da 10 gr, Japonya’da 19.75 gr olarak kabul edilmektedir (16).

Ülkemizde bir standart içki 12-14 gr arası etanol içermektedir. Bir küçük şişe bira (330 ml, %5 alkol düzeyi), bir tek rakı (40 ml, %45 alkol düzeyi), bir kadeh şarap (140 ml, %12

alkol düzeyi), bir tek votka/cin (40 ml, %40 alkol düzeyi) bir standart içki olarak kabul edilir. Bir içkinin etanol miktarı, içkinin hacminin, içerdği alkol oranı ve dönüştürme katsayısı (0.79) ile çarpılmasıyla hesaplanır (Dönüştürme katsayısı olan 0.79 rakamı, bir mililitre alkolde bulunan 0.79 gr. saf etanolü göstermektedir) (17).

II.D. Alkol ve Beyin Yapısına Etkileri

Yoğun alkol tüketimi kişinin hem bedensel hem ruhsal sağlığını olumsuz etkileyen bir süreçtir. Yineleyen bir biçimde yüksek dozda alkol alımı merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkiler. Alkolün merkezi sinir sistemi üzerine toksik etkileri beyin yapısında bozulmalar ve bu bozulmalara eşlik eden bilişsel, duygusal, davranışsal değişikliklerle seyrederek (14). Merkezi sinir sisteminin belli bölgeleri alkolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı görünmektedir. Bu duyarlılık çeşitli faktörlerden etkilenmekle birlikte alkol alımının kesilmesi sonrası beynin toksisiteye maruz kalan bölgelerinde iyileşme gözlenmektedir (9;18).

Alkolün beyindeki olumsuz etkileri genel olarak beyaz ve gri maddede hacim kaybı, ventriküllerde genişleme şeklindedir (3;19-21). Bu değişiklikler özellikle frontal loblar, medial temporal ve parietal korteksler, subkortikal bölgeler (talamus, pons) ve serebellumda daha ön plandadır (22-24). Korpus kallozumda incelme, ponsda hacim kaybı ve serebellar vermiste küçülme çalışmalarda bildirilmiştir (22).

II.D.1. Alkolle İlişkili Beyin Hasarının Olası Düzenekleri

Alkol (etanol), merkezi sinir sistemini değişik yollarla etkiler. Nöronlar üzerinde doğrudan toksik etki göstermesinin yanı sıra alkol, metabolik ürünleri (ör. asetaldehit), yoğun alkol tüketimine ikincil oluşan beslenme yetersizlikleri (ör. B1 vitamini eksikliği) ve alkole ikincil oluşan karaciğer hastalığı aracılığıyla beyne zarar verebilir (25). Bunlara ek olarak alkol bağımlılarında sık görülen kardiyovasküler sistem hastalıkları, kafa travmaları, beyin inflamasyonu (ensefalopati), fetal alkol sendromu, psikiyatrik hastalıklar (ör., depresyon, anksiyete bozuklukları, posttravmatik stres bozukluğu, alkol dışı madde kullanım bozuklukları) gibi başka komorbid durumlar da beyin yapısını ve işlevini değiştirebilir.

Alkolün beyin üzerine etkilerini belirleyen bir başka etken grubu da bireysel faktörlerdir; içmeye başlama yaşı, tüketilen alkolün miktarı, içme süresi, sık tekrarlayan yoksunluk dönemleri, yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet, aile öyküsü, genetik altyapı gibi etkenlerin hepsi alkolün nörotoksitesi üzerine etkilidir (26). Bu karıştırıcı etkenler nedeniyle yalnızca alkole bağlı beyin hasarını saptamak ya da saptanan beyin hasarını doğrudan alkolle ilişkilendirmek konusunda araştırmacılar güçlük yaşamaktadır.

Alkol tarafından tetiklenen nöropatolojinin oluş düzenekleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Olası düzeneklere odaklanan, in vitro kültür modelleriyle yapılan ilk çalışmalar kronik etanol maruziyeninin glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini inhibe ettiği ve zamanla beyinde NMDA sürpersensivitesinin oluştuğunu göstermiştir (27). Nörotoksiste, alkol alımının durduğu yoksunluk dönemlerinde süpersensitif hale gelen NMDA reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen bir glutamaterjik eksitotoksiste hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipoteze göre alkolün nörotoksitesi ve yoksunluk belirtileri, yoksunluk dönemindeki glutamaterjik toksisteye bağlıdır. Fakat NMDA reseptör antagonistleriyle yapılan çalışmalarda, binge (aşırı miktarda alınan) etanol nörotoksitesi NMDA blokajına rağmen önlenememiş, hatta şaşırtıcı biçimde dejenerasyon artışı saptanmıştır (27;28). Bu bulgular glutamaterjik eksitotoksiste hipotezinin yoksunluk belirtilerini açıklasa da nöron dejenerasyonunu açıklamada tek başına yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

Bir başka hipotez etanol intoksikasyonunda voltaj aracılı kalsiyum kanallarının yoğunluğunda artış saptanmasına dayandırılmıştır. Yine yoksunluk döneminde bu kanallar aracılığıyla olabilecek nörotoksiste üzerine odaklanan çalışmalarda kalsiyum kanal blokörlerinin nöronları koruyucu etkisi saptanamamıştır. (27). Bu nedenle bu görüş de günümüzde geçerliliğini yitirmiştir.

Alkolün neden olduğu nöropatoloji üzerine odaklanan güncel çalışmalarda, alkol tarafından tetiklenen nöroinflamasyon olası bir düzenek olarak ön plana çıkmaktadır. Bu noktada atrofi ve dejenerasyon tanımı önem kazanmaktadır. Atrofi geride parçalanma ürünleri bırakmaksızın, nadiren hücrel, fibröz gliyozisin eşlik ettiği, kademeli bir parçalanma ve nöron kaybı şeklinde oluşur. Dejenerasyon ise nöronal miyelin veya dokunun yıkıldığı, daha hızlı bir sürece işaret eder ve kendini, parçalanma ürünleri, fagozitoz ve hücrel gliyozisin gözleendiği daha büyük bir reaksiyonla gösterir. Alkole bağlı kalıcı nöron kaybı çok sayıda

çalışmada bildirilmiştir ve beyin dokusunda atrofik bir süreçten çok nörodejeneratif bir süreç dikkat çekmektedir (29).

Etanole bağlı beyin hasarının araştırılmasında en çok kullanılan ve güvenilir bulunan model binge etanol modelidir. Ratlarda oluşturulan bu modelde tolerans gelişmesiyle intoksikasyon olmadan yüksek doz kan alkol seviyelerine ulaşılabilir ve beyin üzerine etkileri araştırılabilir. Ayrıca bu model yoğun alkol tüketen alkol bağımlılarında da sık gözlenen (%40-60) bir durum olduğundan (30) insanlardaki alkol kullanma paterni ile de benzerlik gösterir. Bu modele göre ratlarda binge alkol alımını takiben, limbik asosiyasyon alanlarında, frontal kortekste ve hipokampal dentat girusta nekrotik hücre ölümünü gösteren koyu renk hücre dejenerasyonu ve hipokampal nörogenezde azalma saptanmıştır. Bu defisitlerle uyumlu şekilde ve eş zamanlı olarak ratlarda bilişsel işlevleri değerlendiren Morris Water Maze testi ile frontal lob fonksiyonunda bozulma ve perseverasyonların varlığı bildirilmiştir (27). Bu bulgular alkolün nörodejenerasyona sebep olduğuna ve ayrıca özellikle hipokampus dentat girusta yeni nöron oluşumunu (nörogenez) bloke ettiğine işaret etmektedir. Günümüzde nörodejenerasyon, alkolün yol açtığı yapısal, bilişsel ve davranışsal sorunların ardında yatan temel düzenek olarak kabul edilmektedir. Nörodejeneratif sürecin altında yatan düzenekler için aşağıda daha ayrıntılı söz edilecek olan inflamasyon, nörogenez inhibisyonu ve mikroglyada değişiklikler sorumlu tutulmaktadır.

Inflamasyon aracılı nörodejenerasyon

Nörodejenerasyonun olası düzenekleri araştırıldığında iki mekanizma öne çıkmaktadır: cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) ve nükleer faktör κ B (NF- κ B). Her ikisi de transkripsiyon faktörü olan ve DNA'ya bağlanarak gen ekspresyonu ve protein sentezini düzenleyen bu maddelerin farklı görevleri vardır. CREB ailesi nöronal sağ kalımda, eksitotoksisteden ve apoptozisten nöronların korunmasında görev alan bir pro-survival faktör olarak çalışır. CREB nöroprotektif bir madde olan beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) salınımını da indükleyici etkiye sahiptir. NF- κ B ise tersine inflamatuvar ve immün yanıtlarda rol alan pro-inflamatuvar bir transkripsiyon faktörüdür. Pro-inflamatuvar sitokin salınımını (TNF- α , IL-1, NGF, IL-6 ve IFN) tetikler. Organotropik hipokampal-enthorinal korteks parça kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarda, alkolün bu iki transkripsiyon faktörü arasındaki dengeyi NF- κ B lehine bozarak inflamasyon sürecini

tetiklediği, proinflatuar sitokin ve enzimlerin salınımını arttırarak nörodejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda CREB etkinliğini baskılayarak BDNF düzeylerinde azalmaya yol açıp nöronların hayatta kalımını baskılamakta ve bu yolla da nörodejenerasyona neden olmaktadır. (27;31).

İn vitro kültür ve hayvan çalışmaları dışında alkol bağımlılarında monositlerde tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) artışı ve akut alkol alımını takiben diğer sitokinlerde artış gösterilmiştir (27). Ayrıca alkol bağımlılarından alınan beyin homojenatlarıyla yapılan bir postmortem çalışmada ventral tegmental alan, substantia nigra, hipokampus ve amigdalada proinflatuar bir sitokin olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) artışı gösterilmiştir (29). Bu veriler hayvan modelleri ve in-vitro çalışmalarla saptanan inflamasyona bağlı nörodejenerasyon görüşünün insan beyni üzerinde de geçerli olabileceğine ilişkin kanıtlar sunmaktadır.

Nörogenezin inhibisyonu aracılı nörodejenerasyon

İnsan beyninde nöronal kök hücrelerin varlığının gösterilmesi ve yetişkin beyninde de nörogenezin varlığının anlaşılması psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalık araştırmalarına yeni bir boyut getirmiştir (32). İnsan beyninde en az iki bölgede nöral kök hücrelerden nöronlar oluşur. Anterior lateral ventrikülün subventriküler zonunda olfaktör bulbus nöronları üreten nöral kök hücrelerinin ve hipokampal dentat girusun subgranüler zonunda dentat girus granüler hücresi üreten nöral kök hücrelerinin varlığı bilinmektedir (27). Nörogenez 4 aşamadan oluşur (32):

- Çoğalma (proliferasyon)
- Farklılaşma (diferansiyasyon)
- Göç (migrasyon)
- Sağ kalım (survival)

Akut alkol alımının doza bağlı olarak nöral kök hücre çoğalmasını engellediği, nöronal sağ kalımı azalttığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (32). İnsanlarda alkol dışı nedenlerle nörogenezin inhibe olmasıyla (ör. adrenal steroid kullanımı, nörodejeneratif hastalıklar) hipokampal dentat girusta hacim kaybı, hücre ölümü ve buna eşlik eden işlevsel ve davranışsal bozulmalar bildirilmiştir (27). Alkol bağımlılarında hipokampal hacim kaybı (20) ve bellek bozulmalarının (33-35) varlığı bilinmektedir. Akut alkol alımı ile inhibe olan

nörogenezin, beynin spesifik bölgelerindeki hacim kaybına hücre ölümüne ve nörodejenerasyona neden olan düzeneklerin arasında yer aldığı düşünülmektedir.

Glia ve nörodejenerasyon

Astroglia nöronlara trofik ve metabolik destek sağlar, fazla glutamati ortadan kaldırır, potasyumu tamponlar (iyon homeostazı) ve serbest radikalleri yok eder. Alkolün ve alkol metaboliti olan asetaldehitin astroglialarda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Hatta gliaların alkolün toksik etkilerine nöronlardan daha hassas olduklarını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Alkol bağımlılarının hipokampüsünde, postmortem olarak %37 oranında, astrosit ve oligodendrositleri de içeren glial hücre kaybı gösterilmiştir. Hipokampal hacim kaybında gliaların kaybının da rolü olduğu düşünülmektedir (27).

Glia bir taraftan nöronları korurken diğer taraftan inflamatuvar yanıt elemanlarından biridir. İnflamasyon durumunda artar ve inflamasyona katkıda bulunur. Akut etanol alımı sonrası beynin farklı bölgelerinde glia artışını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle gliosis varlığı koruyucu etkilere tezat oluşturacak şekilde beyin hasarına katkıda bulunuyor olabilir. Bu veriler ışığında glianın nörodejeneratif süreçlere katkısı henüz belirsizdir (27).

Yoksunluk ve beyin rejenerasyonu

Önceki bölümlerde bahsedilen glutamat eksitotoksitesisi ve voltaj bağımlı Ca kanalları aracılı toksisite hipotezleri, alkolün oluşturduğu beyin hasarının yoksunluk dönemlerinde geliştiği, yani asıl toksisitenin alkol kesildiğinde başladığı görüşünü desteklemektedir. Oysa günümüzde yoksunluk sürecinin beynin iyileşmesi ile birlikteliği gösterilmiştir (2;36;37). Alkol alımının durmasıyla beyin küçülmesi kısmen düzelmektedir (29). Beynin yapısal düzelmesine bilişsel işlevlerde düzelme de eşlik etmektedir (9;36). Yoksunluğun 4. haftasında beyaz maddede %22'e varan, devam eden onuncu haftada %13'e varan artış bildirilmiştir (2). Pfefferbaum ve arkadaşları (1995), yoksunluğun erken dönemlerinde sulkal hacimlerde, lateral ventrikül hacimlerinde küçülme ve gri madde artışı gözlerken, ileri dönemlerde üçüncü ventrikül hacminin de küçüldüğünü bildirmiştir. En belirgin iyileşmenin ilk dört haftada olduğu düşünülmektedir ve tekrar alkol almaya başlayan olgularda iyileşmenin gözlenmediği aksine ventrikül genişlemesinin devam ettiği gösterilmiştir (3).

Erken yoksunluk döneminde beyinde saptanan hacim değişiklikleri ilk önceleri beyin dokusunun rehidratasyonu olarak yorumlanmıştır. Bu açıklama, alkol intoksikasyonu sırasında vazopressin salgılamada baskılanma olabileceği görüşünden köken alır (2). Fakat yoksunluk sırasında beyin dokusundaki serbest ve bağlı su oranını ölçen MRG çalışmalarında beyin su dağılımında değişiklik olmadığının gösterilmesiyle birlikte bu görüş geçerliliğini yitirmiştir (3).

Yoksunluk sürecinde pek çok beyin bölgesinde hücre çoğalmasında artış olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (28). Özellikle yoksunluğun ikinci ve yedinci günlerinde hücre çoğalması hem kortikal hem kortikal olmayan alanlarda pik yapmaktadır. Oluşan hücrelerin çoğu beyin değişik bölgelerinde mikrogliaya dönüşürken 14. günde hipokampus dentat girusun subgranüler zonunda nöron oluşumu varlığı bildirilmektedir (27). Yoksunluğun birinci ayının sonunda, bu bölgede nörojenizde net bir artışın gösterilmiş olması, çoğalan hücrelerin sağ kalımlarının yüksek olduğu ve nöronlara dönüştüklerini kanıtlamaktadır (32). Bu veriler alkol bağımlılığının iyileşmesinde nörojenizin rolünün olabileceğine işaret etmektedir.

Alkole bağlı beyin küçülmesini nöron kaybına ve yoksunluktaki düzelmeyi de yeni nöron oluşumuna bağlamayan görüşler de bulunmaktadır. Bu görüşe göre beyindeki hacim ve işlev kaybı nöron dışı hücrelerin kaybı, nöron hücrelerinin gövdelerinin küçülmesi ve işlevinin bozulmasıyla ilişkili yorumlanır. Alkol etkisi ortadan kalktığında da hücre ölümü olmadığından düzelmeyi nörojeniz olmadan gerçekleştirebileceği öne sürülmüştür. Hücre artışı olmadan yapısal düzelmeyi gösteren MR spektroskopisi çalışmaları bulunmaktadır (38) ve bu sonuçlar bilişsel işlevlerde düzelmeye birliktelik göstermektedir (37). Fakat bu görüş alkolün kesilmesinden yıllar sonra bile iyileşmenin neden tam olmadığına ilişkin henüz net bir yanıt getirememektedir. Bu konuda aksonal dejenerasyon, miyelin azalması ve akson-miyelin bütünlüğünün bozulmasına dair görüşler bulunmaktadır ve özellikle DTI (difüzyon tensör görüntüleme) gibi yeni teknikleri kullanan, ileri araştırmaların yapılması önerilmektedir (29).

II.D.2. Hafif ve Orta Düzeyde Alkol Tüketiminin Beyin Yapısına

Etkileri

Bağımlılık düzeyine ulaşmadan, daha az miktarda alkol kullanan kişilerde de alkolün beyne etkilerini araştıran yayınlar bulunmaktadır. Parsons'un (1998) metaanaliz çalışmasında

bağımlılık koşullarını karşılanmasa bile haftada 21 ve üzeri standart alkollü içecek alımının bilişsel işlevleri belirgin bozduğu gösterilmiştir (39).

Mukamal ve arkadaşlarının toplum kökenli, inme veya geçici iskemik atak geçirmemiş, 65 yaş ve üzeri, 3660 sağlıklı katılımcıyla yapılan kesitsel MRI çalışmasında beyaz madde anormallikleri ile alkol kullanım miktarı arasında U şeklinde bir ilişki gösterilmiştir (40). Bir standart içkinin 12 oz=340ml'lik kutu bira veya altı oz=170 ml'lik kadeh şarap (bir oz=28.35 ml) veya tek (one shot) likör olarak alındığı çalışmanın sonucunda, hafif (haftada 1-7 standart içki) ve orta düzey (haftada 7-15 standart içki) içicilerde, alkol beyaz maddeyi koruyucu bir etki gösterirken, alkol kullanım miktarının artmasıyla (haftada ≥ 15 standart içki) bu koruyucu etki kaybolmakta ve beyaz madde anomalisi riski artmaktadır. Ayrıca alkol tüketim miktarına bağlı olarak ventriküler ve sulkal hacimlerde artış gözlenmekte ve haftada 15 veya daha fazla standart içki tüketenlerde bu artış en fazla olmaktadır. Aynı çalışma alkol tüketim miktarlarıyla orantılı şekilde enfarkt prevalansında azalma olduğunu da bildirmektedir. Bu bulgu alkolün, beyni atrofiye uğratarak, olasılıkla enfarkt ve iskemiden koruduğu görüşünü desteklemektedir.

Ding ve arkadaşlarının (2004), orta yaşlı bireylerde, ateroskleroz etyolojisi ve doğal seyrini araştıran, uzunlamasına, prospektif, toplum kökenli bir izlem çalışması olan ARIC çalışmasından randomize olarak seçilen, 1909 bireyle yaptıkları, kesitsel beyin görüntüleme araştırması, hafif (haftada 1-7 standart içki, bir standart içki 340 ml bira =115 ml şarap=42.5 ml likör olarak alınmış) ya da orta düzeyde (haftada 7-14 standart içki) kullanılan alkolün, biraz önce söz edilen, Mukamal ve arkadaşlarına ait çalışmada gösterilenin aksine, beyni enfarkt veya beyaz madde hiperintensitesine karşı korumadığını bildirmektedir (41). Ayrıca genel olarak alınan alkol miktarı hem kadın, hem erkek katılımcılarda ventrikül ve sulkus büyüklükleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar, düşük-orta düzey alkol kullanımının beyin atrofisine yol açabileceği ve bağımlılık düzeyinden daha az alınan alkolün beyni serebral enfarktüstten koruyan bir etkisinin olmadığı görüşünü desteklemektedir

Bağımlı olmayan kadın ve erkeklerle yapılan bazı çalışmalar cinsiyete göre farklı düzeylerde beyin etkilenmesi saptamıştır. Alkol bağımlılığı koşullarını karşılamayan fakat orta düzeyde alkol kullanımı bulunan kadınlar (halen devam eden alkol tüketimi haftada 15 içki [bir standart içki=12 gr etanol]), yaşam boyu alkol kullanımı 170 kg) ve erkeklerle (halen devam eden alkol kullanımı haftada 20 içki, yaşam boyu alkol kullanımı 240 kg) yapılan kesitsel çalışmada, erkeklerde yaşam boyu alınan ortalama alkol miktarı ile frontal bölgede

beyaz madde kaybı arasında ilişki gösterilirken kadınlarda bu ilişki saptanamamıştır (39). Ek olarak ne erkek ne de kadın katılımcılarda şimdiki alkol kullanımı ile beyin hacimleri arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Genel olarak sağlıklı kişilerde alkol kullanımı beyaz madde kaybı, sulkus ve ventrikül genişlemesi ile ilişkili görünse de alkolün özellikle yaşlanma süreci ile birlikte gri madde kaybına da yol açtığı bildirilmiştir (42).

Çalışmalardan elde edilen bulgular çelişkili de olsa toplumda ve hatta hekimler arasında yaygın olan, az miktar alkolün beyin üzerine koruyucu etkileri olduğuna ilişkin görüş, yeni bulgular ışığında giderek değişmektedir.

II.D.3. Yoğun Alkol Tüketiminin Beyin Üzerine Etkileri

Nöropatolojik çalışmalar

Yoğun alkol kullanımının beyin üzerine olumsuz etkileri ilk olarak postmortem çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle serebral beyaz maddenin alkolün nörotoksik etkilerine karşı hassas olduğu öne sürülürken, gri maddede daha az etkilenme saptanmış ve bu nedenle gri maddenin beyaz maddeye oranla alkolün neden olduğu nörotoksiteden daha az etkilendiği düşünülmüştür (19). Ancak alkol bağımlılarının komplikasyon varlığı ve yokluğuna göre (ör. Wernicke-Korsakoff Sendromu, alkole bağlı gelişen siroz gibi) sınıflandırılması ile yapılan nöropatolojik çalışmalar, yaygın bir beyaz madde etkilenmesinin yanı sıra özellikle superior frontal asosiyasyon korteksi olmak üzere serebral korteks, hipotalamus (supraoptik ve paraventriküler nukleus) ve serebellumda (anterior superior vermis Purkinje hücreleri) nöron kaybı saptamıştır. (29;43). Fakat superior frontal kortekste ki hücre kaybının çoğunun nöron kaybı değil glial kayıp olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (29).

Hipokampus, amigdala ve lokus seruleus ile ilgili veriler çelişkilidir. Bazal gangliyonlar, nukleus bazalis ve serotoninerjik rafe nukleuslarında ise herhangi bir etkilenme gösterilmemiştir (43). Korpus kallosum atrofsi özellikle beslenme yetersizliğinin eşlik ettiği alkol bağımlılarında belirgindir (29). Ek olarak alkol bağımlılarının yaşam boyu tüketilen alkol miktarıyla ilişkili olarak kontrollere oranla daha düşük beyin ağırlığına sahip oldukları bildirilmiştir (43;44).

Beslenme yetersizliği, Korsakoff psikozu, karaciğer sirozu gibi komplikasyonların eşlik ettiği olgularda komplikasyonsuz alkol bağımlılarından farklı olarak, beynin değişik pek çok bölgesinde hasar saptanmaktadır ve bu durum sadece alkole bağı etkilenemeyi ayırt etmekte güçlölere yol açmaktadır (44;45). Bunun dışında, beyin volümünde azalma, nöron sayılarında azalma ve beyaz maddede hacim kaybı gibi bu postmortem bulgular yaşlanma sürecinde de gözlenebildiği için bu bulguların alkol kullanım miktarı ve alkol bağımlılığı süresi ile bağılantısı net değildir. Ayrıca patolojik materyalin hazırlanması, fiksasyon artefaktları, olguların yetersiz sayıda ve geniş bir yaş aralığında olması, ölümün gerçekteleği dönemdeki alkol tüketiminin bilinmemesi, uygun yaşta kontrol grubu olmaması postmortem çalışmaların zayıf yönlerini oluşturur, saptanan yapısal değişikler ile yaşlanma etkileri ve alkol arasındaki ilişkiyi anlamayı güçleştirir (3;19).

Beyin görüntölleme çalışmaları

İn vivo beyin görüntölleme yöntemleri, daha geniş antemortem veri, yaş eşleştirmesi yapılmış kontrol grubu sağlamaları, olgular hayatta oldukları için alkol tüketim bilgilerinin daha güvenilir şekilde elde edilebilmesi ve prospektif izlem yapılabilmesi ağıısından postmortem çalışmalara göre alkolün beyne etkilerini saptamada belli avantajlara sahiptir. Bilgisayarlı tomografiye oranla çok daha iyi düzeyde beyaz ve gri madde ayrımı yapabilen in vivo manyetik rezonans görüntölleme (MRG) beyin etkilenemesini saptamada kullanışlı bir yöntemdir. MRG ile yapılan çalışmalar alkol bağımlılarında subkortikal beyaz madde anomalilerine ek olarak kortikal ve subkortikal gri maddede yaygın bozukluklar saptamıştır (19;46). Bu bozukluklar beyin dokusunda azalma, beyin-omurilik sıvısında (BOS) artış, sulkal ve ventriküler genişleme, kortekste beyaz ve gri madde kaybı olarak özetlenebilir. Başlangıçta beyinde gösterilen beyaz ve gri madde kaybı belli bir kortikal bölgeye özgü bulunmazken ilerleyen çalışmalar frontal korteks (1;3;14;47), temporal korteks ve anterior hipokampüsü (20) ön plana çıkarmıştır. Bu bölgelere ek olarak korteksle nöronal döngüler (pontocerebellar ve cerebellotalamokortikal sistemler) aracılığıyla sıkı bağılantıda olan talamus, pons gibi subkortikal yapıların ve cerebellum volümlerinin (özellikle vermis) yoğun alkol tüketiminden etkilendiği gösterilmiştir (23;48;49).

