

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU HASTALARINDA DÜRTÜSELLİK,
MOTİVASYON VE ÖDÜL ÖĞRENMENİN SAĞLIKLI KONTROLLER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. SELİN DÜŞMEZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AHMET LEVENT METE

İZMİR
ŞUBAT 2019

I.TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince her daim bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum, emeği geçen tüm değerli klinik hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, emeği geçen, kendisinden çok şey öğrendiğim danışman hocam Doç. Dr. Ahmet Levent Mete'ye ve çalışma sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Nabi Zorlu'ya,

Asistanlığımın ilk günlerinden beri tanıdığım, dostluklarını kazandığım, yaşamımın unutulmaz bir döneminde izleri olan sevgili asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığım tüm uzman doktor, psikolog, hemşire, sekreter, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Çalışma hayatımı keyifli bir serüvene, mesleki eğitim sürecimi deneyimlerle dolu bir yolculuğa dönüştüren, bu zorlu süreçte her daim desteğini hissettiğim Melike'ye, Esra'ya ve Meltem'e,

Üniversite ve asistanlık yıllarımda en güzel anılarında izi olan, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan ve hep olmasını istediğim kıymetli dostum Hazal'a,

Her zorluğa rağmen yaşama sevincinin en somut göstergesi olan, dünyayı gözleri ile değil kalbi ile gören kedim Melahat'e,

Son ve en önemlisi olarak her daim destek ve sevgisini hissettiğim, bugünlere gelmemde çok büyük emek ve fedakarlıkları olan, annem Müjgan Düşmez ve babam İlhan Düşmez'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selin Düşmez

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. KISALTMALAR.....	iv
IV. TABLO LİSTESİ.....	vi
V. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1 Alkol Kullanımının Tarihçesi.....	10
2.2 Alkol Metabolizması Farmakolojisi ve Etkisi.....	11
2.3 Alkol kullanım bozukluğunda tanı.....	13
2.4 Alkol Kullanım Bozukluğu Epidemiyolojisi ve Eştanılar.....	17
2.5 Alkol Kullanım Bozukluğu Etyolojisi.....	19
2.5.1 Ruhsal davranışsal faktörler.....	20
2.5.2 Biyokimyasal faktörler.....	21
2.5.3 Kalıtsal faktörler.....	23
2.5.4 Çevresel faktörler.....	24
2.6 Bağımlılıkta nöroplastisite hipotezi.....	25
2.7 Alkol Kullanım Bozukluğunda Gidiş.....	27
2.8 Dürtüsellik tanımı.....	28
2.9 Aşerme tanımı.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1 Çalışmanın örneklemi.....	32
3.2 Gereçler.....	33

3.3 Uygulama.....	40
3.4 İstatistiksel yöntem.....	40
4. BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	60
7. ÖZET.....	61
8. SUMMARY.....	62
9. KAYNAKÇA.....	63
10. EKLER.....	80

III. KISALTMALAR

MÖ: Milattan önce

DA: Dopamin

D2: Dopamin tip 2 reseptörü

GABA: Gama amino bütirik asit

5 HT: 5 hidroksi tritamin (serotonin)

NMDA: N-metil D-aspartat

AMATEM: Alkol ve Madde bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezi

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu

ICD: Hastalıkların ve Sağlık Problemlerinin Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırılması

VTA: Ventral Tegmental Alan

NAc: Nükleus Akkumbens

mRNA: Messenger Ribonükleik Asid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik rezonans

AKB: Alkol Kullanım Bozukluğu

SPECT: Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografisi

SCID: Structured Clinical Interview for DSM; DSM IV için yapılandırılmış klinik görüşme

MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi

MAST : Michigan Alcohol Screen Test

ATO: Aşerme Tipoloji Ölçeği

CTQ: Craving Typology Questionnaire

EEfRT: Effort Expenditure for Reward Task; Ödül İçin Çaba Harcama Görevi

PRLT: Probabilistic Reversal Learning Task; Olasılıklı Ters Öğrenme Görevi

BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği, 11.versiyon

BIS-11: Barratt Impulsivity Scale, 11. Version

DİS/DAS: Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi

RST: Reinforcement Sensitivity Theory; Pekiştirmeye Duyarlılık Teorisi

MDB: Major Depresif Bozukluk

TYB: Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu

AN: Anoreksiya Nervosa

AB: Alkol Bağımlılığı

AKB: Alkol Kullanım Bozukluğu

PVOB: Patolojik Video Oyun Bozukluğu

KCD: Kompulsif Cinsel Davranış

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: DSM-5 Tanı Ölçütlerine göre Alkol Kullanım Bozukluklarının 12 aylık ve yaşamboyu yaygınlığı.....	18
Tablo 2: Katılımcıların sosyodemografik bilgileri.....	42
Tablo 3: Alkol kullanım bozukluğu grubunda klinik özellikler.....	43
Tablo 4: Alkol Kullanım Bozukluğu ve Kontrol Grubunda DİS/DAS Ölçeği'ndeki Alt Ölçeklere Ait Skorların Karşılaştırılması.....	44
Tablo 5: Alkol Kullanım Bozukluğu ve Kontrol Grubunda BDÖ-11'deki Alt Ölçeklere Ait Skorların Karşılaştırılması.....	45
Tablo 6: Alkol Kullanım Bozukluğu ve Kontrol Grubunda PRLT'deki Her Bloktaki Her Bir Bölüm İçin Ortalama Seçim Sayısı ve Ortalama Hata Sayısının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 7: Tablo 7: EEfRT Seçimlerinin Alkol Kullanım Bozukluğu ve Sağlıklı Kontroller Arasındaki Karşılaştırılması.....	47

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: EEfRT'nin uygulanışı.....	38
Şekil 2: PRLT'nin uygulanışı.....	39



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızın en önemli ve yaygın ruhsal sorunlarından birisi de alkol bağımlılığıdır. Kişilerin yaşamı boyunca sosyal, mesleki ve toplumsal işlevselliğinde ciddi azalmaya neden olan bu sorunun, giderek süregelen bir hale geldiği ve komorbid diğer psikiyatrik hastalıklara zemin hazırladığı bilinmektedir. Bundan dolayı halk sağlığı, kişilerarası ilişkiler ve toplum düzeni üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile ülkelerin gündeminde çözülmesi gereken öncelikli sorunlardan biri haline gelmiştir (1, 2).

Alkolün sosyal içicilikten kullanım bozukluğuna uzanan geniş bir kullanım alanı vardır. Düşük riskli kullanımdan yüksek riskli kullanıma, zararlı kullanımdan kullanım bozukluğuna uzanan heterojen bir yelpaze içinde yer alır (3). Kavram olarak alkol kullanım bozukluğu; kompulsif alkol kullanımının olduğu ve kişinin alkol kullanımını davranışı üzerinde kontrolünü kaybettiği, kronik seyirli, aşırma ve depresyonlarla süreden bir beyin hastalığı olarak tanımlanır (4).

Toplumun her kesimini etkilemesi ve bir toplumdan diğerine sınır tanımaz yaygınlığı sorunun önemini daha da artırıyor gibi görünmektedir. Çalışmalar önceki yıllarda ülkemiz için daha az tehditkar olan alkol ve madde kullanım bozukluklarının toplumun birçok kesimini içine alacak boyutlarda yaygınlaştığını göstermiştir. Bunun temelinde Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde kırsaldan kente düzensiz göç ve işsizlik sorunu, ekonomik ve kültürel-sosyal yapıda hızlı değişiklikler, şehirleşme, sanayileşme, içki fiyatına oranla gelirdeki artış, televizyon, basın, sinema gibi toplumsal etkileşim araçlarının artması gibi faktörler yer almaktadır. Öte yandan, alkol ve madde kullanım bozuklukları diğer Avrupa ülkeleri ve ABD ile karşılaştırıldığında ülkemizde daha düşük oranlardadır. Türkiye'de son yıllarda alkol ve madde kullanımı bir sorun olarak algılanmaya başlanmakla birlikte, ilgili çalışmaların yetersiz olduğu söylenebilir (5-8).

Uzun süreli alkol kullanımına bağlı nörobilişsel bozukluklar gelişebilmektedir (9).