Hipokampus

Hipokampus emosyonlar, motivasyon ve bellek oluşumunda görev alır ve limbik sistemin bir parçasıdır. Özellikle alkolün belleği bozucu etkileri düşünüldüğünde araştırmalarda ön plana çıkmaktadır. Hipokampus insan beyinde nöronal kök hücrelerin bulunduğu iki yerden biridir (14). Hayvan çalışmalarında alkol maruziyetine bağlı hipokampal nörodejenerasyon gösterilmiştir. İnsanlarda tüm hipokampüste ve dentat girusta nöronal kayıp saptayan çalışmaların yanı sıra sadece hipokampal beyaz madde azalması bulan çalışmalar da vardır (5;24). Hipokampus üzerine odaklı beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Agartz ve arkadaşları (1999) alkolik kadın ve erkeklerde kontrollere oranla sağ hipokampüste küçülme bildirmiştir (5). Kadın alkoliklerde sol hipokampüste de küçülme saptanırken, erkek alkoliklerin sol hipokampusü kontrollerden farksız olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada kadınlarda daha belirgin olmak üzere alkoliklerin beyin hacimlerinde kontrollere oranla azalma saptanmış ve hipokampal küçülme beyindeki genel hacim kaybı ile orantılı bulunmuştur.

Beresford ve arkadaşları (2006) ise sadece erkek alkol bağımlılarıyla yaptıkları çalışmada total ve sol hipokampus hacminde anlamlı, sağ hipokampus hacminde ise anlamlılığa yakın azalma bildirmiştir (6).

Cloninger'in sınıflamasına göre tip 1 ve tip 2 olarak ayrılan alkol bağımlılarında, her iki grupta sağ hipokampus kontrollerden daha ufak saptanmıştır. Tip 1 alkoliklerde hacim kaybı yaşla ve alkolizm süresi ile artma eğiliminde (istatistiksel anlam yok) bulunurken şaşırtıcı şekilde daha genç olan tip 2 alkoliklerde sağ hipokampus hacmi ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Araştırmacılar tip 1 alkolizmdeki hipokampal patolojiyi kronik alkol tüketimine bağlarken, tip 2 olgularda hipokampal patolojinin ardında alkolizmin kümülatif etkisinden çok kişilik psikopatolojisi ve şiddet davranışının henüz bilinmeyen biyolojik etkilerinin yattığı şeklinde yorumlamıştır (50).

Alkol kullanım bozukluğu olan ergenlerde hipokampus hacimlerinde kontrollere oranla azalma saptanırken, diğer beyin bölgelerinde hacim farkı bulunmamıştır (51;52). Erken yaşta başlayan yoğun alkol tüketiminde hipokampusün etkilenmesi nörotoksik etkiye karşı bu bölgenin hassasiyetinin bir göstergesi olabilir. Öte yandan alkol tüketim oranlarıyla hipokampal hacimler arasında ilişki bulunamaması (52) bu bulgunun premorbid hacim farklılığı olabileceği şeklinde de yorumlanabilir.

Alkol bağımlılarında saptanan hipokampal hacim kaybı kısa bir arınıklık döneminin ardından düzelmekte ve benzer şekilde hipokampusla ilişkili bilişsel işlevlerde benzer sürede normale dönmektedir (14).

Serebellum

Serebellum beyinde yer alan nöronların yarısını barındıran ama içerdiği nöronların küçük oluşu nedeniyle total beyin ağırlığının ancak %10'unu oluşturan bir yapıdır. İstemli kas hareketlerinin koordinasyonu, göz hareketleri, denge ve özellikle alkolün toksik etkilerini araştıran çalışmalarda öne çıkan tarafıyla, nöral döngüler aracılığıyla kognisyon ve emosyonların düzenlenmesinde rol alır. Serebellar atrofi alkol bağımlılarında sık gözlenen bir bulgudur ve özellikle son yıllarda önem kazanan frontoserebellar devreler ile bağlantılı şekilde, frontal lob disfonksiyonu ile olan yakın ilişkisi nedeniyle araştırmalarda öne çıkmıştır (14).

Diğer beyin görüntüleme yöntemleri

Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları dışında alkol bağımlılarıyla yapılan çok sayıda proton manyetik rezonans spektroskopisi çalışması, değişik beyin bölgelerinde, canlı ve olgun nöronların göstergesi olan N-asetilaspartat (NAA) ve membran dönüşümü ve canlılığının göstergesi olan kolin miktarında azalma (nörodejenerasyon) saptamıştır, fakat bulgular ölçülen beyin bölgelerine bağlı değişkenlikler gösterdiği için bu konuda henüz bir netliğe ulaşılamamıştır. Yine de yapısal görüntüleme çalışmalarıyla uyumlu olarak; frontal, parietal bölgelerde ve cerebellumda NAA azalması bildiren çalışmalar bulunmaktadır (29).

Aynı şekilde gliosis göstergesi inositol bileşenlerinin spektroskopik değerlendirmeleri ve gama aminobütirik asit (GABA), glutamat, glutamin gibi metabolitlerin deviyasyonu ile ilgili veriler, tekniğe bağlı güçlükler, olgulara eşlik eden hepatik yetmezlik, ensefalopati gibi metabolik etkenler, sigara kullanımı gibi komorbiditeler, yaş ve cinsiyete bağlı farklılar nedeniyle çelişkilidir ve henüz alkol bağımlılarını kontrollerden ayırıp alkole bağlı olası saf beyin etkilenmesini ortaya koyacak kadar özgüllük ve güvenilirliğe sahip değildir (8).

II.D.4. Yaş ile Alkol Tüketiminin İlişkisi

Alkolün beyne etkileri ile en yakın ilişki içinde olan etkenlerden biri de yaştır. Eşit düzeyde alkol tüketimine rağmen yaşı ileri olan alkol bağımlılarında genç alkoliklere oranla daha fazla hipokampal (20) ve frontal hacim kaybı (1), beyaz ve gri madde azalması (19) olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, beyin hasarında, tüketilen alkol miktarı ve süresinin ötesinde beynin yaşının önemini vurgulamaktadır. Alkolün toksik etkilerinin yaşla arttığını savunan görüş prematür yaşlanma hipotezi olarak bilinmektedir ve iki farklı görüş içerir (14). “Yaşlanmanın hızlanması” ya da “kümülatif etki” modelinde, her yaştaki alkol bağımlısının kendi yaş grubuna göre bilişsel açıdan daha kötü olduğu görüşü öne çıkar, yani alkol her yaş grubunda o yaş grubuna ait yapısal ve bilişsel bozulmaları kümülatif bir etki ile arttırmaktadır. Diğer model ise “artmış duyarlılık” modeli olarak adlandırılır ve belli bir yaşa kadar (ortalama 50 yaş) beynin alkolün toksik etkilerini kompanse edebildiği ama daha ileri yaşlarda bozulmanın hız kazanarak aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilere göre belirgin bozulmanın başladığı görüşünü savunur. Yani yaşlı beyin alkolün nörotoksik etkilerine daha duyarlıdır (14).

Yaş ve alkol etkileşiminde özellikle frontal ve paryetal bölgelerin ön plana çıktığını gösteren veriler bulunmaktadır. Yüksek miktarda alkol kullanımında özellikle frontal bölgede nöronlarda azalma, nöron somalarında küçülme, superior frontal korteksteki geniş piramidal hücrelerde azalma (veya küçülme) nöropatolojik çalışmalarda saptanmıştır. Bu değişiklikler normal bireylerdeki yaşa bağlı beyin dejenerasyonunda da gözlenir. Alkolün toksik etkileri genç beyinde frontal bölgede yoğunlaşırken yaş ilerledikçe, prefrontal korteks ve posterior superior temporal bölgeler de hassalaşmakta ve pariyetal sulkal genişleme dikkati çekmektedir. Bu verilere dayanarak yoğun alkol tüketiminin ileri yaşta normal yaşlanma süreciyle etkileşerek beyin yaşlanmasını hızlandırdığı ve frontal, hipokampal ve paryetal bölgedeki doku kaybını arttırdığı söylenebilir (1).

İleri yaşta alkolün toksik etkilerinin artmasının nedenleri arasında yaşlılarda vücut su oranının düşük olması ve bu nedenle de aynı miktar alkol alınmasına karşın kan alkol konsantrasyonlarının gençlere oranla daha fazla yükselmesi gösterilmektedir. Ayrıca yaşla birlikte bedenin alkolü metabolize etme hızı da düşmektedir (14).

II.E. Alkol ve Nörobilişsel İşlevler

Kronik alkol kullanımının nörobilişsel işlevleri bozucu etkisi 1880’lerde Wernicke ve Korsakoff tarafından tanımlandığından beri, yani yüzyılı aşkın bir zamandır bilinmektedir. 1980’lerde alkol kullanım bozuklukları nedeniyle tedavi gören bireylerin yaklaşık %23’ünde bir çeşit demans olduğu bildirilmiştir (53). Günümüzde kronik alkol kullanımının beyin yapısı ve işlevlerine etkileri ve bu etkilerin düzenekleri üzerine çalışmalar sürmektedir.

Alkole bağlı beyin hasarı ve bununla ilişkili davranışsal bozulma riski bireyden bireye farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre ülkedeki 20 milyon alkol bağımlısının 10 milyonu bilişsel bozulmadan yakınmamakta ve herhangi bir tedavi girişiminde bulunmamaktadır. Geriye kalan on milyon alkol bağımlısında hafiften şiddetliye uzanan bir spektrumda nörobilişsel bozulma bulunmaktadır. Bu 10 milyon kişinin yaklaşık iki milyonda kalıcı ve yaşam boyu gözetim gerektiren nörobilişsel işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir (26).

Nörobilişsel performans çalışmalarında bilişsel işlevleri ölçme yöntemleri fazla çeşitlilik gösterdiğinden zaman zaman karşılaştırma güçlükleri yaşanmaktadır. Literatürün gözden geçirilmesi, alkol bağımlılarında bilişsel bozulmanın en belirgin ve tutarlı biçimde, sözell ve sözel olmayan öğrenme (54), görsel-uzamsal beceriler, tanımlayıcı ve kısa süreli bellek, yürütücü işlevler (55) alanlarında olduğunu göstermektedir. Ayrıca bilişsel etkilenebilirlik ek olarak, üst ekstremit motor becerisi, yürüyüş ve denge alkole bağlı olarak bozulan motor işlevleri oluşturur (55). Nörobilişsel testlerdeki doğruluk skorlarının yanına, özellikle zaman sınırlaması getirilip bir hız skoru da eklendiğinde, alkol bağımlılarının kontrollere göre daha düşük hıza ve daha düşük verimlilik skoruna sahip oldukları da dikkati çekmektedir. Hepsi birlikte değerlendirildiğinde alkol bağımlılarında en çok etkilenen bilişsel işlevler; öğrenme, bellek, soyutlama, algısal analiz ve sentez, algısal-motor hız, bilgi işleme süreci ve verimliliği (7).

Alkole bağlı bilişsel etkilenebilirliğin düzeyi hafiften şiddetliye doğru değişkenlik gösterir (54). Şiddetli etkilenebilirlik genel olarak Wernicke ensefalopatisi, hepatik ensefalopati veya Korsakoff Sendromu gibi alkol bağımlılığında görülen komplikasyonların eşlik ettiği alkol bağımlılarında gözlenmektedir. Örneğin, Korsakoff Sendromu olan alkol bağımlılarının prefrontal korteks işlevlerinde belirgin bozulma gözlenirken komplike olmayan alkol

bağımlılarında saptanan bilişsel etkilenme, genellikle hafif-orta düzeyler arasında değişmektedir (56).

Parsons 1998 tarihli gözden geçirmesinde, alkol bağımlılarındaki bu bilişsel bozulmanın hangi faktörlerden etkilendiği, neden bazı olgularda bozulma hiç gözlenmezken, bazılarında farklı düzeylerde gözleendiği sorularına “yatkınlık hipotezi” ile yanıt vermeye çalışmıştır. Bu hipoteze göre alkolün olumsuz etkilerine daha az yatkınlık gösteren bireyler daha az oranda bilişsel bozulma gösterirken, yatkın kişilerde bozulma daha belirgin olmaktadır. Parsons bu konudaki görüşünü belirlerken, Satz’ın (1993) “beyin rezervi hipotezi” ni örnek alarak, alkolün olumsuz etkilerine yatkın kişilerin bağımlılık öncesinde düşük beyin rezervine sahip kişiler olabileceği yorumunu dile getirmiştir (7).

Parsons aynı çalışmasında sosyal içicilerle yapılan çalışmaları da gözden geçirerek, sosyal içicilerde, beyin hasarının belirlenmesinde ortaya atılan hipotezler arasından, ileri istatistiksel analizler sonunda, “alkolle ilişkili eşik” hipotezini geçerli bulmuştur. Bu hipoteze göre kişi ne kadar çok alkol tüketirse bilişsel performansı o kadar bozulur, fakat bu bozulmanın başlayabilmesi için öncelikle bireye göre değişen alkol miktarı eşiğini aşmak gerekmektedir. Sosyal içicilerle yapılan 17 çalışmanın sonuçlarını değerlendirerek bu eşik değerini, haftada ortalama 21 standart içkinin (bir standart içki=12 gr etanol) üzerine çıkılması olarak belirlemiş ve bu miktarı aşan kişileri ağır sosyal içiciler olarak adlandırmıştır (7). Yani alkolün bilişsel performansı bozması için bağımlılık gerekli bir koşul değildir, yoğun alkol tüketen bireylerde de bilişsel işlevler olumsuz yönde etkilenebilir.

Bilişsel bozulma ile alkol kullanımının süresi ve yaşam boyu kullanılan alkol miktarı arasındaki ilişki, her çalışmada tutarlı olarak gösterilememektedir. Buna karşın bilişsel etkilenme ile son dönemdeki alkol tüketim miktarı arasında orta düzeyde bir korelasyonun varlığı dikkat çekmektedir. Ayrıca değerlendirme sırasındaki arınıklık döneminin süresi ile bilişsel yetiler arasında ilişki saptayan çalışmalar bulunmaktadır (57). Bilişsel işlevlerle yakın dönem alkol tüketimi arasındaki ilişkiye benzer şekilde, beyin görüntüleme çalışmalarında saptanan beyin hasarını yordama konusunda en iyi iki gösterge; ağır içicilik döneminin yakınlığı ve sıklığı olarak bildirilmiştir (48).

Bir başka dikkat çekici etken geçmişteki yoksunluk dönemi sayıları ve binge alkol kullanımının bilişsel bozulmayı ateşleyici etkisidir. İki ya da daha fazla arınma tedavisi olan alkol bağımlılarında daha fazla nörobilişsel bozulma gözlenmektedir (58). Buna ek olarak binge alkol tüketen sosyal içicilerde bilişsel bozulmanın, binge içici olmayanlara kıyasla daha

fazla olduğu gösterilmiştir (59). Bu verilere dayanarak alkol bağımlılığının tekrarlayan binge içme dönemleri ve yoksunluk dönemlerinin karşılıklı etkileşimiyle oluşan, ilerleyici bir hastalık olduğuna ilişkin bir modelden söz edilebilir (57).

II.E.1. Arınıklık ve Bilişsel İşlevlerin İyileşmesi

Alkol bağımlılarında, alkol alımının kesilmesi sonrası bilişsel bozulmanın devam ettiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Görece olarak kısa süreli arınıklık dönemini takiben (yaklaşık bir yıl) özellikle yürütücü işlevler, bellek ve uzamsal becerilerde bozulmanın sürdüğu gösterilmiştir. Buna karşın alkolden arınma süresi uzadığında bu işlevlerde düzelme gözlenebilmektedir (53). Literatürdeki çalışmalarda alkolden arınma süreleri genelde üç ay ile 12 ay arasında değişkenlik gösterdiğinden daha uzun süreli çalışmaların önemi ön plana çıkmaktadır. Az sayıda olan uzun izlem çalışmalarının sonucuna göre, alkol bağımlılarının yaklaşık dört yıllık bir yoksunluk süresi içinde kontrollerle eşit bilişsel düzeye ulaştıkları söylenebilir (7). Bilişsel veriyle uyumlu olarak, yoksunluğın dördüncü yılında frontal lob kan akımının yaklaşık olarak normal değerlerine ulaştığı gösterilmiştir. Bu süre içinde oluşan relaps metabolik, bilişsel ve yapısal olarak yeniden bozulma ile kendini göstermektedir. Yedi yıla varan yoksunluk sürelerinin olduğu bir çalışmada, uzamsal işleme sürecinde hafif bir gecikme dışında, pek çok bilişsel işlevin düzeldiği bildirilmiştir (14).

Yaş alkolün beyin üzerine olumsuz etkilerini arttırıcı bir etken olarak bilinmesine rağmen, uzun süreli alkol kullanım öyküsü olan (yaklaşık 20-45 yıl) ve ileri yaşa (ortalama yaş 67) sahip bireylerle yapılan bir çalışmanın sonucunda, en az 6 aylık bir arınma dönemi sonrası normal bilişsel işlevlerin sağlandığı bildirilmiştir. Fakat yazarlar bu verileri yorumlarken çalışmaya katılan ileri yaştaki alkol bağımlılarının hastalık öncesi bazal beyin kapasitesitelerinin önemine dikkat çekmektedir. Bazal beyin kapasiteleri daha iyi olan olgular, yani beyin gelişimi döneminde optimal prenatal ve postnatal ortama sahip kişiler (ör. annelerinde gebelikte beslenme bozukluğu, alkol-madde kullanım bozukluğu, viral enfeksiyon olmayanlar), daha ileri yaşlara ulaşmış, alkolün etkisine karşın bilişsel işlevleri iyi korunmuş olabilir (53).

II.E.2. Bilişsel Bozulma ile Beyin Yapısının İlişkisi

Alkol bağımlılarında gözlenen nörobilişsel bozulma ile görüntüleme çalışmalarında beyin yapısında saptanan bozulmalar arasındaki bağlantıyı anlamaya çalışan araştırmacıların öne sürdüğü bazı görüşler bulunmaktadır. Bu görüşlerin kaynağını, beyinde alkolün zararlı etkilerine yatkın kısımların varlığını saptayan beyin görüntüleme yöntemleriyle yürütülen çalışmalar ile alkol bağımlılarında nörobilişsel değerlendirme yöntemlerini kullanan çalışmaların sonuçlarının harmanlanması oluşturmaktadır. Temelde üç hipotez öne çıkmaktadır.

1. Frontal lob hipotezi, özellikle frontal lobların alkolden olumsuz etkilendiğini ve alkol bağımlılarındaki problem çözme, soyutlama becerisi gibi yürütücü işlev bozukluklarının frontal loblardaki yapısal bozulmadan temel almış olabileceğini ifade eder (7).
2. Sağ hemisfer hipotezi, alkol bağımlılarında sözel işlevlerden çok sözel olmayan işlevlerde bozulmanın olduğuna dikkat çekerek, yoğun alkol kullanımında sol hemisferin dil–dominant işlevlerinin etkilenmemesini, sağ hemisferin alkol toksisitesine daha yatkın olduğu görüşüyle açıklar (55). Alkol bağımlılarındaki görsel–uzamsal işlevlerdeki bozulma bu görüşü desteklemektedir.
3. Yaygın (diffüz) bozulma hipotezi ise, alkolün beyindeki tüm alanları etkilediği görüşünde birleşir. Alkol bağımlılarıyla yapılan çalışmaların sonucunda gözlenen, hem sözel, hem görsel–uzamsal beceriler, hem de soyutlama becerilerindeki bozulmalar bu hipotezi diğerlerinden daha ön plana çıkarmaktadır (7). Alkol beynin özellikle belli parçalarına toksik etki yapmaktan çok, daha yaygın ve difüz bir şekilde tüm beyni olumsuz etkiliyor olabilir.

Yargılama bozukluğu, affektif küntleşme (blunted affect), zayıf içgörü, sosyal çekilme, motivasyon azalması, distraktibilite ve dikkatte bozulma kronik alkol kullanımının nöropsikolojik davranış karakteristikleridir ve frontal lob disfonksiyonuna tipiktir (23). Yakın zamanlı çalışmalar serebellumun da sözel asosiye öğrenme, kelime üretimi, problem çözme, bilişsel planlama, dikkate dayalı set shifting ve işleyen bellek gibi işlevlere katkısı olduğunu göstermektedir (23;48) Bu katkıda temel görev frontoserebellar döngüyle sağlanır ve alkol bağımlılarında yürütücü, görsel–uzamsal işlevler ve denge bozulmalarıyla frontal lob hacim

azalmasından çok serebellar hacim kaybının ilişkili olduğu gösterilmiştir (23;49). Serebelluma benzer şekilde pons ve talamusun da bilişsel bozulmaya katkısının olduğu bildirilmiştir. Serebellumda alkolden en fazla etkilenen bölge olan anterior superior vermisteki küçülme tek başına denge skorlarının, talamus hacmi ile birlikte WCST skorlarının (yürütücü işlevler) yordayıcısı olarak gösterilirken; serebellar hemisferik beyaz madde hacmi, görsel–uzamsal işlev skorlarının yordayıcısı olarak bulunmuştur (49). Sullivan ve arkadaşları (2005), beyinde tek bir nöral bölgeyi etkileyen patolojinin (ör., serebellum) uzak bir bölgede işlev kaybına yol açabileceğini (ör., prefrontal korteks, problem çözme işlevi), çoğul bölgeleri etkileyen bir patolojinin ise (ör., prefrontal ve serebellar etkilenme) her bir nöral bölgeye özgül işlevler üzerinde bileşik bir etki (ör., problem çözme ve denge) ortaya çıkarabileceği görüşünü dile getirmektedirler (48). Bu görüş alkolün beyin işlevleri ve yapısı üzerine yaygın ve karmaşık etki biçimi ve sürecinin anlaşılmasına öncülük edebilir.

Güncel çalışmalarla fark edilen bir başka durum ise, alkol bağımlılarıyla yapılan fonksiyonel MRG (fMRG) çalışmaları sırasında ortaya çıkmıştır. Bilişsel görevler sırasında çekilen fMRG görüntülerinde, sağlıklı kontrollerde etkinleşme gözlenmeyen beyin bölgelerinde alkol bağımlılarında kompensatuar bir etkinleşmeden bahsedilmektedir. Alkol bağımlıları kontrollerle eşit ve normal bilişsel işlevi gösterebilmek için özellikle bazal ön beyin (sol frontal korteks, lateral prefrontal korteks, anterior singular korteks gibi) sistemlerini devreye sokmakta ve yüksek sınıf frontal yürütücü işlevleri normal işlevi sürdürebilmek için kullanmaktadır (57). Bu hipotez alkol bağımlılarında gözlenen bilişsel bozulmanın nasıl hafif–orta düzeylerde kaldığına açıklık getirebilir.

Özetle alkol bağımlılarında görülen bilişsel etkilenmeyi açıklarken tek bir hemisfere veya sadece frontal etkilenmeye odaklanmayıp beyni bir bütün olarak değerlendirmek gerekmektedir. Son bilgiler ışığında alkol bağımlılarındaki yürütücü işlevler, görsel–uzamsal işlevler, yürüme ve dengedeki bozulmalarda; serebellokortikal döngüler (serebellum–frontal sistem) ve kortikokortikal döngülerin (prefrontal korteks–parietal korteks) etkilendiği açıktır (48;57). Alkol bağımlılığı santral sinir sisteminde kortikal, subkortikal yapılar, gri madde, beyaz madde ve serebellum olmak üzere pek çok alanı yaygın etkileyen bir bozukluktur.

II.E.3. Bilişsel İşlevler ve Manyetik Rezonans Görüntülemeyi Beraber Değerlendiren Çalışmalar

Kesitsel çalışmalar

Jang ve arkadaşlarının (2007) arınma tedavisinde olan 20 alkol bağımlısı ile yaptığı çalışmada, bağımlılarda Rey işitsel ve sözel öğrenme testinde gecikmiş hatırlama, stroop interferensi, TMT-A puanı kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Alkol bağımlılarında hem gri hem de beyaz cevher belirgin azalmışken özellikle bilateral parahipokampal beyaz cevher azalması çalışmacılar tarafından dikkat çekici bir bulgu olarak yorumlanmıştır. Parahipokampal girus hipokampus ve dentat girus ile doğrudan ve geniş bağlantılar içerdiğinden, hipokampal beyaz maddede demiyelinizasyon ve nöronal kayba işaret edebilir. WCST'deki perseveratif yanıt ve perseveratif hata yüzdesi puanları sol superior temporal girus beyaz maddesi ve sağ postsentral girus gri maddesi ile korelasyon göstermiştir. Bu bulgu diğer çalışmalarla uyumlu olarak, WCST sonuçlarının (yürütücü işlevler) frontal alan dışındaki alanların etkilenmesiyle bozulabileceği görüşünü desteklemektedir. Sol superior temporal girus asosiyasyonu strateji değiştirme eyleminde ve post sentral girus gri maddesi strateji değişiminin motor komponenti ile ilişkili görünmektedir. Çalışma sonucu genel olarak gri cevher azalmasının bilişsel işlevleri bozduğu, beyaz cevher azalmasının ise son dört haftadaki içme miktarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (24).

Chanraud ve arkadaşlarının (2007) üç hafta–bir yıl arası arınıklık dönemindeki alkol bağımlılarıyla yaptığı çalışma, gri maddenin özellikle frontoparyetal bölgelerde belirgin olarak etkilenirken, beyaz maddenin tüm beyinde yaygın azaldığını göstermektedir. Nöropsikolojik testlerden harf–sayı sıralama, WCST ve TMT-B performansları bağımlılarda anlamlı olarak bozulmuştur. Frontal lob, insula, hipokampus ve serebellumdaki gri madde azalması; frontal bölge ve ponsta beyaz cevher azalması nöropsikolojik performansla korelasyon göstermektedir. Yürütücü işlev bozulması gri cevherde sadece frontal loblar değil birden fazla başka bölgeyle ilişkiliyken, beyaz cevherde sadece beyin sapıyla ilişkili görünmektedir. Araştırmacılar bu bulguyu frontal işlevsellikte serebello–talamiko–kortikal döngülerin rolüne dikkat çeken modelle (49) uyumlu bir bulgu olarak değerlendirmiştir. İlk defa alkol alma yaşı serebellum, beyin sapı ve frontal bölgelerdeki gri madde azalmasıyla

korelasyon göstermiş ve bu bölgelerin alkolden ilk olarak etkilenen bölgeler olabileceği düşünülmüştür. Alkol kullanım miktarı ve süresi ile beyin hacimleri arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışmada alkol bağımlılarında saptanan bu beyin etkilenmelerine karşın psikososyal işlevselliğin korunduğu bildirilmiştir (22).

Sullivan (2003) önceki beyin görüntüleme çalışmalarına ait verileri çoğul regresyon analizleriyle değerlendirerek, anterior vermiyan hacmin dengeyi, vermiyan ve talamik hacimlerin WCST skorlarını, serebellar hemisferik beyaz maddenin görsel–uzamsal becerileri yordayıcı olduğu sonucuna varmıştır. Alkole bağlı bilişsel ve motor bozulmanın nedeninin, tek başına kortikal bölge (ör. frontal, parietal bölgeler) etkilenmelerinden çok, pontoserebellar ve serebellotalamokortikal döngülerin bütünlüğündeki bozulmaların olabileceğine dikkat çekmektedir (49).

On alkol bağımlısı ve sağlıklı kontrollere geniş çaplı nöropsikolojik test bataryası, MR görüntüleme ve PET görüntülemenin uygulandığı, Wang ve arkadaşlarına ait çalışma, alkol bağımlılarında tüm beyinde glukoz metabolizmasında azalma ve kortikal atrofi saptamıştır (60). Kortikal atrofinin miktarı ve ventrikül hacimleri, frontal metabolizma azalmasıyla ilişkili bulunmuştur, ne kadar çok kortikal atrofi ve ventrikül genişlemesi varsa frontal metabolizma o kadar azalmaktadır. Nöropsikolojik testlerle MR beyin görüntülemedeki yapısal değişiklikler arasında ilişki saptanmazken, bazı testlerle (Symbol Digit Modalities yazılı skoru ve Wechsler Memory Scale) yaygın şekilde kortikal ve subkortikal metabolizma (PET) arasında ilişki bulunmuştur. Yazarlar beyin yapısı ile testler arasında ilişki bulunmayışının bölgesel yaklaşım yerine tüm beyinde kortikal atrofi ölçümü kullanılmasına bağlı olabileceğini belirtmiştir (60).

İzlem çalışmaları

Rosenbloom ve arkadaşlarının (2007), üç hafta – iki yıl arası arınıklık dönemindeki alkol bağımlılarını ortalama 22 ay izledikleri, natüralistik izlem çalışmasında, alkol bağımlılarının başlangıç IQ, bellek ve denge–yürüyüş puanları kontrollerden düşük bulunmuştur (36). Başlangıç MR beyin görüntülemede hastalar ve kontroller arasında üçüncü ve dördüncü ventrikül hacimleri arasında fark yoktur. İzlemde içen ve içmeyen hastalar arasında başlangıçta nöropsikolojik performans, IQ, ventrikül hacim farkı saptanmamıştır. İzlemde, 22 ayı alkolden arınık tamamlayanlar ile yeniden içenler arasında bellek ve ataksi

puanları belirgin farklılık göstermektedir. Alkole başlamayanların genel ve sözel bellek puanları kontrollere göre anlamlı iyileşme gösterirken, ataksi kontrollere göre iyileşme eğilimi göstermektedir. Yeniden içenlerde bu iyileşme gözlenmezken, üçüncü ventrikül hacimleri anlamlı olarak artmaya devam etmekte ve dördüncü ventrikül hacimleri artma eğilimi göstermektedir. Bellek düzelmesi lateral ventrikül hacimleriyle anlamlı korelasyon, ataksideki düzelme ise dördüncü ventrikül hacmi ile korelasyon eğilimi göstermektedir. Çalışma başlangıcında alkol bağımlılarının arınıklık sürelerinin çok geniş bir aralığa sahip olması (üç hafta–iki yıl), izlemde yeniden içenlerin başlangıçta daha uzun arınıklık dönemine sahip olmaları gibi karıştırıcı etkenler bağımlıları birbirleriyle ve kontrollerle karşılaştırırken güçlük yaşanmasına neden olmakta ve bu çalışmanın zayıf yanını oluşturmaktadır.

Bartsch ve arkadaşları (2007), 15 komplike olmayan alkol bağımlısı ile yürüttükleri çalışmada, hastalara ve kontrollere 1-4. günler ve 6-7. haftalarda beyin MR görüntüleme, MR spektroskopisi ve d2 testi (dikkat ve konsantrasyon) uygulamıştır (8). İzlemde superior vermis, perimezensefalik, periventriküler ve frontal alanlarda ortalama %2 oranında hacim artışı saptamış ve bu artışla spektroskopik olarak saptanan serebellar ve frontomezial kolin artışı arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Ayrıca d2 testinde düzelme saptayan çalışmacılar, bu düzelme ile frontomeziyal NAA artışı arasında ilişki bildirmektedir. Yapısal hacim artışı ile düzelen d2 performansı arasında ilişki saptanamamıştır. Çalışmacılar, spektroskopik veriler ve hastaların metabolik parametrelerine dayanarak, beyindeki bu düzelmenin, rehidratasyona değil, yetişkin beyninin yeniden büyüme kapasitesine bağlı olduğu bulgusunun üzerinde durmuştur.

Sullivan ve arkadaşlarının (2000) natüralistik izlem çalışmasında 42 erkek alkol bağımlısı bir aylık arınıklık dönemi ardından 2-12 ay izlenmiştir (9). Sağlıklı kontrol grubu olmayan çalışma bağımlıları kendi arasında, izlem sonunda tekrar içen (22 olgu) ve içmeyenler (20 olgu) şeklinde karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. İçmeye başlamayanlarda kısa ve uzun süreli sözel olmayan hatırlama, hemen hatırlama ve dikkat (Forward Block Spans), görsel uzamsal beceriler ve ataksi iyileşme göstermiştir. Tüm hastalarda üçüncü ventrikül hacimleri anlamlı olarak sözel olmayan kısa süreli bellekteki iyileşme ile korelasyon göstermektedir. Analizler hiç içmeyenlerle hafif şekilde içmeye başlayanlar arasında kısıtlandığında, genel olarak beyin dokusundaki artış ve ventriküllerin küçülmesi kısa süreli bellek veya işleyen bellek ile korelasyon göstermektedir .

Bendszus ve arkadaşları (2001), 17 alkol bağımlısına arınma döneminin birinci-üçüncü günleri ve 36-39. günlerinde beyin MRG ve MR spektroskopi çekmiş ve arınlığın yaklaşık 20. gününde bir defa nöropsikolojik test uygulamıştır (37). 1-3. günlerde frontal bölge ve serebellumda NAA/Cre (N-asetilaspartat/kreatinin) oranında azalma, 36-39. günlerde ise NAA/Cre oranında kontrollere göre anlamlı artış saptanmıştır. NAA/Cre artışı nöropsikolojik testlerdeki (serebellumda konsantrasyon yükü testi ve frontal loblarda işitsel ve sözel öğrenme testi) performans ile uyum göstermektedir. Cho/Cre (kloin/kreatinin) oranları da birinci-üçüncü günler düşükken, 36-39. günlerde düzelmektedir. Birinci-üçüncü günlerde hastaların iç ve dış BOS mesafeleri kontrollerden anlamlı olarak genişir ve 36-39. günlerde mesafeler anlamlı olarak azalmaktadır. Fakat BOS mesafeleri ve Cho/Cre oranları ile nöropsikolojik testler arasında ilişki saptanmamıştır .

Agartz ve arkadaşları (2003) (2), yedi alkol bağımlısında detoksifikasyonun 48. saati, birinci ayı ve iki buçuk ayında olmak üzere üç defa manyetik rezonans görüntüleme yapmış; detoksifikasyondan birkaç hafta sonra bir defa nöropsikolojik batarya uygulamıştır. Kontrol grubuna ise iki defa beyin görüntüleme uygulanmıştır. Görüntülemeler arasında beyaz madde miktarında belirgin artış gözlenirken, içmeye başlayan bir hastada artış yerine yeniden beyaz madde azalması saptanmıştır. Sadece bir hastada ikinci ve üçüncü çekimler arasında gri madde artışı gözlenmiştir. Yazarlar akut arınma dönemindeki iyileşme sürecinde gözlenen intrakranyal hacim artışını öncelikle beyaz madde artışına bağlamaktadır. Gri maddede diğer çalışmalarda gözlenen artışın bulunmamasında olgu sayısının düşüklüğü etkili olabilir. Çalışmada nöropsikolojik performans ile beyin görüntüleme sonuçları arasında herhangi bir ilişkiden söz edilmemiştir .

Literatürde bilişsel testlerle beyin görüntülemeyi (MRG) beraber değerlendiren kesitsel ve uzunlamasına izlem çalışmalarının bulguları Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Nöropsikolojik testler ve MRG yöntemini birlikte kullanan kesitsel çalışmalar

Kesitsel çalışmalar	MRG: ABxKontrol	NP testler: ABxKontrol	NP test – MRG ilişkisi
Jang D. ve ark., 2007(24)	Global BM, BOS, GM/IKH oranında↓; GM: Solda inf. temporal girus, insula; sağda orta frontal/presentral/sup. temporal giruslarda; bilateral singulat/med. frontal/postsentral/orta temporal giruslarda ↓ BM: korpus kallozum↓ bilat parahipokampal girus ↓ bilat. yemporal subgiral bölgede↓	RAVLT gecikmiş hatırlama↓ ROCF: kopyalama skoru ↓ Stroop interferens↓ TMT A ↓ WCST fark yok	NP testler genelde GM ile korele WCST perseverasyon, sağ postsentral girus GM ve sol sup. temporal girus BM ile; WCST top. hata, sağ postsentral girus GM ile korele
Chanraud S. ve ark., 2007(22)	GM: Bilateral olarak; dorsolat. frontal korteks, ant paryetal lob, temporal/lingual korteks, singula/insula, talamus ve serebellum BM: korpus kallozum, frontal/singular/temporal/serebellar bölgeler ve pons	TMT B ↓ WAIS harf-sayı sıralama ↓ Harf Akıcılık Testi ↓ WCST ↓	WAIS harf sayı sıralama, bilat. serebellar GM, sol temporal BM, bilat beyin sapı BM ile; TMT B, sağ sup. frontal/sup.temporal, bilat presentral/postsentral/insula/hipokampus GM; bilat. supramarginal bölge, korpus kallozum, bilat beyin sapı BM ile; WCST persev., bilat. orta temporal girus, parahipokampus, bilat. talamus, serebellum GM ile korele
Sullivan E. ve ark., 2003(49)	AB'larının beyin volümleri kendi aralarında karşılaştırılmış: Pons hacmi: ant sup vermis BM'si ve serebellar hemisferik GM+BM hacimleriyle Talamus hacmi: serebellar hemisferik GM, paryetal korteks, inf post vermian lobül hacimleriyle Inf post vermian lobül hacmi: paryetal, prefrontal, frontalkortikal hacimlerle korele	WCST (problem çözme) Fregyl-Graybiel Ataxia test Hidden Object Test (görsel-uzamsal beceriler)	Ant vermis hacmi dengenin, Ant vermis ve talamus hacmi WCST skorunun, Serebellar hemisferik BM görsel-uzamsal becerilerin yordayıcısı
Wang G. ve ark., 1993(60)	Kortikal atrofi↑ Minimal ventrikül genişlemesi (istatistiksel olarak anlamsız)	TMT B ↓ Sembol Rakam modaliteleri ↓ Stroop ↓	Hiçbir NP testle anlamlı korelasyon yok

AB: alkol bağımlıları, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, NP: nöropsikolojik, GM: gri madde, BM: beyaz madde, BOS: beyin omurilik sıvısı, İKH: intrakranyal hacim, RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning test, ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure , TMT: Trail Making Test, WCST: Wisconsin Card Sorting Test, WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

Tablo 2. Nöropsikolojik testler ve MRG yöntemini birlikte kullanan uzunlamasına çalışmalar

Uzunlamasına çalışmalar	Başlangıç ABxKontrol (MRG)	İzlem ABxKontrol (MRG)	Başlangıç ABxKontrol (NP test)	İzlem ABxKontrol (NP test)	NP test-MRG ilişkisi
Rosenbloom M. ve ark., 2007(36) 1.visit: 3hft-2yıl 2.visit: 2 yıl	lateral ve 4. ventriküller arası anlamlı fark yok	Lateral ventrikül hacmi: tekrar içenlerde %17↑, 4.ventrikül hacmi↑(istatist. anlam yok); İçmemeyi sürdürenler ve kontroller arası fark yok	WASI (IQ)↓ WMS-R (Bellek)↓ Ataksi↑	İçmemeyi sürdürenlerde bellekte ↑, ataksi skorunda↓	Bellek (WMS-R) lateral ventr hacmi ile ilişkili; 4. ventr. hacmi ataksi (göz kapalı) testi ile ilişkili
Bartsch A.J. ve ark., 2007(8) 1. visit: 1-4 gün 2. visit: 6-7 haft	Veri yok	Superior vermis, perimezensefalik, infra/supra tentoryal periventriküler sınır, daha az olarak frontomesial ve frontoorbital kenarlarda hacim artışı	RAVLT (uzun süreli bellek) Kelime haznesi testi (sözel beceriler) Standart Progressive Matrices (sözel olmayan beceriler) d2 testi (dikkat ve konsantrasyon)	İzlemde sadece d2 testi tekrarlanmış: anlamlı düzelme saptanmış	d2 testindeki düzelme ile yapısal hacim artışı arasında ilişki saptanmamış, tek kez yapılan diğer testler ile de beyin hacimleri arasında ilişki saptanmamış
Bendszus M. ve ark., 2001(37) 1.visit. 1-3.gün 2.visit: 36-39. gün	İnternal ve eksternal BOS mesafelerinde genişleme	İnternal ve eksternal BOS mesafelerinde küçülme: İnternal boşluklar halen kontrollerden küçük, eksternal mesafeler ise kontrollerle aynı düzeye ulaşmış	Standart Progressive Matrisler (genel IQ) Kelime Haznesi Testi (sözel beceri) Konsantrasyon Yüğü Testi (dikkat ve konsantrasyon)	İzlemde NP test tekrarlanmamış	BOS volümleriyle NP test performansları arası ilişki yok

Sullivan E. ve ark., 2000(9) 1. visit. 1. ay 2. visit: 2-12. ay	İzlemde halen içmeyenler x relaps olanlar (kontrol grubu yok) Kortikal GM, BM, lat ventrikül ve 3. ventrikül hacimlerine bakılmış Başlangıçta hastalar arası fark anlamlı hacim farkı yok		WCST(yürütücü işlevler) Brown-Peterson Distractor Test (sözel/sözel olmayan kısa süreli bellek) WMS (sözel/sözel olmayan, hemen/gecikmiş hatırlama) Forward Digit and Block Spans (dikkat) Hidden Figüt Test(görsel-uzamsal beceri) Fine Finger Movement test(motor beceri) Walk-a-Line Ataxia Batery (denge ve yürüyüş)	Relaps olanlarda: şekil hatırlama (hemen), ileri doğru blok, Hidden Object test skorları içmeyenlere göre daha düşük	3. ventrikül hacminin azalması sözel olmayan kısa süreli bellekteki düzelme ile korele (içmeyenler ve relaps olanların tümü arasında); beyin dokusundaki artış ve ventriküllerde küçülme kısa süreli bellek ile korele (içmeyenlerle hafif relaps olanlar arasında)
Agartz ve ark., 2003(2)	Veri yok	BM↑ Bir hastada GM↑ Tekrar içen bir hastada BM↓	Veri yok	Veri yok	Veri yok

AB: alkol bağımlıları, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, NP: nöropsikolojik, GM: gri madde, BM: beyaz madde, BOS: beyin omurilik sıvısı, İKH: intrakranyal hacim, RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning test, TMT: Trail Making Test, WCST: Wisconsin Card Sorting Test, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised, WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

III.A. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, alkol bağımlılığı tanısı alan hastalarda alkol alımının kesilmesini takiben ilk hafta içinde yapısal beyin değişikliklerini ve bilişsel etkilenmeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak saptamak ve sekiz haftalık arınıklık sonrası beyin yapısı ile bilişsel işlevlerdeki bu etkilenmenin nasıl bir değişim gösterdiğini incelemektir. Hipokampus hacimlerindeki değişimler ile belleği değerlendiren testler ve ventrikül hacimlerindeki değişimler ile bellek, yürütücü işlevler, dikkat-konsantrasyon, görsel-uzamsal beceriler motor becerileri değerlendiren testler arasındaki ilişkilerin araştırılması da amaçlanmıştır. Alkol kesilmesi sonrası ilk hafta içinde ölçülen hipokampus hacimlerinin kontrollerden küçük, ventrikülerin hacimlerinin geniş olması beklenmektedir. Arınık kalmanın devam ettiği sekiz haftanın sonunda hipokampal hacimlerde artış, ventrikül hacimlerinde küçülme olacağı düşünülmektedir. Beyindeki bu yapısal iyileşmeye, nörobilişsel işlevlerden özellikle yürütücü işlevler, bellek, motor ve görsel-uzamsal becerilerde düzelmenin eşlik etmesi öngörülmektedir.

III.B. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma tanımlayıcı, kesitsel, sekiz haftalık kontrol gruplu izlem çalışmasıdır.

III.B. Araştırmanın Evreni

Şubat 2009–Nisan 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Polikliniğine alkol bırakma tedavisi için başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı.

III.C. Değişkenler

1. Bağımlı değişkenler: Hipokampus ve ventrikül volümleri, nöropsikolojik testler

2. Bağımsız değişkenler: Sosyodemografik veriler (yaş, eğitim, medeni durum), alkol ve sigara kullanımına ilişkin veriler (kullanım süresi, miktarı), ölçek puanları (HAM-A, HAM-D, MMSE, AUDIT)

III.D. Değişkenlerin Tanım ve Ölçütleri

III.D.1. Demografik Özellikler ile İlgili Değişkenler

- Yaş: Doğum yılı açık olarak kaydedilmiştir. Veri tabanına yaş olarak girilmiştir.
- Eğitim düzeyi: Eğitim süresi (yıl) olarak kaydedilmiştir.
- Medeni durum: Evli-bekar olarak gruplanmıştır.
- Çalışma durumu: Çalışıyor-işsiz-emekli olarak gruplanmıştır.
- Ev hayatı: “Evde kimlerle yaşıyorsunuz?” sorusuyla sorgulanmış ve analizlerde çekirdek aile ve yalnız olarak gruplanmıştır.

III.D.2. Alkol-Sigara Kullanımına İlişkin Değişkenler

Alkol kullanımı ile ilişkili değişkenler

- İlk kez alkol kullanma yaşı: “yaşamınızda ilk kez kaç yaşınızda alkol içtiniz?” sorusuyla sorgulanmış ve veri tabanına yaş olarak kaydedilmiştir.
- Düzenli alkol kullanma yaşı: “Düzenli olarak haftada üç gün veya daha fazla alkol içmeye kaç yaşında başladınız?” sorusuyla sorgulanmış ve veri tabanına yaş olarak kaydedilmiştir.
- Günlük alkol tüketimi: Bir günde tüketilen ortalama alkol miktarı ve cinsi sorgulanmış ve 12-14 gr etanol içeren standart içki sayısına dönüştürülerek kaydedilmiştir.
- Son 30 gündeki alkol tüketimi: Son 30 günde tüketilen alkolün miktarı ve cinsi sorgulanmış ve 12-14 gr etanol içeren standart içki sayısına dönüştürülerek kaydedilmiştir.

- Son üç aydaki alkol tüketimi: Son üç ayda tüketilen alkolün miktarı ve cinsi sorgulanmış ve 12-14 gr etanol içeren standart içki sayısına dönüştürülerek kaydedilmiştir.
- Yaşam boyu alkol tüketimi: Yaşam boyu tüketilen alkol miktarı, görüşmede kişinin alkolü bıraktığı dönemler dikkate alınarak, standart içki sayısı şeklinde hesaplanmıştır. Standart içki içindeki etanol miktarı 12 gr olarak kabul edilmiştir. Görüşme ile elde edilen yaşam boyu tüketilmiş standart içki sayısı 12 ile çarpılıp 1000'e bölünerek veri tabanına kg cinsinden kaydedilmiştir.
- En uzun bırakma süresi: Hastaların yaşam boyu alkol içmedikleri en uzun süre sorgulanmış ve gün olarak kaydedilmiştir.
- Tedavi sayısı: Çalışmaya girmeden önce tedaviye başvurup vurmadıkları sorulmuş, başvuru sayısı kaydedilmiştir.
- Önceki bırakma girişimleri: Çalışmaya girmeden önce alkolü bırakma girişimleri sorgulanmış. "Kendi çabası", "ayaktan tedavi" ve "yatarak tedavi" şeklinde kaydedilmiştir.
- Yatış sayısı: Alkolü bırakma amacıyla hastaneye yatış sorgulanmış, kaç defa yatarak tedavi gördükleri kaydedilmiştir.
- En son içme miktarı: En son içtikleri alkol cinsi ve miktarı sorgulanmış, standart içki sayısı hesaplanarak kaydedilmiştir.
- İçme paterni: Son üç aydaki içme sıklıkları sorgulanmış ve "haftada 3-5 gün" ve "hergün" olarak kaydedilmiştir.
- Evde alkol içen kişi varlığı: "Evinizde sizin dışınızda alkol kullanan kişi var mı?" sorusuyla sorgulanmış ve "var", "yok" şeklinde kaydedilmiştir.
- Ailede sorunlu alkol kullanım öyküsü: "yakın ve uzak akrabalarınız arasında alkol kullanımı nedeniyle sorunlar yaşayan biri var mı?" sorusuyla sorgulanmış ve "yok", "birinci derece akraba", "ikinci derece akraba" olarak kaydedilmiştir.
- Yoksunluk: Yoksunluk belirtileri hastaya anlatılarak bunlardan bir ya da bir kaçını, şimdi veya geçmişte alkolü kestiği dönemlerde yaşayıp yaşamadığı sorulmuştur. Veri tabanına şimdiki yoksunluk "var", "yok"; yoksunluk öyküsü "var", "yok" şeklinde kaydedilmiştir.
- Delirium tremens: Delirium tremens tablosu hastaya anlatılarak hastanın bu tabloyu, şimdi veya geçmişte alkolü kestiği herhangi bir dönemde yaşayıp

yaşamadığı sorulmuştur. Veri tabanına şimdiki delirium tremens “var”, “yok”; delirium tremens öyküsü “var”, “yok” şeklinde kaydedilmiştir.

- Epileptik nöbet: Epileptik nöbet kliniği hastaya anlatılarak hastanın bu durumu alkolü kestiği herhangi bir dönemde yaşayıp yaşamadığı sorulmuştur. Veri tabanına şimdiki epileptik nöbet “var”, “yok”; epileptik nöbet öyküsü “var”, “yok” şeklinde kaydedilmiştir.

Sigara kullanımı ile ilişkili değişkenler

- Sigara kullanımı: “Sigara içiyor musunuz?” sorusuna yanıtlar “hayır”, “evetadet/gün”, “içiyordum-bıraktım” olarak tanımlanmıştır. Analizde “içiyor”, “içmiyor” olarak gruplanmıştır.
- Günlük sigara kullanımı: bir günde tüketilen sigara adedi sorgulanmış ve kaydedilmiştir.
- Sigara içme süresi: Yaşam boyu sigara kullanım süresi yıl olarak sorgulanmış ve veri tabanına kaydedilmiştir.

III.D.3. Ölçekler

Hastalara değerlendirme aşamasında;

1. Alkol kullanım bozukluğu şiddetini belirlemek üzere AUDIT (Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testi)
2. Belleğin değerlendirilmesi amacıyla MMSE (Mini Mental Durum Değerlendirme Ölçeği)
3. Eşlik eden anksiyete belirtilerini belirlemek üzere Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)
4. Eşlik eden depresif belirtileri belirlemek üzere 17 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır. Ölçek puanları veri tabanına kaydedilmiş, bulgulara ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur. Ölçeklere ilişkin ayrıntılı bilgi aşağıda anlatılmıştır:

III.D.3.1. Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testi (AUDIT-Alcohol Use Disorders Identification Test):

AUDIT, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından birinci basamak hizmetlerinde zararlı ve riskli alkol tüketimini saptamak amacıyla geliştirilmiş, on maddeden oluşan bir tarama testidir (61). Sorular son bir yıllık döneme ilişkindir. Sözel, yazılı veya bilgisayar aracılığıyla uygulanabilir, görüşmeci tarafından doldurulan formu olmasına karşın özbildirime dayalı formu daha sık kullanılmaktadır. Alkol tüketiminin miktarını, sıklığını, yoğunluğunu sorgularken aynı zamanda sonuçlarına ilişkin sorular da içerir (62).

On sorunun her biri 0 - 4 arasında puanlanır ve testin tümünden en fazla 40 puan alınabilir. İlk 3 soru alkol tüketimini, sonraki 3 soru içme davranışı ve bağımlılığı, son 4 soru ise alkolle ilişkili sorunları değerlendirmektedir. Kesme noktası 8 puan olarak alındığında yüksek duyarlılığa, düşük ama kabul edilebilir düzeyde seçiciliğe sahiptir (62). Gül ve ark. (2005) AUDIT'in alkol kötüye kullanımında laboratuvar belirteçleri ve diğer tarama testlerinden daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bildirmişlerdir (63). Testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bulunmaktadır (64).

III.D.3.2. Mini Mental Durum Değerlendirme Ölçeği (MMSE-Mini Mental State Examination Test)

MMSE, özellikle yaşlı bireylerdeki mental bozulmayı ölçmek amacıyla Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. Bilişsel bozulmayı taramada, zamanla bireylerde gözlenen entelektüel değişiklikleri ve ilaçların bilişsel işlevlere etkilerini değerlendirmede sık kullanılır. Kısa sürede, kolay bir şekilde uygulanabilir ve skorlaması basittir. Zaman ve yer yönelimini, dikkat ve konsantrasyonu, dili, anlamsal becerileri, hemen ve gecikmiş hatırlamayı değerlendiren 11 sorudan oluşur. Testin maksimum puanı 30'dur. Orta ve şiddetli düzeyde bilişsel bozulmayı ölçmekte duyarlı olan test, hafif düzeyde bilişsel bozulmaları saptamada daha düşük duyarlılığa sahiptir. Hafif bilişsel etkilenmelerde gözlenen duyarlılık azalması testin, soyut problem çözme, görsel-uzamsal beceriler, bilgiyi uzun süreli saklama gibi alanlarda yeterli ölçüm sağlamamasına bağlanmaktadır. Zeka, bellek, dikkat, konsantrasyon ve yürütücü işlevleri değerlendiren diğer testlerle orta-yüksek oranda

korelasyon göstermektedir (65). MMSE testinin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (66).

III.D.3.3. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A/Hamilton Anxiety Rating Scale)

Anksiyete düzeyinin, belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmekte kullanılan bu test Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiştir (65). Toplam 14 maddeden oluşan ölçeğin toplam puanı 0-56 arasında değişmektedir. Testin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (67). Türkiye çalışmasında kesme puanı hesaplanmadığından yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşımaktadır (65).

III.D.3.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (HAM-D/ Hamilton Depression Rating Scale -17):

M. Hamilton tarafından geliştirilen bu ölçek, B.W. Williams tarafından yapılandırılmıştır. Depresyonun klinik şiddetini, klinik şiddetin değişimini ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılır. Hastadan görüşme öncesi bir haftalık dönemi düşünerek soruları yanıtladığı istenir (65). Bu çalışmada HAM-D ölçeğinin 17 maddeli formu kullanılmıştır. Testten 0-53 arasında puan alınabilir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması bulunmaktadır (68).

III.D.4. Nörobilişsel Değerlendirme ile İlişkili Değişkenler

Alkol bağımlılarına tedavilerinin birinci ve sekizinci haftaları içinde iki kez, kontrol grubuna bir kez olmak üzere bellek, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler ve dikkati ölçmeye yönelik aşağıda listelenen nörobilişsel testler uygulandı:

- Sözel öğrenme ve bellek: Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (Rey Auditory-Verbal Learning Test)
- Sözel akıcılık: Kontrollü Sözcük Çağırışım Testi (Controlled Oral Word Association Test) ve Kategorik Akıcılık Testi

- Dikkat ve vijilans: WAIS-R'ın (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan Sayı Dizisi Testi (DST=Digit Span Test)
- Görsel-uzamsal beceriler: WAIS-R'ın (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan Sayı Sembol Testi (Digit Symbol Test)
- Yürütücü işlevler ve görsel motor izleme: Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), İz Sürme Testi (Trail Making Test) ve Stroop Testi
- İşleyen bellek: İşitsel üçlü sessiz harf sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)
- Motor beceri: Parmak Vurma Testi (Finger Tapping Test)
- Görsel bellek: Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test)

Her testten elde edilen sayısal sonuç verileri bulgulara ortalama ve standart sapma şeklinde sunulmuştur. Testler hakkında ayrıntılı bilgi aşağıda anlatılmıştır:

III.D.4.1. Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (RAVLT/Rey Auditory-Verbal Learning Test)

Rey tarafından geliştirilen bu testin amacı sözel öğrenme ve belleği değerlendirmektir (69). Türkçe standardizasyon çalışması yapılmıştır (70). Testte katılımcılara 15 sözcükten oluşan bir liste beş defa yüksek sesle okunur ve katılımcılardan, her okuma sonrası listeden akıllarında kalan sözcükleri, sıraya dikkat etmeden tekrarlamaları istenir. Beş okumadan sonra 15 sözcükten oluşan ikinci ve farklı bir liste okunur ve bu sefer ikinci listeden akıllarında kalan sözcükleri, sıranın önemi olmadan söylemeleri istenir. Daha sonra birinci liste okunmadan ilk listeden akıllarında kalan sözcükler sorulur. Aynı şekilde 20 dakika sonra birinci liste okunmadan akıllarında kalan sözcükler tekrar sorulur. Son olarak da karışık sözcükler (birinci listeden, ikinci listeden ve hiçbir listeye ait olmayan sözcükler) içeren bir başka yazılı liste katılımcılara gösterilir ve daha önce beş defa duydukları birinci listeden olan sözcükleri işaretlemeleri istenir. Test skorunu, birinci ve beşinci tekrarlar sonrası hatırlanan sözcük sayısı, beş tekrarın hepsinde hatırlanan toplam sözcük sayısı, 20 dakika sonrası hatırlanan sözcük sayısı ve listeden doğru ve yanlış tanınan sözcük sayıları ile hesaplanan Rey diskriminasyon puanı belirlenir.

III.D.4.2. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWAT-Controlled Oral Word Assosiation Test)

Bireylerin düşüncelerini organize edip, davranışı sürdürebilmelerini ölçen bir testtir. Aynı zamanda konsantrasyon becerisinin de bir ölçüsüdür ve sözel işlevler ile dil becerilerinin değerlendirilmesini sağlar. Testin uygulanması sırasında katılımcılardan bir dakika içinde, özel isim söylememek ve çekim ekleriyle üretme yapmamak kaydıyla belirli harflerle başlayan, olabildiğince fazla sayıda sözcüğü sıralamaları istenir. Bu test üç farklı harfle tekrarlanır. Her defasında sıralanan sözcük sayılarının toplamı ve perseverasyonlar değerlendirmeye alınır. Testin İngilizce şeklinde F, A, S harfleri kullanılmaktadır. Bu harfler İngilizce’de kullanılan harflerin kullanım sıklığına göre belirlenmiştir. İlk aşamada daha sık frekansta kullanılan bir harf, ikinci aşamada görece daha az sıklıkta kullanılan bir harf ve en son aşamada daha az sıklıkta kullanılan bir harf tercih edilmektedir (71). Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır (72). Test skoru olarak söylenen toplam sözcük sayısı ve perseverasyon sayıları alınır.

III.D.4.3. Kategorik Akıcılık Testi

Kategori akıcılık testi, kontrollü kelime çağrışım testinin (COWAT) bir parçasıdır. Dil becerisini ölçer. COWAT fonetik çağrışımı değerlendirirken kategori akıcılık testi semantik çağrışımı değerlendirmek için kullanılır (73). Katılımcıdan bir dakika içerisinde sayabildiği kadar çok hayvan ismi söylemesi istenir. Test skoru olarak sayılan hayvan isimleri alınır ve perseverasyonlar not edilir.

III.D.4.4. Sayı Dizileri Testi (Digit Span Test)

WAIS-R’ın (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) sözel bölümünün bir alt ölçeği olan test iki bölümden oluşmaktadır. Temel olarak dikkat, konsantrasyon, vijilans ve belleği değerlendirmede kullanılır. İlk bölümde katılımcılardan okunan sayıları aynen tekrar etmeleri istenir, ikinci bölümde ise okunan sayıları sondan başa doğru tekrar etmeleri istenir. İleriye doğru sayı tekrarı üç basamaklı sayılardan başlar dokuz basamağa kadar sürer. Eğer katılımcılar aynı basamaklı sayıların tekrarında iki defa hata yaparsa ileri basamaklara devam

edilmez. Geriye doğru tekrar ise iki basamaklı sayılarla başlar, sekiz basamakta sonlanır. Benzer şekilde aynı basamaklı sayıların tekrarında iki defa hata yapıldığında test sonlandırılır (74). Test skoru ileri ve geriye doğru olarak tekrar edilen sayıların toplamından elde edilir.

III.D.4.5. Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol Test)

WAIS-R'nin [Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (75)] performans kısmının bir alt ölçeği olan testte (74), katılımcılara üzerinde birden dokuza kadar karışık sayıların bulunduğu, her sayının altında da boş bir kutucuğun yer aldığı test kağıdı verilir. Kağıdın üst kısmında birden dokuza kadar olan her sayı için bir sembol gösterilmiştir. Katılımcılardan, bu sembollere bakarak her sayının altındaki boş kutucuğa uygun sembolü olabildiğince hızlı bir şekilde yerleştirmeleri istenir. Görsel-uzamsal becerileri değerlendiren testin (56) skoru olarak, verilen süre içinde (90 saniye) doğru yerleştirilen sembol sayısı alınır.

III.D.4.6. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST-Wisconsin Card Sorting Test)

WCST, Berg (1948) ve Grand (1948) tarafından geliştirilmiş ve Heaton (1981) tarafından düzenlenerek standardize klinik bir araç haline dönüştürülmüştür (76). WCST yürütücü işlevleri ölçen bir testtir ve özellikle soyutlama becerisi, alınan geribildirimlere göre davranışlarda değişiklik yapma, bir davranışı sürdürme ya da değiştirme, problem çözme alanlarına odaklanır (71). WCST'nin frontal lob işlevleriyle yakından ilişkili olduğuna dair pek çok veri bulunmaktadır (76). Bu çalışmada WCST'nin 128 karttan oluşan bilgisayar versiyonu kullanılmıştır. Katılımcılardan, ekranda sabit olarak duran dört adet kart ile bilgisayarın onlara sırayla gösterdiği her bir kartı eşlemeleri istenir. Fakat neye göre eşleyecekleri konusunda bilgi verilmez. Bunun yerine her eşledikleri kart için eşlemenin doğru ya da yanlış olduğu bilgisi verilir. Doğru ve yanlışlarını değerlendirerek her kartı doğru eşlemeye çalışmaları istenir. Zaman kısıtlaması olmayan bu testte ilk kategori kartların rengine göre eşlemeye dayanmaktadır ve bu renk eşleştirmesini on defa doğru yapan katılımcılar ikinci kategoriye geçer. İkinci kategori şekle göre eşlemeye dayanır. Burada on doğruyu tamamlayanlar üçüncü kategoriye ulaşır. Üçüncü kategori sayılara göre eşlemeden oluşur. Aynı şekilde on doğruyu tamamlayabilen katılımcılar dördüncü kategoriye geçer. Bilgisayar dördüncü kategoride tekrar başa dönerek renge, beşinci kategoride şekle, altıncı ve

son kategoride sayıya göre olacak şekilde eşleme kurallarını değiştirir. Test hastalar altı kategoriyi tamamlayana veya 128 kartın hepsi kullanılabildiği kadar sürer. Test skoru olarak katılımcıların tamamlayabildikleri kategori sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi (hastanın hata yaptığı geri bildirimine rağmen aynı eşleştirmede devam etme yüzdesi) değerleri alınır.

III.D.4.7. İz Sürme Testi (TMT - Trail Making Test)

Bu test dikkat hızını, sıralama becerisini, mental esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir. Partington ve Leiter tarafından 1949 yılında “Partington Yolakları” veya “Bölünmüş Dikkat Testi” adları altında geliştirilmiş, daha sonra Reitan tarafından Halstead bataryasına eklenmiştir (74). A ve B olarak iki bölümden oluşmaktadır. B kısmı bölünmüş dikkat, görsel-uzamsal tarama becerisi, dürtü baskılanması ve strateji değiştirme işlevlerini de değerlendirir (77). A bölümünde katılımcılar sayfa üzerine gelişigüzel dağılmış sayıları sırayla ve kalemi hiç kaldırmadan, birden 25’e kadar mümkün olduğunca çabuk birleştirirler. B bölümünde ise sayfaya gelişigüzel dağılmış sayı ve harfleri, bir sayı bir harf olacak şekilde ve alfabetik sıraya dikkat ederek birleştirirler. Kalemi kaldırmamak ve hızlı olmak ikinci bölümde de önemlidir. Test skoru olarak her iki kısmı tamamlama süreleri ve hata sayıları alınır.

III.D.4.8. Stroop Testi

Seçici dikkat ve bilişsel esnekliği ölçen bu test 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir (76). Stroop testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bulunmaktadır (78). Pek çok değişik versiyonu olan stroop testinin bu çalışmada üç aşamalı kısa versiyonu kullanılmıştır. İlk aşamada katılımcılara üç farklı renge sahip dikdörtgen şekillerin olduğu bir kart verilir ve katılımcılardan mümkün olduğunca hızlı bir şekilde şekillerin renklerini söylemeleri istenir. Bu aşama, renk adlandırma eğilimi oluşturunca ve deneğin test uyumunu artırıcı işleve sahiptir. İkinci aşamada katılımcılardan yine üç farklı renkle yazılmış sözcükleri mümkün olduğunca hızlı okunmaları istenir. Sözcükler üç renk adından oluşmaktadır (kırmızı, mavi, yeşil) ve her biri bu üç renkten biriyle yazılmıştır. Son aşamada ise katılımcılardan ikinci aşamada okudukları sözcükleri okumadan sözcüklerin hangi renkte

yazıldığını söylemeleri istenir. Üçüncü aşama, interferense (uygun olmayan cevap eğilimi) karşı koyabilmenin ölçüldüğü testin en önemli aşamasıdır. Özellikle bu son aşamada olan yavaşlama, yanıt engellenmesi ve seçici dikkat alanlarındaki bozulmaya işaret eder. Test skoru olarak hata sayıları ve okuma süreleri alınır.

III.D.4.9. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)

Bu testin amacı kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir. İşleyen belleği değerlendirmekte kullanılır (71). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması tamamlanmıştır (79). Testin ilk kısmında katılımcılara üç harf söylenir ve masaya vurulur. Masaya vurulduktan sonra katılımcılar harfleri tekrarlar. İkinci kısımda ise yine üç harf söylenir, ama harflerin hemen ardından bir sayı söylenir. Katılımcılar sayıyı duyar duymaz, o sayıdan geriye doğru yüksek sesle saymaya başlar. O sırada testi yapan kişi süre tutar ve süre dolunca masaya vurur. Masaya vurulduktan sonra katılımcılardan, ilk başta söylenen üç harfi hatırlamaları istenir. Test skoru olarak doğru hatırlanan toplam harf sayısı alınır.

III.D.4.10. Parmak Vurma Testi (Finger Tapping Test)

Reitan (1969) tarafından geliştirilmiş bu testin orijinal adı Parmak Osilasyonu Testi (Finger Oscillation Test)'dir ve Halstead Test Bataryasının bir parçasıdır. Amacı her elin işaret parmağının motor hızını ölçmektir. Reitan aparatı adı verilen ve bu test için geliştirilmiş bir alet aracılığıyla uygulanır (74). Alet üzerinde bir tuş ve tuşa bağlı bir sayım aracı bulunur. Sayım aracı tuşa kaç defa basıldığını sayısal olarak gösterir. Katılımcıdan, işaret parmağı tuşun üzerinde, diğer parmakları ve avuç içi zeminde olacak şekilde elini alete yerleştirmesi istenir. Uygulayıcı önce kendi elini yerleştirip tuşa basarak aletin nasıl çalıştığını deneye gösterir. Katılımcı elini doğru şekilde yerleştirdikten sonra tuşa basarak alıştırmayı yapar ve aletin kullanımına alışır. Teste her zaman baskın olan el ile başlanır. Katılımcıdan on saniye aralıklarla tuşa mümkün olduğunca hızlı şekilde basması istenir ve ulaştığı sayı not edilir. Bu işlem üç kez tekrarlanır. Eğer deneyin üç denemede ulaştığı sayılar arasındaki fark ≤ 5 ise işlem sonlanır. Fark beşi geçiyorsa üç tekrar daha yapılır. İstenen skora ulaşılan kadar en fazla on tekrar yapılabilir. Her üç tekrar arasında katılımcı yorulmasa da bir – iki dakikalık

dinlenme arası verilmelidir. On tekrar sonunda, denemeler arasında ≤ 5 değeri yakalanamazsa en iyi üç derece alınarak baskın el için test sonlandırılır ve aynı şekilde baskın olmayan el ile de tekrarlanır. Genel olarak baskın elin daha iyi performans göstermesi beklenir (74).

Parmak vurma testi beyin lezyonlarına duyarlı bir testtir ve beyin lezyonunun olduğu tarafın karşı tarafında (kontralateralinde) testte kötüleşme beklenir. Test serebellar, kortikal ya da bazal gangliyonlara bağlı motor bozukluğu olan hastaları kontrollerden ayırabilir, ama hasta grubunu birbirinden ayıramaz. Ayrıca kronik alkolizm, hafif dejeneratif demanslar ve kapalı kafa travmalarında da test performansının bozulduğu bilinmektedir. Bu bozulma sağ/sol motor/premotor etkilenme, genel bilişsel yavaşlama veya dikkat süreçlerindeki bozulmadan kaynaklanabilir. Ek olarak motor hız, eşgüdüm ve vurma hızı; uyanıklık düzeyi, dikkati odaklama sorunları ve yanıtların yavaşlamasından da etkilenebilir (74).

III.D.4.11. Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test)

Görsel kopyalama testi belleği değerlendiren WMS-R 'ın (Wechsler Memory Scale – Revised) bir alt ölçeğidir. Sözel olmayan belleği değerlendirmek amacıyla kullanılır. Test iki kısımdan oluşur. Hemen hatırlamanın değerlendirildiği ilk kısımda deneğe üzerinde geometrik şekillerin olduğu dört adet kart sırayla gösterilir. Katılımcıdan önce on saniye boyunca sadece kartlara bakması, sonrasında ise şekli aklında kaldığı biçimde kağıda çizmesi istenir. Bu işlem her kart için tekrarlanır. İkinci kısımda katılımcıdan kartlara bakmadan şekilleri aklında kaldığı gibi tekrar çizmesi istenir. Birinci ve ikinci kısım arasında yaklaşık 30 dakikalık bir süre olması gereklidir. Çizimlerin değerlendirilmesi bu test için geliştirilmiş puanlama kılavuzundaki kurallar dikkate alınarak yapılır (74). Maksimum test puanı 41 'dir.

III.D.5. Manyetik Rezonans Beyin Görüntüleme (Beyin MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 1.5 Tesla Philips Intera ve 1.5 Tesla Philips Achieva cihazları kullanılarak, Turbo Spin Echo (TSE) T2 ve proton dansite ağırlıklı (TR/TE:2200 ms/20/120, kesit kalınlığı: 5 mm) aksial, SE T1 ağırlıklı aksial (TR/TE: 650,162/15, kesit kalınlığı: 5 mm), Gradient echo (GRE) üç boyutlu (3B) T1 ağırlıklı aksial (TR/TE:25/4,6008 , kesit kalınlığı: 1,6 mm) planda kesitler alındı. T2 ağırlıklı kesitlerde matriks 512x512, T1 ağırlıklı kesitlerde matriks

256x256, FOV (field of view) 23 cm olarak kullanıldı. Hipokampus volüm ölçümleri 3B T1 ağırlıklı aksial kesitler, ventrikül ölçümleri T1SE T1 ağırlıklı aksial kesitler üzerinden yapıldı.

Tüm MRG'ler, hastaların tedavisine çalışma süresince kör olan uzman bir nöroradyolog tarafından değerlendirildi. Hipokampus volüm ölçümleri 3B T1 ağırlıklı aksial, ventrikül ölçümleri T1SE T1 ağırlıklı aksial kesitlerden, yarı-otomatik işaretleme ve volüm değerlendirme bilgisayar yazılımı "*Lesion Annotation and Volume Assessment (LAVA) software, Medical Image Mining Laboratories (New York)*" kullanılarak Windows XP işletim sisteminde çalışan kişisel bilgisayarlarda (cm^3) olarak hesaplandı.

III.E. Olgular

Çalışmaya Şubat 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Alkol ve Madde Bağımlılığı polikliniğine başvuran ya da psikiyatri servisine yatırılan ve DSM-IV tanı kriterlerine göre alkol bağımlılığı tanısı alan, çalışma kriterlerini karşılayan 18 erkek hasta alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve eğitim yönünden hasta grubu ile eşleştirilmiş, sağ elini kullanan, nörolojik, eksen I psikiyatrik hastalığı bulunmayan, majör bir fiziksel hastalığı (santral sinir sistemini etkileyecek düzeyde) olmayan ve alkol ve madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı öyküsü olmayan 18 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundaki bireylerin son bir ay içinde alkol kullanımının olmamasına ve kullandıkları alkol miktarının riskli alkol kullanımını karşılamamasına dikkat edildi. Çalışmaya alınan kişilerden, çalışma hakkında bilgilendirildiklerine ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına ilişkin yazılı ve sözel aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya alınma koşulları:

1. DSM-IV kriterlerine göre alkol bağımlılığı tanısı almak
2. Erkek olmak
3. Çalışma girişinden en fazla on gün öncesine kadar ağır miktarda alkol tüketiminin sürmesi [günde beş veya daha fazla standart içki, en az haftada üç gün, son 30 günün en az üç haftası boyunca alkol kullanmak (6)]
4. Kronik ağır içici olmak [ağır miktarda alkol tüketimine son bir yılın en az dokuz ayında devam etmiş olmak (6)]

5. Sağ elini kullanmak
6. 18-60 yaş arasında olmak
7. Bilinç kaybının eşlik ettiği travmatik beyin zedelenmesi öyküsü olmamak
8. Nörolojik ya da kontrolsüz majör medikal hastalığı olmamak
9. Çalışmaya giriş sırasında alkol bağımlılığı dışında herhangi bir eksen I psikiyatrik hastalık tanısını karşılamamak
10. Yaşam boyu şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluk, mental retardasyon tanısı olmamak
11. Kafein ve nikotin dışında madde kullanım bozukluğu öyküsü olmamak
12. İletişimi önemli ölçüde etkileyecek düzeyde görme, işitme ve bilişsel kayba sahip olmamak
13. Son 6 ay içerisinde nöropsikolojik testlere katılmamış olmak
14. En az ilkokul mezunu olmak
15. MRG cihazı ile uyumsuz eklem protezi, kalp pili, yapay kalp kapakçığına sahip olmamak

III.F. İşlem

Alkol bağımlılığı tanı kriterlerini karşılayan hastalara HAM-A, HAM-D, AUDIT uygulandı. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan, halen alkol kullanmakta olan ya da en çok on gün önce alkölü bırakmış olan hastalar aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastalar yatarak (13 hasta) ya da ayaktan (2 hasta), dozu hastanın yoksunluk belirtilerine göre ayarlanabilen (lorazepam tedavisi, ortalama doz=4.18±3.14 mg/gün) detoksifikasyon (alkolden arındırma) tedavisine alındı. Üç hastaya yoksunluk belirtisi saptanmadığından benzodiyazepin verilmedi. Demografik veriler, Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Alkol ve Madde Bağımlılığı Polikliniği görüşme formundan uyarlanan demografik veri formu ile alındı. Hastaların alkol tüketim paternleri ve miktarları standart içki (bir standart içki = 12-14 gr etanol) olarak kaydedildi.

Alkolden arınma (detoksifikasyon) döneminin ilk haftasında nörobilişsel testler (alkölü bırakma sonrası birinci-sekizinci günler arasında) uygulandı. Hastaların nörobilişsel testler öncesi ya da sonrası üç gün içinde ilk MR beyin görüntülemeleri yapıldı. Haftalık değerlendirmelerle yaklaşık sekiz haftalık arınıklık dönemini ayaktan (n=5) ya da yatarak

(n=13) tamamlayan hastalarda, bu sürenin sonunda, değerlendirme ölçekleri (HAM-A, HAM-D, MMSE), nörobilişsel testler (alkolü bırakma sonrası 47-63. günler arasında) ve beyin MRG yine bilişsel değerlendirme öncesi ya da sonrası üç gün içinde olacak şekilde tekrarlandı.

Çalışma başlangıcında 18 hastanın üçünde görüşme ve fizik muayene ile herhangi bir yoksunluk belirtisi saptanmadığından benzodiyazepin tedavisi başlanmadı. Bir hasta delirium tremens tablosunda olduğundan hastaya değerlendirme ölçekleri, nöropsikolojik testler ve beyin görüntüleme, delirium tremens tablosu ve yoksunluk belirtileri tam olarak düzelip benzodiyazepin tedavisi kesildikten sonra uygulandı. Geriye kalan 14 hastanın nöropsikolojik değerlendirmeden en az 16 saat önce benzodiyazepin tedavisi kesildi ve test öncesi görüşme ve fizik muayeneleri tekrarlanarak testi olumsuz etkileyebilecek yoksunluk belirtileri araştırıldı. On bir hastada herhangi bir yoksunluk belirtisi saptanmadı ve testler normal şekilde uygulandı. Benzodiyazepin dozları atlandıktan sonra hafif-orta şiddette yoksunluk belirtileri olduğu gözlenen üç hastaya testten 2-3 saat önce düşük doz (0.5-1mg lorazepam) verildi ve bu hastaların nöropsikolojik değerlendirmeleri 10 dakika dinlenme araları verilerek 30 dakikalık parçalar halinde yapıldı. Hastalara ve kontrol grubuna her nöropsikolojik test öncesi MMSE uygulandı.

Tüm hastalara yoksunluk dönemi tamamlanıp benzodiyazepin tedavileri kesildikten sonra SCID-I yapılandırılmış görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (80) uygulanarak eksen I tanısı (alkol bağımlılığı) doğrulandı ve komorbid eksen I tanıları dışlandı.

III.G. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizlerin tümü SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Olgu sayısının az olması nedeniyle parametrik olmayan istatistiksel analiz yöntemleri tercih edildi. Hasta ve kontrol grubunun, nöropsikolojik test verileri, hipokampus hacimleri ve sürekli değişken içeren demografik verileri (ör. yaş, eğitim süresi, alkol tüketim miktarları) Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik demografik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Hasta grubunun başlangıç ve sekiz haftalık izlem sonundaki nöropsikolojik test performansları ve hipokampal hacimleri arasındaki değişim Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile değerlendirildi. Nöropsikolojik test sonuçları ile demografik veriler arasındaki,

hipokampus hacimleri ile demografik veriler arasındaki ve nöropsikolojik test sonuçları ile hipokampus hacimleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testiyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

III.H. Zaman Çizelgesi

	2008						2009						2010										
	A	E	E	K	A	O	Ş	M	N	M	H	T	A	E	E	K	A	O	Ş	M	N	M	H
Konu seçimi																							
Kaynak inceleme																							
Planlama																							
Veri toplama																							
Değerlendirme																							
Analiz																							
Yazım																							

IV. BULGULAR

IV.A. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

IV.A.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya alkol bağımlılığı tanısı alan ve çalışma kriterlerini karşılayan 18 hasta ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 18 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin tümü erkek ve sağ elini kullanmaktaydı.

Yaş ve eğitim süresine göre eşleştirilen hasta ve kontrol grubunun medeni durum ve çalışma durumları benzer bulundu. Hastalarda kontrollere göre yalnız yaşama oranı yüksekti (Tablo 3).

İlk kez alkol kullanma yaşı, evde başka alkol kullanan kişi olup olmadığı, sigara kullanma oranı, günlük tüketilen sigara adedi, kaç yıldır sigara kullandığı ve vücut kitle indeksi verilerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=18)		Kontrol (n=18)		p
Yaş (yıl±SS)	47.72±6.42		47.67±7.45		0.849
Eğitim süresi (yıl±SS)	11.28±4.12		11.39±4.54		0.886
Medeni durum	n	%	n	%	0.07
Evli	10	56	17	94	
Bekar	8	44	1	6	
İş durumu					0.621
Çalışıyor	8	45	8	45	
İşsiz	4	22	2	10	
Emekli	6	33	8	45	
Ev hayatı					0.034
Çekirdek aile	14	78	18	100	
Yalnız	4	22	0	0	

SS: standart sapma

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun alkol ve sigara kullanım özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=18)	Kontrol grubu (n=18)	İki grubun karşılaştırılması (p değeri)
İlk kez alkol kullanma yaşı (yıl±SS)	18.83±6.46	18.38±3.21	0.866
Yaşam boyu alkol tüketimi (kg±SS)	1604.5±2158.80	8.86±20.94	P<0.001
AUDIT (toplam puan±SS)	32.0±4.81	1.6±1.58	P<0.001
Günlük sigara kullanımı (adet±SS)	32.7±12.76	27.0±12.3	0.215

Sigara içme süresi (yıl±SS)	27.7±9.45		24.2±9.8		0.306
VKİ±SS (kg/m ²)	23.4±4.13		28.1±5.02		0.08
Evde alkol içen	n	%	n	%	0.146
Yok	16	89	18	100	
Var	2	11	0	0	
Ailede alkol sorunu					0.011
Yok	6	33	14	78	
Birinci derece akraba	7	39	4	22	
İkinci derece akraba	5	28	0	0	
Sigara kullanımı					0.008
İçmiyor	1	6	9	50	
İçiyor	17	94	9	50	

SS: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi

IV.A.2. Klinik Özellikler

Hastaların klinik özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların düzenli alkol kullanma yaşı ortalaması 28.3±8.4 idi. Günlük alkol tüketimleri ortalama 17.4±16.4 (ortanca=14.5, min=8, maks=80) standart içki olarak saptandı. Çalışma öncesi son 30 günde ortalama 481.2±501.6 (ortanca 412.5) standart içki, son üç ay içinde ortalama 1412.0±1499.0 (ortanca=1246) standart içki ve yaşam boyu ortalama 1604.5±2158.8 (ortanca=1000.5) kg alkol tükettikleri hesaplandı. Düzenli alkol kullanım süresi ortalaması 19.4±8.4 yıl bulundu.

Altı hasta daha önce yatarak alkol bağımlılığı tedavisi görmüş, diğer 12 hastanın ayaktan veya kendi çabalarıyla alkolü bırakma girişimleri olmuştu. en uzun bırakma süresi ortalaması 234.6±427 (ortanca=97.5, min=4, maks=1825) gün olarak saptandı.

Haftada 5 gün alkol kullanan bir hasta dışında hastaların tümü her gün alkol kullanmaktaydı, 16 hasta son bir yıl içinde en az bir kez film kopması (blackout) yaşamıştı. Geçmiş öykülerinde hastaların 15'inde alkol kesilmesine bağlı yoksunluk belirtileri, ikisinde

alkol kesilmesine bağlı epileptik nöbet, on hastada ise alkol kesilmesini takiben delirium tremens öyküsü vardı.

Çalışma başlangıcında 18 hastadan 14'nde hafif – orta şiddette yoksunluk belirtisi (r. tremor, anksiyete, insomnia), bir hastada delirium tremens tablosu saptandı, üç hastada ise herhangi bir yoksunluk belirtisi gözlenmedi.

Hastalar ve kontrol grubunun ölçek puanlarının karşılaştırılması

Hastaların AUDIT, HAM-A, HAM-D puanları anlamlı olarak sağlıklı gönüllülerden yüksek bulundu. MMSE puanları arasında hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Sekiz haftalık izlem sonunda (V2) hastaların HAM-A, HAM-D puanlarında anlamlı düşüş saptandı, MMSE puanlarında anlamlı değişim gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo 5. Hastaların klinik özellikleri

	Hasta (n=18)	Minimum	Maksimum
Tedavi sayısı (sayı±SS)	2.1±1.6	1	6
Düzenli alkol kullanımının başlangıç yaşı (yıl±SS)	28.3±8.4	16	43
Düzenli alkol kullanımının süresi (yıl±SS)	19.4±8.4	5	35
En uzun bırakma süresi (gün±SS)	234.6±427	4	1825
En son içme miktarı (Sİ±SS)	11.2±16.6	2	75
Son 30 gündeki içme miktarı (Sİ±SS)	481.2±501.6	120	2400
Son üç aydaki içme miktarı (Sİ±SS)	1412±1499	480	7200
Günlük alkol tüketimi (Sİ±SS)	17.4±16.4	8	80
BDZ tedavi dozları (mg±SS)	4.18±3.14	1	10

Sİ: standart içki (12-14 gr etanol), BDZ: benzodiyazepin, SS: standart sapma

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Hasta(V1)	Kontrol	Hasta (V2)	p1 ¹ (V1-K)	p2 ² (V1-V2)
AUDIT puanı±SS	32±4.8	1.6±1.6	-	<0.001	-
HAM-A puanı±SS	15.1±9.5	3±2.7	6.7±6.1	<0.001	0.001
HAM-D puanı±SS	10.2±6.1	1.4±1.2	4.8±5.6	<0.001	0.005
MMSEpuanı±SS	28.2±1.5	28.3±0.96	28.5±1.0	0.961	0.540

AUDIT: Alkol Kullanım Bozuklukları tanıma Testi, HAM-A: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, HAM-D: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Ölçeği, SS:standart sapma, K: kontrol, V1: visit 1, V2: visit 2

1: Mann-Whitney U testi, 2: Wilcoxon İşaretli Sıralar testi

IV.B. Nörobilişsel Değerlendirme Bulguları

IV.B.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Nörobilişsel Performansları

Hastaların ilk nörobilişsel değerlendirmeleri son alkol alımından ortalama 5.2 ± 4.0 gün, ikinci değerlendirmeleri ortalama 58.3 ± 5.1 gün sonra yapıldı.

Hasta (V1) x Kontrol grubu

Hastaların ilk nörobilişsel değerlendirme sonuçları ile kontrol grubunun nörobilişsel değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında (Tablo 7):

- Rey işitsel-sözel öğrenme ve bellek testi: Hastaların, birinci deneme, birden beşe denemelerin toplam puanı, geciktirilmiş hatırlama puanı, diskriminasyon puanı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- Wisconsin kart eşleme testi: Hastaların tamamlanabilen kategori sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük, WCST toplam hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Toplam doğru sayısında anlamlı fark saptanmadı.
- Sözel akıcılık testi: Hastaların toplam sözcük sayısı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu. Perseverasyon sayısında anlamlı fark saptanmadı.
- Görsel kopyalama testi: Hastaların anlık hatırlama ve gecikmiş hatırlama puanları kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- Finger Tapping testi: Hastaların dominant el ortalaması ve dominant olmayan el ortalaması kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- Stroop testi : Hastaların renkleri tamamlama süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamış bulundu. Kelimeler ve interferens kısmını tamamlama süresi ile renk, kelime ve interferens hatalarında anlamlı fark saptanmadı.
- İz sürme testi: Hastaların A kısmını tamamlama süresi ve B kısmını tamamlama süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamış bulundu. Hata sayılarında fark saptanmadı.
- Kategori akıcılık testi: Hastaların toplam sözcük sayısı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu. Perseverasyon sayısında anlamlı fark saptanmadı.

- Sayı sembol testi: Hastaların toplam puanı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Hasta (V1) X hasta(V2)

Hastaların yoksunluk döneminin ilk haftasında yapılan nöropsikolojik test sonuçları (V1) ile sekiz haftalık arınma dönemi sonrası yapılan nöropsikolojik test sonuçları (V2) karşılaştırıldığında (Tablo 7):

- Rey işitsel sözel öğrenme testi: İzlem sonu değerlendirmede, birinci deneme, beşinci deneme birden beşe denemelerin toplam puanı, geciktirilmiş hatırlama puanında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Diskriminasyon puanları arasında fark saptanmadı.
- Sözel akıcılık testi: İzlem sonu değerlendirmede, toplam sözcük sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Perseverasyon sayısında anlamlı fark saptanmadı.
- Görsel kopyalama testi: İzlem sonu değerlendirmede, anlık hatırlama ve gecikmiş hatırlama puanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.
- Stroop testi: İzlem sonu değerlendirmede, renkleri tamamlama süresi, kelimeler kısmını tamamlama süresi, interferens kısmını tamamlama süresinde ve interferens hatalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Kelime ve renk hatalarında anlamlı fark saptanmadı.
- İz sürme testi: İzlem sonu değerlendirmede, A kısmını tamamlama süresi ve B kısmı tamamlama süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. A ve B kısmı hata sayılarında anlamlı fark saptanmadı.
- Sayı sembol testi: İzlem sonu değerlendirmede testin toplam puanında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Hasta (V2) X kontrol grubu

Sekiz haftalık arınma dönemi sonrası yapılan (V2) nöropsikolojik testler ile kontrol grubunun nöropsikolojik testleri ile karşılaştırıldığında (Tablo 7):

- Finger tapping testi: Hastaların dominant el ortalaması ve dominant olmayan el ortalaması kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu.

- Kategorik akıcılık testi: Hastaların toplam sözcük sayısı puanları kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun nörobilişsel performanslarının karşılaştırılması

	Hasta (V1) (ort±SS)	Kontrol (ort±SS)	Hasta (V2) (ort±SS)	p1 ¹ (V1-K)	p2 ¹ (V2-K)	p3 ² (V1-V2)
Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 1	5.33±1.7	6.8±1.5	6.8±1.4	0.011	0.858	0.001
Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 5	8.9±3.0	11.2±1.5	11.0±2.2	0.21	0.936	0.014
Rey işitsel sözel öğrenme testi 1'den 5'e toplam	36.7±9.6	48.4±7.9	46.7±7.4	0.001	0.692	<0.001
Rey işitsel sözel öğrenme testi geciktirilmiş hatırlama	5.9±3.7	9.6±2.2	8±3.4	0.003	0.291	0.007
Rey işitsel sözel öğrenme testi diskriminasyon puanı	11.2±2.6	13.1±2.3	12.0±2.3	0.043	0.281	0.2
Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı	2.4±2.0	3.9±1.9	3.1±2.5	0.027	0.297	0.342
Wisconsin kart eşleme testi toplam doğru sayısı	60.0±16.4	69.2±8.2	66.2±17.3	0.083	0.825	0.276

Wisconsin kart eşleme testi toplam hata sayısı	62.3±23.7	41.6±24.0	48.4±28.7	0.011	0.613	0.118
Wisconsin kart eşleme testi perseveratif hata yüzdesi	23.1±10.0	15.7±8.2	17.6±9.9	0.026	0.669	0.236
Sayı dizisi testi ileriye doğru	5.2±1.5	5.3±1.9	5.8±2.1	0.835	0.596	0.142
Sayı dizisi testi geriye doğru	5.4±1.6	5.6±2.2	5.2±2.0	0.910	0.676	0.972
Sayı dizisi testi toplam	10.6±2.7	10.9±3.9	11.1±3.9	0.962	0.861	0.359
Sözel akıcılık testi toplam sözcük sayısı	25.5±9.6	40.1±15.7	34.0±13.5	0.005	0.268	0.004
Sözel akıcılık testi perseverasyon sayısı	0.8±1.3	1.7±2.8	0.9±1.3	0.318	0.574	0.810
İşitsel sessiz harf sıralama	44.7±7.0	46.9±8.5	46.1±5.7	0.334	0.646	0.353
Görsel kopyalama testi anlık hatırlama	27.2±5.0	33.4±4.1	31.3±4.3	<0.001	0.259	0.006
Görsel kopyalama testi geç hatırlama	20.7±7.2	27.6±8.8	25.9±7.8	0.038	0.558	0.02
Finger tapping dominant el ortalaması	36.5±10.1	44.0±7.5	37.8±8.3	0.025	0.03	0.632

Finger tapping dominant olmayan el ortalaması	34.2±8.8	41.6±6.8	35.8±7.8	0.011	0.021	0.705
Stroop testi renkler(sn)	50.2±12.0	42.3±10.7	39.6±7.4	0.04	0.429	0.002
Stroop testi renk hataları	0.9±2.1	1.4±2.9	0.6±1.9	0.282	0.139	0.598
Stroop testi kelimeler (sn)	43.8±19.9	32.1±6.8	31.7±5.8	0.066	0.681	0.019
Stroop testi kelime hataları	0.6±1.9	0.1±0.5	0.1±0.3	0.531	0.597	0.180
Stroop testi interferens(sn)	96.1±25.6	92.8±46.8	78.6±17.9	0.229	0.496	0.014
Stroop testi interferens hataları	4.6±6.1	3.2±5.6	2.1±2.7	0.296	0.744	0.04
İz sürme testi A tamamlama süresi (sn)	61.7±20.7	46.4±23.8	41.2±15.0	0.04	0.8	0.002
İz sürme testi A hata sayısı	02.±0.4	0.2±0.4	0.1±0.2	0.678	0.154	0.317
İz sürme testi B tamamlama süresi (sn)	185.1±94.3	121.1±78.8	142.7±76.6	0.034	0.248	0.025
İz sürme testi B hata sayısı	1.7±1.6	1.8±2.1	1.7±1.8	0.858	0.818	0.687
Kategorik akıcılık testi toplam sözcük sayısı	18.7±4.1	23.5±6.5	20.0±7.0	0.015	0.05	0.359

Kategorik akıcılık testi perseverasyon sayısı	0.3±0.6	0.8±1.1	0.6±0.9	0.08	0.49	0.248
Sayı sembol testi	30.7±12.2	43.7±14.3	43.4±14.4	0.006	0.962	<0.001

SS: standart sapma, ort: ortalama, sn: saniye, K: kontrol grubu

1: Mann-Whitney U testi, 2: Wilcoxon İşaretli Sıralar testi

IV.B.2. Hasta Grubunun Nörobilişsel Performansı ile Sosyodemografik ve Klinik Verileri Arasındaki Korelasyonlar

- Yaş: Yaşla başlangıçtaki (V1) nöropsikolojik testler arasında korelasyon saptanmadı.
- Eğitim süresi: Hasta grubunda eğitim süresi ile Rey testi birinci deneme ($r=0.715$, $p=0.001$), sözel akıcılık testi toplam sözcük sayısı ($r=0.711$, $p=0.001$), sözel akıcılık testi perseverasyon sayısı ($r=0.563$, $p=0.015$), sayı sembol testi ($r=0.609$, $p=0.004$) arasında pozitif; stroop testi interferens hataları ($r=-0.764$, $p<0.001$), iz sürme testi B kısmını tamamlama süresi ($r=-0.580$, $p=0.012$) arasında negatif korelasyon saptandı.
- Son üç ayda günlük tüketilen alkol miktarı: Hastaların günlük ortalama tükettikleri standart içki miktarı ile WCST toplam hata sayısı ($r=0.492$, $p=0.045$), Stroop testi kelimeler kısmını tamamlama süresi ($r=0.678$, $p=0.002$), iz sürme testi A kısmını tamamlama süresi ($r=0.564$, $p=0.015$) arasında pozitif; Rey testi beşinci deneme ($r=-0.536$, $p=0.022$), Rey testi birinci ve beşinci deneme toplam ($r=-0.681$, $p=0.002$), sözel akıcılık testi perseverasyon sayısı ($r=-0.511$, $p=0.03$), görsel kopyalama testi geç hatırlama ($r=-0.670$, $p=0.002$) puanları arasında negatif korelasyon saptandı.
- Geçmişteki alkol tedavisi sayısı: Hastaların geçmişteki ayaktan ya da yatarak gördükleri alkol tedavisi sayısı ile kategorik akıcılık testi toplam sözcük sayısı arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.592$, $p=0.033$).
- Ölçek puanları: Hasta grubunda HAM-D, HAM-A ölçeği ve AUDIT puanları ile herhangi bir nöropsikolojik test arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
- Benzodiyazepin dozları: On dört hastanın arınma tedavisi olarak aldıkları lorazepam dozları ortalamasıyla FT testi dominant olan/olmayan el ortalamaları arasında anlamlı

negatif korelasyon saptandı (dominant el: $r=-0.717$, $p=0.004$; dominant olmayan el: $r=-0.762$, $p=0.002$).

IV.C. Manyetik Rezonans Beyin Görüntüleme Bulguları

Hastaların ilk MR görüntülemeleri son alkol alımından ortalama 6.3 ± 3.7 gün, ikinci görüntülemeleri ortalama 59.2 ± 4.9 gün sonra yapıldı.

IV.C.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Hipokampus Hacimleri

Hasta grubunun çalışma başlangıcındaki total (sağ+sol) hipokampus hacimlerinin ortalaması (H1) 8.28 ± 0.77 (min= 7.23, maks=9.86) cm^3 olarak ölçüldü. Sekiz haftalık alkolden arınma dönemi sonunda total hipokampus hacimlerinin ortalaması (H2) 9.27 ± 1.0 (min=7.56, maks=12.0) cm^3 olarak ölçüldü (Tablo 8).

Kontrol grubunun hipokampus hacim ortalaması (HK) 11.27 ± 1.7 (min=8.66, maks=14.45) cm^3 olarak ölçüldü (Tablo 8).

Hasta grubunun çalışma başındaki (baseline) hipokampal hacimlerinin (H1) kontrol grubundan (HK) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($Z=-4.651$, $p<0.001$). H2 ile HK hacimleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun çalışma sonu hipokampal hacimlerinin (H2) kontrol grubuna (HK) göre halen anlamlı şekilde küçük olduğu saptandı. ($Z=-3.449$, $p=0.001$, Tablo 8).

Yaklaşık sekiz haftanın sonraki değerlendirmede hastaların hipokampal hacminde anlamlı artış olduğu saptandı. Başlangıçta 8.28 ± 0.77 olan hipokampal hacim ortalaması (H1), sekiz haftanın sonunda 9.27 ± 1.0 (H2) olarak ölçüldü ($Z= -2.849$, $p=0.005$, Tablo 8).

Tablo 8. Hasta (H1-H2) ve kontrol grubunun hipokampus hacimlerinin karşılaştırılması

Hipokampus hacimleri (cm ³)	Hasta (ort±SS)	Kontrol (ort±SS)	p1*	p2**	p3***
Başlangıç	8.28±0.77	11.27±1.7	<0.001	0.001	0.05
İzlem sonu	9.27±1.0	-			

SS:standart sapma, ort: ortalama

*Hasta grubunun başlangıç hipokampus hacimleri-kontrol grubunun hipokampus hacimlerinin karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

**Hasta grubunun izlem sonu hipokampus hacimleri-kontrol grubunun hipokampus hacimlerinin karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

***Hasta grubunun başlangıç-izlem sonu hipokampus hacimlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar testi)

IV.C.2. Hipokampus Hacimleri ile Demografik, Klinik Özellikler ve Nörobilişsel Değerlendirme Arasındaki Korelasyonlar

IV.C.2.1. Hipokampus Hacimleri ile Demografik ve Klinik Özellikler Arasındaki Korelasyonlar

Hasta grubu

Eğitim süresi, ilk kez alkol içme yaşı, düzenli alkol içme yaşı, düzenli alkol kullanım süresi, tedavi başvurusu öncesi en son içme miktarı, ortalama günlük, son üç ayda, son 30 günde ve yaşam boyu tüketilen alkol miktarı, önceki tedavi başvurularının sayısı, yatış sayısı, yoksunluk öyküsü, konvülsiyon öyküsü, şimdiki yoksunluk-delirium tremens-konvülsiyon varlığı, vücut kitle endeksi, sigara içme miktarı, süresi ve ölçek puanları (V1: HAM-A, HAM-D, MMSE, AUDIT) ile çalışma başındaki hipokampus total hacmi (H1) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sekiz haftalık arınıklık sonrası ölçülen hipokampus hacmi (H2) ile V2 MMSE ölçek puanı ($r=0.487$, $p=0.04$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

IV.C.2.2. Hasta Grubunda Hipokampus Hacimleri ile Nörobilişsel Değerlendirme Arasındaki Korelasyonlar

Çalışma başlangıcında yapılan (V1) bellekle ilişkili nöropsikolojik test sonuçlarından (RAVLT, sayı dizileri testi, görsel kopyalama testi, işitsel üçlü sessiz harf testi) hiçbirisi ile H1 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Çalışma sonundaki (V2) bellekle ilişkili nöropsikolojik test sonuçlarından (RAVLT, sayı dizileri testi, görsel kopyalama testi, işitsel üçlü sessiz harf testi) hiçbirisi ile H2 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

IV.C.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Ventrikül Hacimleri

Hasta grubunun çalışma başlangıcındaki total (lateral ventriküller+üçüncü+dördüncü) ventrikül hacimlerinin ortalaması (Vt1) 29.20 ± 17.25 (min= 8.342, maks=69.047) cm^3 olarak ölçüldü. Sekiz haftalık alkolden arınma dönemi sonunda total ventrikül hacimlerinin ortalaması (Vt2) 24.75 ± 15.68 (min=8.245, maks=63.518) cm^3 olarak ölçüldü (Tablo 9).

Kontrol grubunun ventrikül hacim ortalaması (VtK) 17.48 ± 8.60 (min=8.09, maks=45.54) cm^3 olarak ölçüldü (Tablo 9).

Hasta grubunun çalışma başındaki (baseline) ventrikül hacimlerinin (Vt1) kontrol grubundan (VtK) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($Z=-2.120$, $p=0.034$). Vt2 ile VtK hacimleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun çalışma sonu ventriküler hacim ortalamaları (Vt2) ile kontrol grubunun ventriküler hacim ortalamaları (VtK) arasında anlamlı fark bulunmadı. ($Z= -1.360$, $p=0.174$, Tablo 9).

Yaklaşık sekiz haftanın sonundaki değerlendirmede hastaların total ventrikül hacminde anlamlı düşüş olduğu saptandı. Başlangıçta 29.20 ± 17.25 olan ventrikül hacim ortalaması (Vt1), sekiz haftanın sonunda 24.75 ± 15.68 (Vt2) olarak ölçüldü ($Z= -3.636$, $p<0.001$, Tablo 9).

Tablo 9. Hasta (Vt1-Vt2) ve kontrol grubunun ventrikül hacimlerinin karşılaştırılması

Ventrikül hacimleri (cm ³)	Hasta (ort±SS)	Kontrol (ort±SS)	p 1*	p2**	p3***
Başlangıç	29.20±17.25	17.48±8.60	0.034	0.174	<0.001
İzlem sonu	24.75±15.68	-			

SS:standart sapma, ort: ortalama

*Hasta grubunun başlangıç ventrikül hacimleri-kontrol grubunun ventrikül hacimlerinin karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

**Hasta grubunun izlem sonu ventrikül hacimleri-kontrol grubunun ventrikül hacimlerinin karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

***Hasta grubunun başlangıç-izlem sonu ventrikül hacimlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon İşaretli Sıralar testi)

IV.C.4. Ventrikül Hacimleri ile Demografik, Klinik Özellikler ve Nörobilişsel Değerlendirme Arasındaki Korelasyonlar

IV.C.4.1. Hasta Grubunda Ventrikül Hacimleri ile Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Arasındaki Korelasyonlar

Eğitim düzeyi, ilk kez alkol içme yaşı, düzenli alkol içme yaşı, düzenli alkol kullanım süresi, tedavi başvurusu öncesi en son içme miktarı, ortalama günlük, son üç ayda, son 30 günde ve yaşam boyu tüketilen alkol miktarı, önceki tedavi başvurularının sayısı, yatış sayısı, yoksunluk öyküsü, konvülzyon öyküsü, şimdiki delirium tremens-konvülzyon varlığı, vücut kitle endeksi, sigara içme miktarı, süresi ve ölçek puanları ile çalışma başındaki total ventrikül hacimleri (Vt1) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yaş ve şimdiki yoksunluk ile Vt1 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (yaş: $r=0.596$, $p=0.05$; şimdiki yoksunluk: $r=0.646$, $p=0.04$).

IV.C.4.2. Hasta Grubunda Ventrikül Hacimleri ile Nörobilişsel Değerlendirme Arasındaki Korelasyonlar

Çalışma başlangıcında (V1) Stroop testi renkler kısmını tamamlama süresi ile başlangıç ventrikül hacimleri (Vt1) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.545$, $p=0.019$). Kalan nöropsikolojik testlerden hiçbiri ile Vt1 arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Çalışma sonundaki (V2) nöropsikolojik test sonuçlarından hiçbiri ile Vt2 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

IV.C.5. Nörobilişsel Performanstaki Değişim ile Hipokampus ve Ventrikül Hacimlerindeki Değişim Arasındaki Korelasyonlar

Başlangıçta (V1) ve yaklaşık sekiz hafta aralıkta sonunda (V2) nörobilişsel test performanslarındaki değişim ile (V2-V1) hipokampal hacim değişimleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

İki visit arasında (V2-V1) ventrikül hacimlerindeki değişim (ΔVt ortalama=-4.45 cm³) ile TMT B testini tamamlama sürelerinin farkı ($\Delta TMTB$ = -42.43 sn) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.688$, $p=0.002$).

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada alkol bağımlılarında uzun süreli ve yoğun miktarda alkol kullanımının bilişsel işlevler, hipokampus ve ventrikül hacimleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Alkol alımının kesilmesini takiben ilk günlerde ve yaklaşık sekiz haftalık arınıklık döneminin ardından bilişsel işlevlerdeki, hipokampal ve ventriküler hacimlerindeki değişim incelenmiş ve sağlıklı gönüllülerin verileriyle karşılaştırılmıştır.

V.A. Bilişsel İşlevler

Alkol kesilmesini izleyen birinci-sekizinci günler (bir hastada 18. gün) içinde yapılan nörobilişsel testlerde hastalarda öğrenme, sözel bellek (RAVLT’de hemen ve geciktirilmiş hatırlama, Rey diskriminasyon puanı), problem çözme, planlama, sıralama, bilişsel esneklik, inhibisyon gibi yürütücü işlevler (WCST kategori sayısı, hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, TMT A ve B kısmı tamamlama süresi), sözel olmayan bellek (GK hemen/geç hatırlama), sözel beceriler, dil becerileri (kategorik akıcılık testi, sözel akıcılık testi), üst ekstremite motor becerisi (dominant/dominant olmayan elde FT), dikkat, konsantrasyon, vijilans (Stroop testi kelimeler kısmı ve TMTA ve B) ve görsel-uzamsal beceriler (sayı sembol testi, TMT A ve B, GK) alanlarında kontrollere göre anlamlı bozulma saptanmıştır.

Hastaların çalışma başında (V1) ve yaklaşık sekiz haftalık izlem sonunda (V2) yapılan testleri karşılaştırıldığında, ilk değerlendirmede bozulma saptanan hemen hemen tüm alanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Sözel bellek/öğrenme, görsel bellek, yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, vijilans, fonolojik dil becerileri ve görsel-uzamsal beceri skorları ilk değerlendirmeye göre anlamlı şekilde artmıştır. İlk değerlendirmede bozulmuş olan WCST performansı, ikinci değerlendirmede puan olarak artış göstermesine karşın bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. RAVLT diskriminasyon, kategorik akıcılık, dominant/dominant olmayan elde FT izlem sonunda anlamlı düzelme saptanmayan diğer testlerdir.

İzlem sonu ikinci nörobilişsel test sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hastaların üst ekstremite motor becerisi ve semantik dil becerisi alanlarında halen kontrollerin gerisinde olduğu görülmektedir. Literatürde arınıklığa karşın semantik dil becerisi ve motor beceri alanlarındaki defisitlerin devam ettiğini gösteren başka çalışmalar bulunmaktadır (33;55).

Alkolün bilişsel işlevlere etkisi konusunda literatürdeki çalışmalar, bilişsel bozulmanın en belirgin biçimde sözel ve sözel olmayan öğrenme (54), görsel-uzamsal beceriler, tanımlayıcı ve kısa süreli bellek, yürütücü işlevler ve motor beceri (55) alanlarında olduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda ayıklığın erken döneminde yapılan başlangıç nörobilişsel değerlendirme sonuçları literatürle benzer bilişsel alanlarda bozulmaya işaret etmektedir. Yaklaşık sekiz haftalık arınıklık sonrası yapılan nörobilişsel değerlendirme sonuçları başlangıçta saptanan bozulmanın büyük oranda düzeldiğini göstermektedir. Alkolün kesilmesi sonrası bilişsel işlevlerde düzelme başka çalışmalarda da bildirilmiştir (36;81). Alkol bağımlılarında bilişsel bozulmayı araştıran çalışmalar sıklıkla alkolden arınma sonrası ilk aylara yoğunlaşmıştır (7). Çünkü gerek bilişsel işlevlerde gerekse beyin yapısında en belirgin iyileşmenin arınma sürecinin ilk haftalarında gerçekleşmekte olduğu bilinmektedir.

Sözel ve motor becerilerdeki bozulma sekiz haftalık arınıklığa rağmen sürmektedir. Arınıklık döneminde bazı alanlarda (bellek, görsel-uzamsal beceriler, yürütücü işlevler) bilişsel defisitlerin sürdüğü bilinmektedir (26) ve arınıklık süresi uzadıkça iyileşmenin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (36). Uzun dönemli çalışmalar sayıca az olmasına karşın dört yıllık bir yoksunluk süresi içinde alkol bağımlılarının kontrollerle eşit bilişsel düzeye ulaştığı (7) ve yedi yıla varan yoksunluk sürelerinde uzamsal işleme sürecinde hafif bir gecikme dışında pek çok bilişsel işlevin düzeldiği bildirilmiştir (14;56). Benzer şekilde uzun süreli yoğun alkol kullanım öyküsü olan (min=21.5 yıl, maks=44.5 yıl) yaşlı alkol bağımlılarında, 6 ay-45 yıl arasında değişen arınıklık sonrası bilişsel performans kontrollerle aynı düzeyde bulunmuştur (53). Yazarlar bu sonucu çeşitli nedenlerle açıklamıştır: ağır alkol tüketimi yaşam süresini kısaltan bir durum olduğundan çok fazla miktarlarda alkol tüketen ve bilişsel durumu bozuk bireyler ileri yaşlara kadar yaşamıyor olabilir ya da yoğun alkol tüketen ve bilişsel etkilenmesi olanların ayıklığı sürdürmeleri daha güç olduğu için alkolü bırakamamaları bir neden olabilir. Ayrıca çalışmadaki hastalar alkol kullanımına karşın bilişsel etkilenme yaşamayan bireyler olabilir.

Bellek: Çalışmamızda bellek testlerinde erken dönem bilişsel değerlendirmede bozulma saptanmıştır. Hastaların sözel ve görsel alanda hemen ve geç hatırlama, verilen bir listeden öğrendikleri kelimeleri ayırt etme becerileri (diskriminasyon) anlamlı olarak bozulmuştur. Sekiz hafta sonraki değerlendirmede ise bellek testlerinin hemen tümünde anlamlı düzelme vardır. Yalnızca RAVLT diskriminasyon puanı V1-V2 arasında anlamlı düzelme

göstermemiştir. Literatürde erken dönemde bellek bozulmasını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır: özellikle arınma tedavisinin ilk ayı içinde işleyen bellek, epizodik bellek, semantik öğrenme bozukluğu (33), görsel bellek (82), mantıksal bellek (77), uzun süreli bellek (8) ve geç tanımda (disriminasyon) bozulma (24) bildirilmiştir. Buna karşın Noel ve ark (2001), yoksunluğun ilk 20 gününde, ilaç almayan 30 alkol bağımlısıyla yaptıkları çalışmada en belirgin bozulmanın yürütücü işlevlerde olduğuna, belleğin daha az oranda etkilendiğine ve bunun kaydetmedeki bir bozukluktan çok kayıtlı bilgiyi kullanmada bozulma olduğuna dikkat çekmişlerdir (83). Benzer şekilde bir aylık arınma sonrası 71 alkol bağımlısında başka alanlarda bozulma olmasına karşın bellek işlevlerinin korunduğunu bildirilmiştir (55).

Bellek konusundaki çelişkili veriler belleği değerlendiren testlerin farklılıklarıyla açıklanmaya çalışılmıştır: frontal yürütücü sistemler ile medial temporal sistem işlevleriyle ilişkili olduğu düşünülen; kodlama, semantik organizasyon, öğrenilmiş materyalin geri çağırılması gibi aktif stratejiler gerektiren öğrenme ödevlerinde daha fazla bozulma olduğu dikkat çeken bir bulgudur (36). Yani bu tür bellek işlevleri yürütücü işlevlerle benzerdir. Fakat bizim çalışmamızda olduğu gibi strateji gerektirmeyen ve verilen bir listeden doğru olan itemin seçilmesine dayanan bellek testleri (ör. RAVLT) komplike olmayan alkol bağımlılarında korunuyor olabilir (55) ya da ayıklığın çok erken döneminde hızla düzeliyor olabilir. Hızlı düzelmeye örnek olarak bir çalışmada arınma tedavisinin ilk günlerinde (1-3. gün) bellek bozulmasının belirgin olduğu, sonrasında düzelmenin başladığı, en fazla düzelmenin ilk yedi günde gerçekleştiği ve ilerleyen günlerde bellek bozukluğunun hafif düzeylerde sürdüğü bildirilmiştir (84). Seifer ve ark.'nın (2003) alkolden arınma için medikal tedavi alan (karbamazepin) veya almayan, hafif-orta şiddette yoksunluk belirtileri olan hastalarla yaptıkları bir çalışmada yoksunluğun birinci gününde hemen hatırlamada bozulma saptanmış ve üçüncü, yedinci ve 14. günlerde bellek bozulması saptanmamıştır (85). Listedeki doğru tanıma sadece ilaç alan hafif yoksunluk belirtileri olan grupta birinci ve üçüncü gün bozuk bulunmuş ve bu bozulma üçüncü günden sonra anlamını kaybetmiştir. Çalışmamızda kontrol grubuna nörobilişsel testler bir kez yapıldığından bellek testlerindeki öğrenme etkisi (practice effect) kontrol edilememiştir. Hemen ve gecikmiş sözel hatırlamada sekiz haftalık arınıklıkla düzelme saptanmasında öğrenme etkisinin rolüne dikkat edilmelidir. Ancak Seifer ve ark.'nın (2003) bulgusunun aksine çalışmamızda öğrenme etkisine karşın doğru tanımda

(diskriminasyon) anlamlı düzelme saptanmamıştır. Bu bulgu diğer bellek testlerindeki iyileşmenin sadece öğrenme etkisiyle açıklanamayacağını düşündürmektedir.

Öğrenme etkisinin dikkate alındığı bir çalışmada, ilaç almayan alkol bağımlılarında birinci ve beşinci haftada tekrarlanan testlerde kısa süreli sözel bellek (AVLT, hemen hatırlama) bozukluğunun sürdüğü gösterilmiştir (81). Bu bulgu gibi çalışmamızda saptadığımız sözel ve görsel bellek bozukluğu bulgusu, alkol bağımlılarında sadece daha ileri düzey bellek işlevlerinin bozulurken daha basit (stratejik olmayan) bellek işlevlerinin korunduğu görüşüne (86) ters düşmektedir. Basit bellek işlevleri beyinde daha az nöral sistemle ilişkili olduğundan görece erken düzeliyor olabilir. Basit bellek işlevlerinde hızlı düzelme erken dönem beyin iyileşmesinin göstergesi olarak yorumlanabilir. Frontal bölge ve hipokampusu de kapsayan temporal sistemlerle ilişkili stratejik bellek işlevlerinin düzelmesi ise daha fazla zaman alıyor ve bu alandaki bozulma arınlığının ileri safhalarında da varlığını sürdürüyor olabilir (87). Çalışmamızda sekiz hafta içinde hipokampus hacimlerinin iyileşmesine karşın kontrollerin değerlerine ulaşamaması yavaş iyileşme görüşünü desteklemektedir. İki yıl izlenen alkol bağımlılarında içmemeyi sürdürenlerde kontrollere oranla daha fazla sözel bellek iyileşmesi (WMS-R genel/sözel bellek indeksi) saptanırken tekrar içenlerde bellek bozukluğunun düzelmediği bildirilmiştir (36). Üç yıldan kısa ayıklığı olan 13 komplike olmayan alkol bağımlısında WMS-R genel bellek, sözel bellek, mantıksal bellek skorları kontrollerden düşükken, arınlık süresi beş yıla çıkarıldığında (18 hasta) bellek testleri kontrollerle eşit bulunmuştur (56).

Pitel ve ark. (2007)'nın, arınma tedavisinin 3-21. günleri arası ilaçsız alkol bağımlılarında bellek bozulması ile öğrenmeye odaklandıkları ve epizodik bellek, işleyen bellek, semantik öğrenmede kontrollere göre bozulma saptadıkları çalışmada, bağımlıların öğrenme sırasında yüksek düzey işlevleri kullanarak bilişsel bozulmayı kompanse etmeye çalıştıkları gösterilmiştir (33). Alkol bağımlılarının yüksek bilişsel işlevleri devreye sokarak kompensasyon yaptığına ilişkin bulgu fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında da bildirilmektedir (88;89). Bahsedilen kompensasyon düzeneği alkolün bilişsel işlevleri bozucu etkisinin hafif-orta düzeyde kalmasını sağlıyor ve arınlık uzayıp bilişsel işlevler iyileşene kadar hastaların günlük yaşamını sürdürmesinde rol oynuyor olabilir.

Ayrıca yoksunluğun çok erken evrelerinde basit bellek işlevlerinin, hafif bile olsa yoksunluk belirtileri ve yoksunluk tedavilerinden etkilenecek bozulması ve arınlık uzayıp yoksunluk belirtileri ortadan kalkınca normale dönmesi de bu hızlı düzelmeyi açıklayabilir.

Frontal ve temporal sistemlerle ilişkili stratejik bellek işlevlerinin düzelmesi ise yoksunluk belirtilerinden bağımsız olarak daha fazla zaman alıyor olabilir.

Yürütücü işlevler: Çalışmamızda erken dönem bilişsel değerlendirmede yürütücü işlevlerde bozulma saptanmıştır. WCST’de tamamlanan kategori sayısı, doğru sayısı kontrollerden anlamlı olarak düşükken, yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastaların TMT A ve B kısmını tamamlama süresi kontrollerden uzundur, ama hata sayıları arasında fark yoktur. Sekiz haftalık izlem sonu test sonuçlarını başlangıçtaki test sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda; TMT A ve B, Stroop testi kelimeler ve interferens kısmını tamamlama süresinde ve Stroop testi interferens hatalarında anlamlı azalma saptanırken, WCST sonuçlarında sayısal olarak iyileşme olmasına karşın iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özellikle yürütücü işlev testlerinin öğrenme etkisinin en çok ortaya çıktığı testler olduğu bilinmektedir (73;90). Bu nedenle öğrenme etkisine karşın çalışmamızda yürütücü işlevlerde (WCST) anlamlı düzelme saptanmaması önemli bir bulgudur. Hastalar diğer yürütücü işlev testlerinde (Stroop interferens ve TMT B) ve dikkat/konsantrasyon alanında iyileşme göstermiştir. Fakat öğrenme etkisi nedeniyle yürütücü işlevleri gösteren diğer testlerdeki iyileşme (Stroop interferens, TMT B) dikkatli yorumlanmalıdır. WCST skorlarında anlamlı iyileşme olmaması ve diğer yürütücü işlev testlerindeki iyileşmede öğrenme etkisinin payı düşünülürse çalışmamız, yürütücü işlevlerdeki düzelmenin sekiz haftalık arınıklığa rağmen halen istenen düzeye ulaşmadığını düşündürmektedir. Literatürde alkol bağımlılarındaki yürütücü işlev bozukluğunun varlığı yoksunluğun ilk haftalarında (24;81;82) ve izleyen aylarda (22) gösterilmiştir. Yürütücü işlev etkilenmesi alkol bağımlılığı tedavisinde çok önemli bir yere sahiptir. Çünkü tedavi sonrası devam eden yürütücü işlev bozukluğu, alkol bağımlılarındaki tedavi uyumsuzluğu ve relaplardan sorumlu tutulmaktadır (73).

Noel ve ark (2001), yoksunluğun ilk 20 gününde, ilaç almayan 30 alkol bağımlısıyla yaptıkları çalışmada en belirgin bozulmanın yürütücü işlevlerde olduğunu, belleğin daha az oranda etkilendiğini saptamıştır. Yürütücü işlevlerde etkilenmenin en çok inhibisyon, planlanlama, kuralı anlama ve koordinasyon alanlarında olduğunu bildirilmiş, bozulma performans hızının düşüklüğüne değil frontal lob disfonksiyonuna bağlanmıştır (83). Çalışmamızda hastalarda yürütücü işlev bozukluğu yanında performans hızında da belirgin düşme bulunmuştur (Stroop renk, kelime, TMT A). Her ne kadar çalışmamızda bazı hastaların

hızını benzodiyazepin tedavisinin etkilemiş olabileceği akılda tutulmalıysa da lorazepam dozlarıyla yürütücü işlev performansları arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatürde ilaçsız alkol bağımlılarında bizim gibi performans hızında düşüklük saptayan başka çalışmalar bulunmaktadır (7).

Yoksunluk belirtileri, çalışmamızın başlangıcındaki değerlendirmede vital izlem ve fizik muayene ile kontrol edilmiş olsalar da, yürütücü işlev testlerini olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Ancak sekiz haftalık arınıklık sonrası yürütücü işlev testi olan WCST’de anlamlı iyileşmenin saptanmaması alkolün yoksunluk belirtilerinden bağımsız olarak yürütücü işlevleri bozduğunu düşündürmektedir.

Manning ve ark., (2008)’nın 30 alkol bağımlısına arınma tedavisinin (klordiazepoksit 45-160 mg/gün) ikinci-beşinci ve tedavi sonrası 26-28. günlerinde bilişsel değerlendirme uyguladıkları çalışmada, sözel beceriler ve belleğin yanı sıra yürütücü işlevlerde bozulma saptanmıştır. Tedavi sonrası testlerde sözel beceriler ve bellekte anlamlı düzelme bildirilirken yürütücü işlevlerde (planlama, bilişsel esneklik, problem çözme) anlamlı düzelme saptanmamıştır (73). Aynı çalışmada benzodiyazepin dozu ile hastaların motor performans hızları ve testlerdeki herhangi bir latans (gecikme) parametresi arasında ilişki bulunmamıştır.

Sullivan ve ark. (2000), bir aylık arınma sonrası 71 alkol bağımlısında yürütücü işlevlerde bozulmanın sürdüğünü göstermiştir (55).

Çalışmamızda saptadığımız yürütücü işlev bozukluğu beynin frontal alanlarının alkolün etkilerine yatkın olduğuna ilişkin literatür verilerini desteklemektedir. Fakat alkolün beyni bir bütün olarak ve olumsuz yönde etkilediğini savunan yaygın (diffüz) etkilenme hipotezine (7) de ters düşmemektedir. Çünkü günümüzde yürütücü işlevlerin yalnızca frontal loblarla değil, subkortikal yapılar ve serebellumla da bağlantılı olduğu bilinmektedir (49).

Sözel beceriler/dil becerileri: Sözel beceriler ve dil becerileri yürütücü işlevlerin bir parçasıdır ve sözel yürütücü işlevler olarak da adlandırılır (73). Çalışmamızda erken dönem bilişsel değerlendirmede hastalarda semantik (kategorik akıcılık testi) ve fonolojik (COWAT) dil becerilerinde kontrol grubuna göre anlamlı bozulma saptanmıştır. Sekiz haftalık izlem sonunda fonolojik dil becerisinde anlamlı düzelme olduğu bulunmuştur. Alkol kesilmesinden sonraki aylarda sözel akıcılığın kontrollerle benzer olduğu başka çalışmalarda gösterilmiştir (54;77;83;91). Ancak çalışmamızda semantik dil becerisinin göstergesi olan kategorik akıcılık testinde anlamlı düzelme saptanmamış ve ayıklığa rağmen hastaların halen kontrol grubunun

gerisinde olduğu görülmüştür. Kategorik akıcılıktaki bu bozulma alkol bağımlılarında bildirilen kayıtlı bilgiyi kullanma bozukluğu ile ilişkili olabilir (83). Ayrıca Pitel ve ark. (2007), erken dönem yoksunlukta (ilk 15 gün), tedavi almayan alkol bağımlılarında semantik öğrenmede, özellikle isimlendirerek öğrenmede bozulma saptamıştır (33). Hastaların yeni bilgiyi epizodik belleğe kodlamada yetersiz oldukları, tekrarlamalarla ve geribildirimleri değerlendirerek öğrenmede kontrollerden geri kaldıkları, işleyen belleklerinin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu verilere dayanarak semantik öğrenme ve bellek bozukluğunun da kategorik akıcılık performansının düşmesinde etkisi olabilir. Fakat bizim bulgumuzun tersine, erken dönem arınıklıkta (ilk 20 gün) kategorik akıcılık puanlarını (83) ve en az üç haftalık arınma sonrası semantik dil becerilerini (54) kontrollerden farksız bulan çalışmalar da bulunmaktadır (54).

Görsel-uzamsal beceriler ve dikkat: Çalışmamızın başlangıcındaki bilişsel değerlendirmede, hastalarda görsel-uzamsal beceriler (sayı sembol testi, görsel kopyalama testi, TMT B) ve bölünmüş dikkat, konsantrasyon, vijilans testlerinde (Stroop kelimeler kısmı, TMT A ve B) anlamlı bozulma saptanmıştır. Sekiz hafta sonraki değerlendirmede görsel-uzamsal becerilerde ve dikkat testlerinde iyileşme olduğu bulunmuştur..

Arınıklığın ilk ayı içinde (24;60) ve ilerleyen haftalarda (22) görsel-uzamsal beceriler ve dikkat testlerinde bozulma gösterilmiştir. Sullivan ve ark. (2000) bir aylık arınma tedavisi sonunda görsel uzamsal becerilerdeki bozulmanın yürütücü işlev bozukluğundan daha belirgin olduğunu saptamıştır (55).

Yoksunluğun ilk günlerinde bozulmuş olan dikkatin iki aylık arınma sonrası düzeldiği gösterilmiştir (8). Yoksunluğun daha geç dönemlerine (6 ay-45 yıl) ilişkin bir çalışmada, görsel-uzamsal beceriler ve dikkatin de içinde olduğu pek çok bilişsel işlev kontrollerden farksız bulunmuştur (53). Arınma tedavisi görmüş alkol bağımlılarının 2-12 ay sonra tekrar değerlendirildiği natüralistik izlem çalışmasında, başlangıçta bilişsel işlevleri benzer olan hastalardan izlemde tekrar içmeye başlayanların dikkat ve görsel-uzamsal becerilerinin içmeyenlere göre bozulmuş olduğu bildirilmiştir (9). Bizim bulgularımıza benzer olarak çalışmalarda yoksunluğun erken dönemlerinde dikkat ve görsel-uzamsal yetilerde bozulma yukarıda söz edilenler gibi pek çok çalışmada saptanmıştır. Veriler arınma sonrası aylarda bu işlevlerin düzeldiğini ve relaps durumunda tekrar bozulduğunu düşündürmektedir. Fakat bir çalışmada ortalama 23.5 ay (77), başka bir çalışmada yaklaşık yedi yıllık (56) yoksunluk

süresine karşın alkol bağımlılarında görsel-uzamsal becerilerde hafif de olsa bozulmanın sürdüğü gösterilmiştir.

Motor beceriler: Çalışmamızda hem başlangıç hem de izlem sonu değerlendirmede üst ekstremit motor hareketlerinde bozulma (FT dominant/dominant olmayan el) saptanmıştır. Hastalarda FT testinde her iki elde yavaşlama ve çabuk yorulma olduğu gözlenmiştir. Sekiz haftalık arınıklık sonrası pek çok işlevde düzelme gözlenirken üst ekstremit motor becerisinde anlamlı düzelme olmamıştır. Üst ekstremit motor performansı sekiz hafta sonunda hala kontrol grubunun gerisindedir.

Hastaların kullandığı lorazepam doz ortalaması ile başlangıçtaki dominant olan/olmayan elde FT performansı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Başlangıç nörobilişsel değerlendirmesinde üst ekstremit motor performansı benzodiyazepin alan hastalarda lorazepam dozundan ya da yoksunluk belirtilerinden olumsuz etkilenmiş görünmektedir. Fakat sekiz hafta sonundaki değerlendirmede hastaların ilaçsız olmalarına ve yoksunluk belirtilerinin düzelmiş olmasına karşın üst ekstremit motor işlevleri düzelmemiş, kontrol grubunun performansına ulaşamamıştır. Bu nedenle başlangıçtaki motor bozulmanın yalnızca benzodiyazepin etkisiyle açıklanamayacağı düşünülebilir.

Çalışmamızda üst ekstremit motor işlevinde ayıklığa rağmen bozukluk bulunması, literatürdeki başka çalışmaların bulgularıyla uyumludur. Alkol bağımlılarındaki motor bozulmanın en yaygın örnekleri alkol kesilmesi sonrası ekstremitelerde gözlenen tremor ve ataksidir. İnce ve kaba hareketlerdeki bu etkilenmenin bazı hastalarda yoksunluğun ilerlemesiyle azaldığı, bazılarında değişik düzeylerde devam ettiği bilinmektedir (9;92;93). Parks ve ark. (2003), yoksunluğun 4-22. günündeki ilaçsız alkol bağımlıların her iki elin FT testinde kontrollerden daha yavaş ve verimsiz olduğunu ve dominant el FT testinde daha fazla beyin bölgesini etkinleştirdiklerini saptamıştır (93). Benzer şekilde arınıklık süreleri geniş aralıkta olan (erkek: 13-5036 gün, kadın: 22-2348 gün) alkol bağımlıların üst ve alt ekstremit ödevlerinde, ödevi doğru yapmalarına karşın daha yavaş olduklarını bildirilmiştir (92). HIV pozitif hastalar ve alkol bağımlılarındaki bilişsel etkilenmeyi karşılaştıran başka bir çalışmada, hem HIV pozitif hastalarda hem de alkol bağımlılarında üst ve alt ekstremit motor işlevlerinde bozulma gösterilmiştir (94). Buna karşın bir aylık arınma sonrası alt ekstremit işlevinde (denge ve yürüyüş) belirgin bozulma saptayıp üst ekstremit işlevinin korunduğunu (55), 2-12 aylık izlem sürecinde yeniden alkole başlayan hastalarda içmeyenlere

göre üst ekstremité işlevleri korunurken, denge ve yürüyüşün bozulduğunu (9) bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

Hem dominant, hem dominant olmayan elde motor bozulmanın varlığı alkolün beyne etkilerinde lateralizasyonun önemli olduğu ve özellikle sağ hemisferin etkilendiğine dayanan görüşünün aksine yaygın (bilateral) bir beyin etkilenmesini göstermektedir. Bulgularımız alkolün motor işlevleri bilişsel işlevlerden daha fazla etkilediği, arınıklıkla bilişsel işlevler düzelirken motor bozulmanın sürdüğü görüşünü (55) desteklemektedir.

Alkolün beyne etkileri şizofreninin beyne etkilerine benzetilebilir. Alkol, sınırları ve yerleri belli nörolojik lezyonlar ve bu lezyonlara özgü bilişsel bozukluklar oluşturmaktan çok bir bütün olarak beyni etkilemekte ve bu etkiyi nöronal döngüler aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Bu nedenle beyin görüntüleme çalışmaları alkolden etkilenen bölgeleri ve bilişsel işlevleri net şekilde tanımlayamamaktadır. Özellikle serebellar-pontin-prefrontal ve prefrontal-paryetal döngülerin etkilendiğine ilişkin kanıtlar mevcuttur. Alkolden olumsuz etkilenen bir döngü için farklı bir döngüye yönlendirme şeklinde bir adaptasyon olması bilişsel bozulmanın hafif düzeyde kalmasına neden olabilir. Ancak beyinde aynı adaptasyon yöntemi motor bozulma için uygulanamıyor ve bu nedenle alkolün motor işlevlere toksik etkileri daha net ve doğrudan gözleniyor olabilir (55).

Nörobilişsel işlevlerle demografik ve klinik veriler arasındaki ilişkiler: Çalışmamızda hasta grubunda yaş, HAM-D, HAM-A ve AUDIT puanlarıyla nörobilişsel testler arasında ilişki saptanmamıştır. Eğitim süresi ile kısa süreli bellek, sözel akıcılık (dil becerileri), görsel-uzamsal beceriler ve yürütücü işlevler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Son dönemde günlük tüketilen alkol miktarı ile ilk bilişsel değerlendirmede yürütücü işlevler, seçici dikkat, konsantrasyon, görsel-motor izleme, görsel bellek geç hatırlama, kısa süreli sözel bellek puanları arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Düzenli alkol kullanım süresi ile herhangi bir bilişsel test arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda olduğu gibi alkol bağımlılığının süresi ve yaşam boyu alkol tüketim miktarı ile bilişsel performans arasında ilişki bulunmaması literatürde yaygın bir bulgudur (55;73;77;81). Buna karşın bilişsel etkilenme ile son dönemdeki alkol tüketim miktarı arasında orta düzeyde bir korelasyonun varlığı dikkat çekmektedir. Ayrıca değerlendirme sırasındaki arınıklık döneminin süresi ile bilişsel yetiler arasında ilişki saptayan çalışmalar

bulunmaktadır (57). Çalışmamızda son dönemde günlük olarak tüketilen alkol miktarı bellek, dikkat-konsantrasyon ve yürütücü işlev bozukluğuyla ilişkili bulunmuştur.

Bir başka dikkat çekici etken geçmişteki yoksunluk dönemi sayıları ve binge alkol kullanımının bilişsel bozulmayı ateşleyici etkisidir. İki ya da daha fazla arınma tedavisi öyküsü olan alkol bağımlılarında daha fazla bilişsel bozulma (vijilans testi ve Wechsler zeka testi labirent 1) olduğu gösterilmiştir (58). Çalışmamızda geçmişteki tedavi başvurusu (yatarak ya da ayaktan) sayısı (ortalama= 2.1 ± 1.6) ile yalnızca dil becerilerini gösteren kategorik akıcılık testi performansı arasında orta derecede ilişki bulunmuştur. Olgu sayımızın azlığı ya da olguların geçmişteki tedavi sayılarının görece düşük olması diğer bilişsel testlerle korelasyon bulunmamasını açıklayabilir.

İlginç olarak, Sullivan ve ark. (2000) yaştan bilişsel işlevlerden çok; denge, yürüyüş ve üst ekstremiteler motor işlevleri ve yaşam boyu alkol tüketim miktarının denge ve yürüyüşle ilişkili olduğunu bildirilmiştir (55). Bu ilişkiyi, bilişsel işlevlerdeki bozulmanın yaşlı alkol bağımlılarında bile (>45 yaş) kompanse edilebilirken aynı kompensasyonun motor işlevlerde yapılamamasına bağlamışlardır. Motor bozulmadan sorumlu beyin bölgesi olarak anterior superior vermis (serebellum) göstermişlerdir. Çalışmamızda üst ekstremitelerde motor bozulma saptamamıza karşın alkol tüketim miktarı ve süresiyle motor bozulma arasında ilişki saptanmamıştır. Olgu sayımızın ve hastalarımızın yaş ortalamasının görece düşük olması ilişki bulunmamasının nedeni olabilir.

V.B. MR Beyin Görüntüleme Bulguları

V.B.1. Hipokampus Hacimleri

Çalışma başlangıcında ölçülen total (sağ ve sol) hipokampus hacimleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İki aylık izlem sonrası tekrarlanan ölçümlerde hastaların hipokampal hacimleri anlamlı olarak artmıştır, fakat hala kontrol grubuyla aynı düzeye ulaşmamıştır.

Alkole bağlı hipokampal nörodejenerasyon, insanlarda ve hayvanlarda gösterilmiştir (5;86;87). Ne var ki insanlarda hipokampus üzerine odaklı beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları karmaşıktır. Beyin görüntüleme çalışmalarında sol hipokampus(6), sağ hipokampus (5;50), hem sağ hem sol hipokampus (51;95), total hipokampus (6;95), sağ-sol anterior

hipokampus (20) volümlerinde sağlıklı kontrollere oranla azalma bildirilmiştir. Bir çalışmada ise alkol bağımlılarının hipokampal volümleri ile kontroller arasında fark bulunmamıştır (21). Alkole bağlı hipokampal etkilenmede cinsiyet (5) ve yaş (87) faktörlerinin etkisi de bilinmektedir. Özellikle ergenlik döneminde alkol kullanımının, hipokampus işlevlerine erişkinlikte alkol kullanımına oranla daha fazla zarar verdiği gösterilmiştir (52;87).

Bleich ve ark. (2003) bizim bulgularımıza benzer olarak yoksunluğun ilk günlerindeki 52 alkol bağımlısında yaygın (sağ+sol+total) hipokampal hacim azalması saptamıştır (95). Bir aylık arınma sonrası hipokampus hacimlerinin halen kontrollerden düşük olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (5;20).

Alkol bağımlılarında saptanan hipokampal hacim kaybı kısa bir yoksunluk döneminin ardından düzeldiği (86) bilinmektedir ve çalışmamız bu veriyle uyumlu olarak sekiz haftada hipokampal hacimde anlamlı düzelmeyi göstermektedir.

Güncel çalışmalar, alkolün yol açtığı yapısal, bilişsel ve davranışsal sorunların ardındaki temel düzeneğin nörodejenerasyon olduğunu bildirmektedir (27). In vitro hipokampus kültürlerinde alkolün inflamasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve bunun sonucunda nörodejenerasyonu tetiklediği gösterilmiştir. Hipokampus yeni nöron oluşumunun gerçekleştiği nadir beyin bölgelerinden biridir ve alkolün buradaki nörojenezi inhibe ettiği bilinmektedir. Akut alkol alımının doza bağlı olarak nöral kök hücre çoğalmasını engellediği, nöronal sağ kalımı azalttığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (32). İn vitro kültür ve hayvan çalışmaları dışında alkol bağımlılarında monositlerde tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) artışı ve akut alkol alımını takiben diğer sitokinlerde artış gösterilmiştir (27). Ayrıca alkol bağımlılarından alınan beyin homojenatlarıyla yapılan bir postmortem çalışmada ventral tegmental alan, substantia nigra, hipokampus ve amigdalada proinflamatuvar bir sitokin olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) artışı gösterilmiştir (29). Bu veriler hayvan modelleri ve in-vitro çalışmalarla saptanan inflamasyona bağlı nörodejenerasyon görüşünün insan beyni üzerinde de geçerli olabileceğine ilişkin kanıtlar sunmaktadır. İnsanlarda alkol dışı nedenlerle nörojenezin inhibe olmasıyla (ör. adrenal steroid kullanımı, nörodegeneratif hastalıklar) hipokampal dentat girusta hacim kaybı, hücre ölümü ve buna eşlik eden işlevsel ve davranışsal bozulmalar bildirilmiştir (27). Bir başka toksik etkinin hipokampüste alkole bağlı glial hücre kaybı olduğu düşünülmektedir, fakat bu konudaki veriler henüz yetersizdir (27).

Bulgularımız alkolün hipokampus üzerine olumsuz etkilerini desteklemektedir. Sekiz hafta sonunda saptanan hipokampal hacim artışı alkol alımının kesilmesiyle nörodejeneratif sürecin geri dönebileceğini düşündürmektedir. Arınıklık sürecinde pek çok beyin bölgesinde hücre çoğalmasında artış varlığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (28). Arınıklığın birinci ayının sonunda, bu bölgede nörogenezde net bir artışın gösterilmiş olması, çoğalan hücrelerin sağ kalımlarının yüksek olduğu ve nöronlara dönüştüklerini kanıtlamaktadır (32). Bu veriler hipokampus hacim artışında, alkol etkisinin ortadan kalkması sonrası tekrar tetiklenen nörogenezin ve azalan inflamasyonun rolünün olabileceğine işaret etmektedir. Ancak çalışmamız hipokampal hacim artışının; nöron çoğalmasının mı, beyaz cevher artışının mı ya da glial artışın mı sonucu olduğuna ilişkin net veri sağlayamamaktadır.

Bulgularımız sadece ergenlikte değil, erişkinlik döneminde de hipokampusün alkolün olumsuz etkilerine hassas bir beyin bölgesi olduğu ve alkol kesilmesini takip eden haftalarda hipokampüste iyileşme gözlemlendiği görüşünü desteklemektedir. Fakat iki aylık arınıklık sonrası alkol bağımlılarının hipokampal hacimleri kontrollerin düzeyine ulaşamamıştır. Hipokampüsteki yapısal iyileşmenin boyutunun ve sağlıklılarla eşit düzeye ulaşip ulaşmadığının anlaşılabilmesi için daha uzun arınıklık süreleri sonrasında yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

Hipokampus hacimleri ile demografik ve klinik veriler arasındaki ilişkiler:

Hipokampal hacimler ile yaş, eğitim süresi ve diğer demografik özellikler (ör.VKİ, sigara kullanımı gibi) arasında ilişki saptanmamıştır. Yakın dönemdeki ve yaşam boyu alkol kullanımının miktarı ve süresi ile hipokampus hacimleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Literatürde bulgularımıza benzer şekilde hastaların alkol kullanım özellikleriyle hipokampal hacimler arasında ilişki bulmayan çalışmaların yanı sıra (5;20;52); alkol kullanım bozukluğunun başlangıç yaşı ve süresiyle sol hipokampus (51), içme süresiyle sol hipokampus ve ortalama total hipokampus (95) hacmi arasında orta düzeyde ilişki saptayan çalışmalar bulunmaktadır. Alkolün hipokampus hacmini olumsuz etkilediğinin bilinmesine, alkol bağımlılarında bellek işlevlerinin bozulduğunun gösterilmesine karşın, henüz alkol kullanımının süresi, yaşam boyu ve yakın dönemdeki alkol tüketim miktarıyla hipokampus yapısının etkilenmesi arasındaki ilişki netliğe kavuşmamıştır. Fakat alkol bağımlılığının süresi ve tüketilen alkolün miktarıyla hipokampus arasında doğrudan ilişkinin gösterilememesi

başka etkenlerin varlığını düşündürmektedir. Alkolün etkilerine bireysel yatkınlık, genetik özellikler, komorbid durumlar ve alkol bağımlılığının komplikasyonları bu etkenler arasında sayılabilir (14;26).

V.B.2. Ventrikül Hacimleri

Çalışma başlangıcında ölçülen total (lateral ventriküller+üçüncü+dördüncü) ventrikül hacimleri hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İki aylık izlem sonrası tekrarlanan ölçümlerde hastaların ventrikül hacimleri anlamlı olarak azalmıştır. Hastaların izlem sonu ventrikül hacimleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hastalar sayısal olarak sağlıklıların total ventrikül hacminden daha büyük değerlere sahip olsalar da, aradaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.

Bulgularımızla uyumlu olarak, alkol bağımlılarında yoksunluğun erken evrelerinde ventrikül genişlemesi saptayan çalışmalar çoğunluktadır (1;3;37;96). Yoğun alkol kullanımının beyne olumsuz etkileri beyin görüntüleme çalışmalarının yanı sıra postmortem çalışmalarda da gösterilmiştir. Başlangıçta beyaz maddenin alkolün toksik etkilerine karşı daha hassas olduğu düşünülürken (19) ilerleyen çalışmalar, komplike olmayan alkol bağımlılarında beyaz madde etkilenmesine eşlik eden gri madde etkilenmesini ortaya çıkarmıştır: özellikle frontal korteks olmak üzere serebral korteks, hipotalamus ve serebellumda nöron kaybı saptanmıştır. (29;43) Ayrıca beyindeki hacim ve işlev kaybında, nöron kaybı dışında, nöron dışı hücrelerin kaybı, nöron hücrelerinin gövdelerinin küçülmesi ve işlevinin bozulması gibi etkenlerin rolü gösterilmiştir (37;38). Alkol bağımlılarının yaşam boyu tüketilen alkol miktarıyla ilişkili olarak kontrollere oranla daha düşük beyin ağırlığına sahip oldukları bildirilmiştir (43;44).

Arınıklığı sürdürebilen hastalarda ventrikül boyutlarının küçüldüğü gösterilmiştir (9;37). Rosenbloom ve ark. (2007) arınıklık süreleri ortalama dört ay olan bağımlılarla sağlıklı gönüllülerin ventrikül hacimleri arasında fark bulamamış, ama iki yıl izledikleri alkol bağımlılarından tekrar içmeye başlayanlarda, lateral ventriküllerde anlamlı, dördüncü ventrikül hacminde ise anlamlılığa yakın artış saptamıştır (36). Çalışmamızda sekiz hafta içinde ventrikül hacimlerinin kontrollere yaklaştığı bulunmuştur. Ventrikül hacimlerinin arınıklığın erken dönemlerinde hızla düzeldiği, hatta üçüncü ventriküldeki iyileşmenin alkolden arınık kalmanın bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (2;3). Buna karşın bir çalışmada,

yoksunluğun ilk ayı içindeki bağımlılarda ventrikül hacmi kontrollerden minimal geniş bulunmuş ve istatistiksel anlam saptanmamıştır. Fakat bu çalışmada olgu sayısı düşüktür (n=10)(60). Başka bir çalışmada en az üç hafta arınma tedavisi sonrası alkol bağımlılarıyla sağlıklı gönüllüler arasında ventrikül hacimleri açısından fark bulunmamıştır (21).

Çalışmamızda sekiz haftalık arınıklık sonrası saptanan ventrikül küçülmesi yukarda tartışılan alkol kesilmesi sonrası beyin iyileşmesi verileriyle uyumludur. Bu iyileşmede yeni nöron oluşumu, nöron dışı hücrelerde artış, nöron gövdelerinde büyüme ve beyaz madde artışı gibi pek çok alandaki yapısal düzelmenin rolü olabilir (37;38). Ek olarak total ventrikül hacimlerindeki azalma alkole bağlı yaygın (diffüz) beyin etkilenmesi modeliyle uyumludur (7).

Ventrikül hacimleriyle demografik ve klinik veriler arasındaki ilişkiler:

Çalışmamızda hasta grubunda yaşla ventrikül hacimleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Alkol tüketim miktarı ve süresiyle ventrikül hacimleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Yaşları hastalarla eşleştirilmiş olan kontrol grubunda, yaşla ventrikül hacimleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Pfefferbaum ve ark. yoksunluğun 12-32. günleri ve 2-12 aylık izlem sonu alkol bağımlılarında MR ile beyindeki iyileşmeyi değerlendirmiş, ventriküller dahil hiçbir beyin bölgesiyle yaş, eğitimi, IQ, hastalık süresi, yaşam boyu alkol kullanım miktarı ile korelasyon saptamamıştır (3).

Ventrikül genişlemesi normal beyin yaşlanmasının bir parçasıdır. Alkol hastalarında yaşla hacim arası ilişki saptanırken sağlıklılarda saptanmaması, alkolün beyne olumsuz etkilerinin yaşlanmayla beraber arttığını savunan “yaşlanma hipotezi” görüşüyle (19) uyumludur. Alkol kullanımı ve yaşlanma bir arada beyin yapısına daha fazla toksik etki gösteriyor olabilir ve bu toksik etki nöron ve/veya nöron dışı hücrelerin kaybı nedeniyle ventriküllerin genişlemesinde rol oynayabilir..

V.C. Bilişsel İşlevlerle MR Beyin Görüntüleme Bulgularının İlişkisi

Hipokampal hacimler ile bilişsel işlevler

Çalışmamızda hipokampusle ilişkili bilişsel işlevlerde düzelme saptanmıştır, fakat bellek işlevlerindeki düzelmeye hipokampal hacim düzelmesi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Hayvan çalışmalarında hipokampusün özellikle uzamsal bellek, uzamsal öğrenme ve kayıtlı bilgiyi geri çağırma (özellikle kayıtlı uzamsal bilgi) görev aldığı ve hipokampal lezyonlarda uzamsal olmayan belleğin (ör. görsel bellek, sözel bellek ve öğrenme) bozulmadığı ya da hafif düzeyde etkilendiği bildirilmiştir (86). Çalışmamızda bellek testleriyle hipokampal hacim arasında ilişki bulamayışımızın nedeni, uzamsal bellek ve öğrenme testlerinden çok, sözel bellek ve öğrenme testlerini kullanmış olmamız olabilir.

Bartels ve ark., 50 alkol bağımlısıyla yaptıkları çalışmada yoksunluğun ikinci-üçüncü haftalarında alkol hastalarının %60'ında hipokampal işlevlerle ilişkili bellek testlerinde bozulma saptamıştır. Hipokampal etkilenmesi olan hastaların hipokampal etkilenmesi olmayanlara göre alkol bağımlılığı süreleri, geçmişteki arınma tedavisi sayıları ve alkol tüketim miktarları daha yüksektir. İki yıllık arınıklık sonunda hipokampal işlevlerin tam olarak düzeldiği gösterilmiştir (34). Beyin görüntülemenin yapılmadığı bu çalışmada, sözel öğrenme testi kelimeleri tanıma dışında diğer testler sözel olmayan öğrenme, uzamsal öğrenmeyi değerlendirmektedir.

Alkol kullanım bozukluğu olan ergenlerde hipokampal volüm kaybı saptanmasına karşın bellek işlevleri (sözel, görsel-uzamsal öğrenme, okuma, IQ) sağlıklı ergenlerle eşit düzeyde bulunmuş ve bellek performansı ile hipokampal hacim arasında ilişki gösterilememiştir (52).

Sekiz haftalık izlem sonunda hipokampus hacimlerinde iyileşme olmasına rağmen hastalar halen kontrollerin gerisindedir. Hipokampüste tam düzelme olmamasına karşın, sözel bellek ve öğrenme, görsel bellek testlerinin düzelmiş olması hipokampal etkilenmede stratejik olmayan (basit) bellek ve öğrenme işlevlerinin korunduğu görüşünü desteklemektedir. Basit bellek ve öğrenmeye hipokampus dışındaki başka beyin bölgelerinin katkıda bulunması bu testlerdeki bozulmanın kompanse olmasını sağlıyor olabilir. Literatürde alkol bağımlılarının özellikle bellek testlerinde yüksek bilişsel işlevleri devreye sokarak kompensasyon yaptığına

ilişkin veriler bulunmaktadır (33). Stratejik bellek işlevleri temelde hipokampüse özgü (86) olduğundan diğer beyin bölgeleri tarafından kompanse edilemeyip daha geç düzeliyor olabilir.

Ventrikül hacimleri ile bilişsel işlevler

Çalışmamızda başlangıçtaki bilişsel testlerden yalnızca seçici dikkat ve konsantrasyon ile ilgili olan Stroop testi kelimeler kısmını tamamlama süresi ile total ventrikül hacmi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

V1-V2 arasında test performansındaki değişimler ile V1-V2 arasında ventrikül hacimlerindeki değişimlerin birbirleriyle ilişkisine bakıldığında, ventrikül hacimlerindeki iyileşmeyle yürütücü işlev testi olan TMT B performansı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bulgularımız ventrikül hacmindeki düzelmenin yürütücü işlevler ve seçici dikkatteki düzelmeyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürdeki çalışmalar ventrikül hacimleri ile bilişsel işlevler arasında ilişki bildirmektedir. Lateral ventriküller ile bellek düzelmesi, dördüncü ventrikül ile ataksi düzelmesi (36), üçüncü ventrikül hacminin azalması ile sözel olmayan verbal kısa süreli bellekte ve sözel olmayan gecikmiş hatırlamada düzelme, total ventriküllerde hacim azalması ile kısa süreli ve işleyen bellek (9) arasındaki ilişkiler çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun yanı sıra ventrikül ve BOS hacmiyle hiçbir nörobilişsel test arasında korelasyon saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (8;60). İlişki bulamayan çalışmaların olgu sayıları (sırasıyla 15 ve 10 olgu) bulanlara oranla düşüktür.

Alkol bağımlılarında ventrikül boyutlarıyla bilişsel performans arasında ilişki bulunması, bilişsel işlev bozulmasının temelinde yatan kortikal-subkortikal yaygın bir beyin etkilenmesini düşündürmektedir (9). Bu çalışmada olgu sayımızın az olması dikkat, konsantrasyon ve yürütücü işlevler dışında diğer testlerle ventriküler hacimleri arasında korelasyon saptayamamamızda etkili olabilir.

V.D. Kısıtlılıklar ve Üstünlükler

Çalışmamızın temel kısıtlılığı olgu sayısının düşüklüğü olsa da sonuçlarımız, alkolün bilişsel performans ve beyin yapısı üzerine etkileri konusunda literatürdeki verilerle uyum göstermektedir.

Bir diğerk kısıtlılık kontrol grubuna nörobilişsel testlerin bir kez uygulanması nedeniyle hasta grubundaki öğrenme etkisini kontrol edemeyişimizdir. Bu nedenle izlemde iyileşme saptanan bilişsel performans bulgularımız dikkatle yorumlanmalıdır.

Bazı hastaların çalışma başındaki değerdendirmede benzodiyazepin kullanıyor olmaları çalışmamızın bir diğerk kısıtlılığını oluşturmaktadır. Etik nedenler dolayısıyla hastaların tedavileri kesilememiş, fakat 11 hastanın benzodiyazepin dozu testlerden 16 saat önce atlanmıştır. Doz atlanmasına bağılyoksunluk belirtileri test öncesi fizik muayene, vital bulguların takibi ve hastaların geri bildirimleri ile araştırılmıştır. Üç hastaya tedavi hiç başlanmamıştır, bir hasta epileptik nöbet riski nedeniyle yoksunluk tedavisi tamamlandıktan sonra değerdendirilmiştir. Üç hastaya yoksunluk belirtileri nedeniyle test öncesi 2-3 saat önce düşük doz (0.5-1 mg lorazepam) benzodiyazepin verilmiştir. İlaç tedavisine karşınbaşlangıç bilişsel değerdendirme bulgularımız literatürdeki yoksunluğun erken dönemlerindeki bilişsel etkilenme verileriyle uyumludur. Lorazepam alan/almayan tüm hastalara bilişsel testler öncesi MMSE uygulanmış ve normal sınırlarda bulunmuştur. Manning ve ark., (2008) klordiazepoksit tedavisinin bilişsel performans hızını (entelektüel işlevler, bellek, yürütücü işlevler) ve latans parametrelerini değıştirmedeğini göstermiştir (73). Çalışmamızda lorazepam dozlarıyla başlangıçtaki üst ekstremit motor performansı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hastaların başlangıç motor performansları benzodiyazepin etkisiyle olduğundan düşük çıkmış görünmektedir. Ancak sekiz hafta arınıklık sonrası, hastalar ilaçsızken üst ekstremit motor performans bozukluğunun sürmesi ve V1-V2 arası anlamlı düzelme saptanmaması benzodiyazepinin motor işlevleri bozucu etkisinin çok belirgin olmadığını göstermektedir. Diğerk test performanslarıyla benzodiyazepin dozları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubuna zeka testi uygulanmaması, her iki grubun benzer IQ puanlarına sahip olup olmadığını değerdendiremememiz nedeniyle bir kısıtlılık olarak düşünülebilir. Hasta ve kontrol grubunun zeka düzeylerinin farklı olması bilişsel test performanslarını etkileyebilir. Ancak hastalarla sağlıklı gönüllülerin eğitim sürelerinin eşleştirilmesi bu sorunu göz ardı edebilir.

Literatürde alkol bağımlılarında MR beyin görüntüleme ve nörobilişsel testleri birlikte değerdendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunların büyük kısmını kesitsel çalışmalar oluşturmaktadır. İzlem çalışması şeklindeki desenimiz, özellikle alkol kesilmesi sonrası beyin

yapısı ve işlevlerindeki iyileşmenin gösterilmesi beyin rejenerasyon kapasitesinin anlaşılabilmesi açısından kesitsel çalışmalardan üstündür.

Arınlık sürecinin görece daha geç dönemlerine (haftalar, aylar) odaklanan çoğu çalışmanın aksine çalışmamız, arınlığın ilk günleri ile ilerleyen haftalarına odaklanmaktadır. Hayvan çalışmalarında alkol kesilmesini izleyen ikinci ve yedinci günlerde hipokampus dentat girusta hücre çoğalmasında patlama olduğu gösterilmiştir (27). Bu nedenle alkol kesilmesine bağlı beyin iyileşmesinde ilk haftanın kritik bir dönem olduğu söylenebilir. Çalışmamız alkol yoksunluğunun akut döneminde de beyin yapısı ve işlevlerini karşılaştırma olanağı sağlaması nedeniyle diğer çalışmalara üstünlük göstermektedir.

Çalışmamızda izlem boyunca hastalara lorazepam dışında hiçbir psikotropik ilaç uygulanmadığından beyinde diğer ilaçlara bağlı olası yapısal ve bilişsel değişiklikler dışlanmaktadır.

Çalışmaya yoksunluk döneminde benzodiyazepin gereksinimi olmayan hastaların dahil edilmesi, sadece hafif şiddette yoksunluk belirtileri olan ve alkole bağlı beyin etkilenmesi görece daha düşük olabilen hastaların değerlendirmeye alınmasına neden olarak yanlılık oluşturabilir. Her ne kadar benzodiyazepinlerin bilişsel testleri olumsuz etkileme olasılığı olsa da, alkol kesilmesinden çeşitli düzeylerde etkilenen hastaların bir arada değerlendirilmesi açısından çalışmamız üstünlük göstermektedir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız alkolün bilişsel işlevler ve beyin yapısı üzerine bozucu etkilerini ve alkolden arınık kalmakla bu bozulmanın iyileşebileceğini göstermiştir. Sekiz haftalık arınıklık sürecinin, tam iyileşme için yeterli olmadığı; yürütücü işlevler, sözel beceri, motor beceri alanlarındaki ve hipokampüsteki olumsuz etkilerin halen saptanabilir düzeyde sürdüğü bulgusu dikkat çekicidir. Bu bulgu alkol tedavisinde uzun süreli ayıklığın sürdürülmesinin, yeterli iyileşme sağlanmasında önemli olduğunu göstermektedir. Yürütücü işlev bozukluğunun sürmesi hastaların tedavi uyumlarını kötü etkileyip relapsı tetikleyebilir. Bu nedenle alkol bağımlılığı tedavisi hastayı alkolden arındırma ile bitmemeli, daha uzun süreli, sık izlem ve farklı müdahale yöntemleri ile ayıklığın devamında da hastalara destek sağlamalıdır. Bilişsel işlevler ve beyin yapısında tam bir iyileşmenin mümkün olup olmadığının anlaşılmasında daha uzun süreli izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

VI. KAYNAKLAR

- (1) Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21(3):521-9.
- (2) Agartz I, Brag S, Franck J, Hammarberg A, Okugawa G, Svinhufvud K, Bergman H. MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study. *Alcohol Alcohol* 2003;38(1):71-8.
- (3) Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(5):1177-91.
- (4) Rosenbloom M, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. *Alcohol Res Health* 2003;27(2):146-52.
- (5) Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(4):356-63.
- (6) Beresford TP, Arciniegas DB, Alfors J, Clapp L, Martin B, Du Y, Liu D, Shen D, Davatzikos C. Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(11):1866-70.
- (7) Parsons OA. Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum? *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(4):954-61.
- (8) Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De SN, Solymosi L, Bendszus M. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain* 2007;130(Pt 1):36-47.
- (9) Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Lim KO, Pfefferbaum A. Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology* 2000;14(2):178-88.
- (10) WHO. Global Report on Alcohol 2004. World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse, Geneva. 2004.
- (11) Akvardar Y, Turkcan A, Yazman U, Aytaclar S, Ergor G, Cakmak D. Prevalence of alcohol use in Istanbul. *Psychol Rep* 2003;92(3 Pt 2):1081-8.
- (12) Elif D, Akgür SAOPSF. Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2003;42(2):106-8.
- (13) Başara BB, Dirimeşe V, Özkan E, Varol Ö. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. 1 ed. Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2006.

- (14) Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007;17(3):239-57.
- (15) APA. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü baskı yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin /DSM-IV-TR). 4 ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2000.
- (16) Akvardar Y, Uçku R. Alkol kullanım sorunları nasıl önlenir? Alkol kullanım bozukluklarının tanı ve tedavisinde kısa müdahale yaklaşımı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2010;11:51-9.
- (17) Akvardar Y. Pratisyen hekimlerin alkol kullanım sorunları olan hastalara yaklaşımlarının geliştirilmesi: randomize kontrollü eğitim çalışması. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doktora Tezi 2007.
- (18) Crews FT, Buckley T, Dodd PR, Ende G, Foley N, Harper C, He J, Innes D, Loh e, Pfefferbaum A, Zou J, Sullivan EV. Alcoholic neurobiology: changes in dependence and recovery. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(8):1504-13.
- (19) Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lane B, Ha CN, Sullivan EV. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(6):1078-89.
- (20) Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(1):110-22.
- (21) Agartz I, Shoaf S, Rawlings RR, Momenan R. CSF Monoamine Metabolites and MRI Brain Volumes in Alcohol Dependence. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2003;122:21-35.
- (22) Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin HJ, Reynaud M, Martinot JL. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(2):429-38.
- (23) Sullivan EV, Harding AJ, Pentney R, Dlugos C, Martin PR, Parks MH, Desmond JE, Chen SH, Pryor MR, De RE, Pfefferbaum A. Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(2):301-9.
- (24) Jang DP, Namkoong K, Kim JJ, Park S, Kim IY, Kim SI, Kim YB, Cho ZH, Lee E. The relationship between brain morphometry and neuropsychological performance in alcohol dependence. *Neurosci Lett* 2007;20;428(1):21-6.
- (25) Mann K, Agartz I, Harper C, Shoaf S, Rawlings RR, Momenan R, Hommer DW, Pfefferbaum A, Sullivan EV, Anton RF, Drobos DJ, George MS, Bares R, Machulla HJ, Mundle G, Reimold M, Heinz A. Neuroimaging in alcoholism: ethanol and brain damage. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(5 Suppl ISBRA):104S-9S.

- (26) Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the Brain: An Overview. *Alcohol Research and Health* 2003;27(2).
- (27) Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2009;44(2):115-27.
- (28) Crews FT, Collins MA, Dlugos C, Littleton J, Wilkins L, Neafsey EJ, Pentney R, Snell LD, Tabakoff B, Zou J, Noronha A. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(2):350-64.
- (29) Sullivan EV, Zahr NM. Neuroinflammation as a neurotoxic mechanism in alcoholism: commentary on "Increased MCP-1 and microglia in various regions of human alcoholic brain". *Exp Neurol* 2008;213(1):10-7.
- (30) Robin RW, Long JC, Rasmussen JK, Albaugh B, Goldman D. Relationship of binge drinking to alcohol dependence, other psychiatric disorders, and behavioral problems in an American Indian tribe. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(2):518-23.
- (31) Zou J, Crews F. CREB and NF-kappaB transcription factors regulate sensitivity to excitotoxic and oxidative stress induced neuronal cell death. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26(4-6):385-405.
- (32) Nixon K. Alcohol and adult neurogenesis: roles in neurodegeneration and recovery in chronic alcoholism. *Hippocampus* 2006;16(3):287-95.
- (33) Pitel AL, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Desgranges B, Eustache F, Beaunieux H. Effect of episodic and working memory impairments on semantic and cognitive procedural learning at alcohol treatment entry. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(2):238-48.
- (34) Bartels C, Kunert HJ, Stawicki S, Kroner-Herwig B, Ehrenreich H, Krampe H. Recovery of hippocampus-related functions in chronic alcoholics during monitored long-term abstinence. *Alcohol Alcohol* 2007;42(2):92-102.
- (35) Givens B, Williams JM, Gill TM. Septohippocampal pathway as a site for the memory-impairing effects of ethanol. *Hippocampus* 2000;10(1):111-21.
- (36) Rosenbloom MJ, Rohlfing T, O'Reilly AW, Sassoon SA, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Improvement in memory and static balance with abstinence in alcoholic men and women: selective relations with change in brain structure. *Psychiatry Res* 2007 July 15;155(2):91-102.
- (37) Bendszus M, Weijers HG, Wiesbeck G, Warmuth-Metz M, Bartsch AJ, Engels S, Boning J, Solymosi L. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(10):1926-32.
- (38) Parks MH, Dawant BM, Riddle WR, Hartmann SL, Dietrich MS, Nickel MK, Price RR, Martin PR. Longitudinal brain metabolic characterization of chronic alcoholics

with proton magnetic resonance spectroscopy. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(9):1368-80.

- (39) de Bruin EA, Hulshoff Pol HE, Bijl S, Schnack HG, Fluitman S, Bocker KB, Kenemans JL, Kahn RS, Verbaten MN. Associations between alcohol intake and brain volumes in male and female moderate drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(4):656-63.
- (40) Mukamal KJ, Longstreth WT, Jr., Mittleman MA, Crum RM, Siscovick DS. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 2001;32(9):1939-46.
- (41) Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH, Jr., Hutchinson RG, Folsom AR, Harris TB, Nieto FJ. Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2004;35(1):16-21.
- (42) Taki Y, Goto R, Evans A, Zijdenbos A, Neelin P, Lerch J, Sato K, Ono S, Kinomura S, Nakagawa M, Sugiura M, Watanabe J, Kawashima R, Fukuda H. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging* 2004;25(4):455-63.
- (43) Harper C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(2):101-10.
- (44) Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(1):73-8.
- (45) Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol* 2009;44(2):136-40.
- (46) Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, Grant I, Schuckit M, Cermak LS. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15(3):418-27.
- (47) O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(11):1673-82.
- (48) Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;180(4):583-94.
- (49) Sullivan EV. Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(9):1409-19.
- (50) Laakso MP, Vaurio O, Savolainen L, Repo E, Soininen H, Aronen HJ, Tiihonen J. A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. *Behav Brain Res* 2000;109(2):177-86.

- (51) De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, Kersh A, Keshavan MS. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):737-44.
- (52) Nagel BJ, Schweinsburg AD, Phan V, Tapert SF. Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res* 2005;30;139(3):181-90.
- (53) Fein G, McGillivray S. Cognitive performance in long-term abstinent elderly alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(11):1788-99.
- (54) Beatty WW, Tivis R, Stott HD, Nixon SJ, Parsons OA. Neuropsychological deficits in sober alcoholics: influences of chronicity and recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(2):149-54.
- (55) Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(5):611-21.
- (56) Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A. Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(4):667-75.
- (57) Scheurich A. Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18(3):319-23.
- (58) Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN. Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(10):1563-72.
- (59) Duka T, Gentry J, Malcolm R, Ripley TL, Borlikova G, Stephens DN, Veatch LM, Becker HC, Crews FT. Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(2):233-46.
- (60) Wang GJ, Volkow ND, Roque CT, Cestaro VL, Hitzemann RJ, Cantos EL, Levy AV, Dhawan AP. Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychologic testing. *Radiology* 1993;186(1):59-65.
- (61) Saunders JB, AAsland OG, Babor TF, De La Fuente JR. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption- II. *J Addict* 1993;88:791-804.
- (62) Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Babor T. A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21(4):613-9.
- (63) Gül S, Akvardar Y, Taş G, Tuncel P. Alkol kullanım bozukluklarında tarama testleri ve laboratuvar belirteçlerinin tanısal etkinliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16(1):3-12.

- (64) Saatçioğlu Ö, Evren C, Çakmak D. Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testini geçerliliği ve güvenilirliği. *Türkiye'de Psikiyatri* 2002;2(3):107-12.
- (65) Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. HYB Basım Yayın; 2007.
- (66) Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R. Standardize Mini mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273-81.
- (67) Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998;9:114-7.
- (68) Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4(4):251-9.
- (69) Kıvrıkcık Akdede BB, Alptekin K, Akvardar Y, Kitiş A. Quality of life in patients with obsessive compulsive disorder: relations with cognitive functions and clinical symptoms. *Turkish Journal of Psychiatry* 2005;16(1).
- (70) Açıkgöz DG. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara; 1995.
- (71) Tümöklü MN. Şizofreni hastaları ve onların şizofreni gelişmemiş kardeşlerinde prefrontal manyetik rezonans spektroskopik bulguları ve bilişsel işlevlerle ilişkileri. Yüksek Lisans Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir; 2005.
- (72) Umacı A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. , Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü psikoloji Bölümü, İstanbul; 1997.
- (73) Manning V, Wanigaratne S, Best D, Hill RG, Reed LJ, Ball D, Marshall J, Gossop M, Strang J. Changes in neuropsychological functioning during alcohol detoxification. *Eur Addict Res* 2008;14(4):226-33.
- (74) Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. 2 ed. Oxford University Press; 1998.
- (75) Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised manuel. New York: The Psychological Corporation; 1981.
- (76) Straus E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2006.

- (77) Davies SJ, Pandit SA, Feeney A, Stevenson BJ, Kerwin RW, Nutt DJ, Marshall EJ, Boddington S, Lingford-Hughes A. Is there cognitive impairment in clinically 'healthy' abstinent alcohol dependence? *Alcohol Alcohol* 2005;40(6):498-503.
- (78) Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, ve ark. Stroop Testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlilik. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1999;2(75):88.
- (79) Anıl EA, Kıvırcık BB, Batur S. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Neuropsychol* 2003;17:159-69.
- (80) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. SCID-I yapılandırılmış klinik görüşme: DSM-IV eksen I bozuklukları research version. Patient ed. 2002.
- (81) Mann K, Gunther A, Stetter F, Ackermann K. Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study. *Alcohol Alcohol* 1999;34(4):567-74.
- (82) Junghanns K, Backhaus J, Veltrup C, Dageforde J, Bruckmann H, Wetterling T. Mildly disturbed hepatic and pancreatic function during early abstention from alcohol is associated with brain atrophy and with disturbed psychometric performance. *Alcohol Alcohol* 2004;39(2):113-8.
- (83) Noel X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferrazza R, Hanak C, Le BO, De MJ, Kornreich C, Pelc I, Verbanck P. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(12):1152-8.
- (84) John U, Veltrup C, Schnofl A, Wetterling T, Kanitz RD, Dilling H. Memory deficits in alcohol dependent patients in the 1st weeks of abstinence. *Z Klin Psychol Psychopatol Psychother* 1991;39(4):348-56.
- (85) Seifert J, Seeland I, Borsutzky M, Passie T, Rollnik JD, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. Effects of acute alcohol withdrawal on memory performance in alcohol-dependent patients: a pilot study. *Addict Biol* 2003;8(1):75-80.
- (86) White AM, Matthews DB, Best PJ. Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus* 2000;10(1):88-93.
- (87) Chin VS, Van Skike CE, Matthews DB. Effects of ethanol on hippocampal function during adolescence: a look at the past and thoughts on the future. *Alcohol* 2010;44(1):3-14.
- (88) De RE, Desmond JE, Anderson AK, Pfefferbaum A, Sullivan EV. The human basal forebrain integrates the old and the new. *Neuron* 2004; 4;41(5):825-37.
- (89) Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, Menon V, Glover GH, Sullivan EV. Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2001;14(1 Pt 1):7-20.

- (90) Beglinger LJ, Brenda G, Tangphao-Daniels O, Kevin D, Kareken DA, Crawford J, Fastenau FS, Siemers ER. Practice effects and the use of alternate forms in serial neuropsychological testing. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2005;20:517-29.
- (91) Krabbendam L, Visser PJ, Derix MM, Verhey F, Hofman P, Verhoeven W, Tuinier S, Jolles J. Normal cognitive performance in patients with chronic alcoholism in contrast to patients with Korsakoff's syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(1):44-50.
- (92) Sullivan EV, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A. Speed and efficiency but not accuracy or timing deficits of limb movements in alcoholic men and women. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(5):705-13.
- (93) Parks MH, Morgan VL, Pickens DR, Price RR, Dietrich MS, Nickel MK, Martin PR. Brain fMRI activation associated with self-paced finger tapping in chronic alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(4):704-11.
- (94) Fama R, Eisen JC, Rosenbloom MJ, Sassoon SA, Kemper CA, Deresinski S, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Upper and lower limb motor impairments in alcoholism, HIV infection, and their comorbidity. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(6):1038-44.
- (95) Bleich S, Sperling W, Degner D, Graesel E, Bleich K, Wilhelm J, Havemann-Reinecke U, Javaheripour K, Kornhuber J. Lack of association between hippocampal volume reduction and first-onset alcohol withdrawal seizure. A volumetric MRI study. *Alcohol Alcohol* 2003;38(1):40-4.
- (96) Mann K, Ackermann K, Croissant B, Mundle G, Nakovics H, Diehl A. Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(5):896-901.

VII. EKLER

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Doktor Adı - Soyadı : _____ Test Tarihi : _____

Hasta Adı - Soyadı : _____

Hasta Yaşı : _____ Cinsiyeti : _____

Her maddede, hastayı en iyi karakterize eder cevabı belirleyen numarayı seçin

1. Depresif ruh hali

(Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok.
1. Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

0. Yok.
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyon görüyor.

3. İntihar

0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5. Geceyarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından biliniyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre ve üretim azalıyor. Hastanede yatariken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yarımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8. Retardasyon

0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
4. Tam stuporda.

9. Ajitasyon

- 0. Yok.
- 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiyor.
- 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10. Psikik anksiyete

- 0. Herhangi bir sorun yok.
- 1. Subjektif gerilim ve iritabilite.
- 2. Küçük şeylere üzülüyor.
- 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4. Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik anksiyete

- 0. Yok
 - 1. Hafif
 - 2. İlimli
 - 3. Şiddetli
 - 4. Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden şu gibi fizyolojik sorunlar:
- Gastrointestinal: Ağız kuruması, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geyirme.
- Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı.
- Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme.
- Sık idrara çıkma.
- Terleme.

12. Gastrointestinal somatik semptomlar

- 0. Yok.
- 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Genel somatik semptomlar

- 0. Yok.
- 1. Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital semptomlar

(Libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

- 0. Yok.
- 1. Hafif
- 2. Şiddetli
- 3. Anlaşılmadı

15. Hipokondriyazis

- 0. Yok.
- 1. Kuruntulu
- 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
- 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4. Hipokondriyak hezeyanlar.

16. Zayıflama

(A ya da B'yi işaretleyiniz)

- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulgular)
- 0. Kilo kaybı yok.
- 1. Önceki hastalığına bağlı olarak zayıflama
- 2. Hastaya göre kesin kilo kaybı
- B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.
- 0. Haftada 0.5 kg.'dan daha az zayıflama
- 1. Haftada 0.5 kg.'dan daha fazla zayıflama
- 2. Haftada 1 kg.'dan daha fazla zayıflama

17. Durumu hakkında görüşü

- 0. Hasta ve depresyonda olduğunu bilincindedir.
- 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Bütün maddelerin tamamen cevaplandırıldığını kontrol ediniz.

Toplam puan:

Düşünceler:

Değerlendirme

0-13: Depresyon yok

14-27: Hafif depresyon

28-41: Orta depresyon

42-53: Şiddetli depre

HAMILTON ANKSİYETE DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın adı soyadı:

Görüşme Tarihi / /

- 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 (kişiyi inkapaste durumuna getirici.)

Birini İşaretleyin

1) Anksiyeteli mizaç

Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, iritabilite.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

2) Gerilim

Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

3) Korkular

Karanlıktan, yabancılardan, 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) Entelektüel (kognitif)

Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

6) Depresif mizaç

İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

7) Somatik

(Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

HAMILTON ANKSİYETE DERECELENDİRME 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 (kişiyi inkapasite durumuna getirici.)

Birini işaretleyin

8) Kardiyovasküler semptomlar

Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

9) Solunum semptomları

Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

10) Gastrointestinal semptomlar

Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyumları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

11) Genitoüriner semptomlar

Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

12) Otonomik semptomlar

Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim, baş ağrısı, saçların diken diken olması.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

13) Görüşme sırasındaki davranış

Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kıvrılma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller egzoftalmus.

0 1 2 3 4
☐ ☐ ☐ ☐ ☐

(1,2,3,5,6) PSİŞİK

(4,7,8,9,10,11,12,13) SOMATİK

TOPLAM:

DEĞERLENDİREN DR:

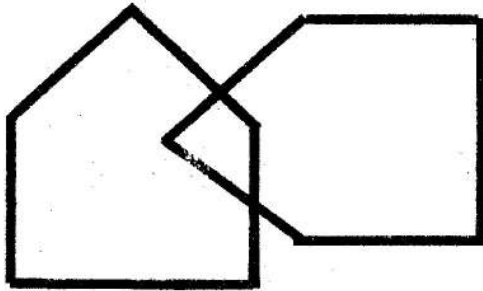
Kaynak: Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler, ed. Ömer Aydemir & Ertuğrul Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2000.

MMSE (MMDT-DEU)**TOPLAM SKOR=**

1. Bugün ☐ tarih ☐ yıl ☐ ay ☐ gün ☐ mevsim nedir?
2. Neredeyiz ? ☐ hastane ☐ kat ☐ semt ☐ şehir ☐ ülke
3. Şimdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim üç cismi benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu üç cismi soracağım. (İlk tekrar skoru belirler. Her tümünü tekrar edinceye dek en fazla altı kez tekrarlanır)
- ☐ top ☐ kitap ☐ elbise
4. Şimdi 100'den geriye 7'şer 7'şer sayın. (Her doğru çıkarma için bir puan verilir. Eğer bunda l yaparsa DÜNYA kelimesinin harfleri önce teker teker söylenir ve hasta yönlendirilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir.)
- ☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65 (veya ☐ A ☐ Y ☐ N ☐ Ü ☐ D)
5. Daha önce tekrarlamanızı istediğim üç cismi hatırlayabilecek misiniz?
- ☐ top ☐ kitap ☐ elbise
6. Şunun adı nedir?
- ☐ kalem ☐ saat
7. Şunu aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın:
- ☐ Eğer ben gelirim o gidecek
8. Söylediğimi aynen yapın (Yalnız bir defa söylenir, hastaya doktor sözünü bitirene dek bekle söylenir):
- ☐ bu kağıdı sol elinizle alın ☐ iki elinizle ortadan ikiye katlayın ☐ masanın üstüne bır
9. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın ☐ (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları kelimeyi yazarken harf atlamaları affedilir.)
10. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın:

☐ GÖZLERİNİZİ KAPAYIN

11. Şu şekli aynen çizin



Alkol, sağlığınızı etkileyebilir ve bazı ilaçlarla etkileşebilir. Bu nedenle alkol kullanımınız hakkında bazı sorular sormamız önemlidir. Yanıtlarınız gizli kalacaktır, lütfen dürüst olarak yanıtlayın. Sizin için uygun seçeneği içeren kutuya X işareti koyun.

Sorular	0	1	2	3	4
1. Ne sıklıkla alkolli içecek kullanıyorsunuz?	Hiç	Ayda 1 veya daha az	Ayda 2-4 kez	Haftada 2-3 kez	Haftada 4 veya daha fazla
2. Alkol aldığımız bir günde kaç standart içki içersiniz? (1 standart içki = 1 küçük bira = 1 kadeh şarap = 1 tek rakı = 1 tek votka)	1-2	3-4	5-6	7-9	10 ve üzeri
3. Ne sıklıkla bir oturuşta 5 standart içki veya daha fazla içiyorsunuz?	Hiç	Ayda birden az	Ayda bir	Haftada bir	Her gün veya hemen her gün
4. Geçtiğimiz yıl, ne sıklıkla, bir kez içmeye başladıktan sonra içki içmeyi kesemediğiniz olmuştur?	Hiç	Ayda birden az	Ayda bir	Haftada bir	Her gün veya hemen her gün
5. Geçtiğimiz yıl içinde, ne sıklıkla, normal olarak sizden beklenenleri içki imeniz nedeniyle yerine getiremediniz?	Hiç	Ayda birden az	Ayda bir	Haftada bir	Her gün veya hemen her gün
6. Geçtiğimiz yıl, ne sıklıkla, çok fazla içki içmenin ardından sabah kendinize gelmek için içki içmeye ihtiyacınız oldu?	Hiç	Ayda birden az	Ayda bir	Haftada bir	Her gün veya hemen her gün
7. Geçtiğimiz yıl, ne sıklıkla, içki içtikten sonra suçluluk veya pişmanlık duydunuz?	Hiç	Ayda birden az	Ayda bir	Haftada bir	Her gün veya hemen her gün
8. Geçtiğimiz yıl, ne sıklıkla, içki imeniz nedeniyle, gece neler olduğunu, ertesi gün hatırlayamadığınız olmuştur?	Hiç	Ayda birden az	Ayda bir	Haftada bir	Her gün veya hemen her gün
9. Siz veya bir başkası sizin içki imeniz nedeniyle yaralandı mı?	Hayır		Evet, fakat geçen yıl içinde değil		Evet, geçen yıl içinde
10. Bir yakınız, arkadaşınız, doktor veya sağlık personeli içki imenizle ilgili endişelendi mi veya azaltmanızı önerdi mi?	Hayır		Evet, fakat geçen yıl içinde değil		Evet, geçen yıl içinde
					Toplam

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

Etik Kurul Üyeleri

Prof.Dr.A.Arzu SAYINER
Prof.Dr.Tunç ALKIN
Prof.Dr.Mustafa SEÇİL
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK
Doç.Dr.Murat DUMAN
Doç.Dr.Güven ASLAN
Doç.Dr.Servet AKAR
Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN
Yunus KARSLI

Etik Kurul Sekreteri
Hatice İÇCİ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 12 Mart 2009 tarih ve 19/06/2009 no.lu toplantısında; 60/2009 Protokol numaralı Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Yıldız AKVARDAR'ın proje yöneticisi ve Dr.Neşe KOÇUK'un sorumlusu olduğu, "Alkolün beyin yapısı, bilişsel işlevler ve serum BDNF/GDNF düzeyleri üzerine etkileri" isimli proje ile ilgili gönderilen belgeler incelenerek bilgi edinilmiştir.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Fayınler

Prof. Dr.A.Arzu SAYINER
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı

Tel: 0232 412 22 54