Alkol bağımlılarında yürütücü işlevlerin bozulduğunu ve dürtüselliğin bağımlılığın gelişiminde ve pekişmesinde önemli davranışsal ve bilişsel ölçüt olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (10). Gerek yürütücü işlevlerde bozulmanın gerekse dürtüselliğin sonucunda karar vermede bozulmanın, risk almada artışın ve bu döngünün devam etmesinin bağımlılığın kronik tekrarlayıcı bir bozukluk haline gelmesine sebep olduğuna dair nöropsikolojik, nörobiyolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları ve bulguları artmaktadır (11, 12). Alkol kullanım bozukluğu hastalarındaki yürütücü ve bilişsel işlev, duygu düzenlenme, tepki engelleme bozukluklarının alkol bağımlılığı için hazırlayıcı mı olduğu yoksa alkol kullanımına bağlı mı geliştiği tam olarak aydınlatılamamıştır (13).

Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış, yoksunluk sonrası kısa ve uzun süre alkol kullanmayan hastaların, sağlıklı kontroller ile nöropsikolojik testler kullanılarak karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda uzun süre alkol kullanmayan hastalarda nörobilişsel işlevlerin kontrol grubuna yakın, kısa süredir kullanmayanlardan ise daha iyi olduğu gösterilmiştir, bazı çalışmalarda ise her iki grupta da nörobilişsel bozukluğun devam ettiği saptanmıştır (14-16).

Alkol kullanım bozukluğu zayıf öz- denetim, dürtüsel kişilik ve azalmış işleyen bellek, plansızlık, tepki ketleme ve karar vermede bozulma gibi bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkilidir. Dürtüsellikte, azalmış ve yetersiz öngörme, daha fazla yenilik arama davranışı nedeni ile alkol kullanımının da arttığı bilinmektedir (17, 18) Dürtüsellik, yoksunluk dönemi sonrasında aşırma ve nüksün gelişmesinde de önemlidir. Dürtüsel öğrenme alkol kullanımına geri dönüşte önemli davranışsal motivasyondur (19, 20).

Biz bu çalışmamızda çağımızda önemli bir sağlık sorunu haline gelen alkol kullanım bozukluğuna neden olan zihinsel süreçleri aydınlatma adına alkol kullanım bozukluğu ile dürtüsellik, motivasyon ve ödül öğrenme arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedeflemekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Alkol Kullanımının Tarihçesi

Etil alkolün meyve tahıllarındaki karbonhidratların fermentasyonu sonucu oldukça kolay elde edilebilmesi hemen her toplumda alkollü içeceklerin keşfedilmesine ve yaygınlaşmasına yol açmıştır (21).

Alkol kullanım sorunlarının insanlık tarihi kadar eski olduğu bilinmektedir. Alkol kelimesi Arapça cevher, esans, öz anlamına gelen alkühl sözcüğünden gelmektedir. Önceleri sarhoş olmayacak derecede alkol kullanımı ilkel çağlarda dinsel törenlerde yer almıştır. Eski yunan içki tanrısı Dionysos adına düzenlenen şenliklerde şarap içildiği bilinmektedir. MÖ 2000 yıllarında Hammurabi yasalarında alkol alımı ve satımı için kurallar bulunmaktadır. Mezopotomya ve diğer Akdeniz ülkelerinde yaşamış olan ulusların alkollü içkileri çok önceden beri kullandıkları bilinmektedir. Hıristiyanlıkta şarap İsa'nın kanını temsil eden kutsal bir içkidir. İslamiyet'te ise zararlı olduğu için yasaklanmıştır. Tarih boyunca Hipokrat'tan başlayarak pek çok hekim alkollü içkilerin insan sağlığına zararından söz etmişlerdir. Ancak alkol kullanımı sonucu oluşan bağımlılığın bir hastalık olarak ele alınması son 150 yıla dayanmaktadır. Orta çağda, Avrupalılar Araplardan gelişmiş damıtma tekniklerini almış ve şarap yapımı manastırların egemenliğine geçmiştir. Bu durum, din adamları arasında alkolizmin artmasına yol açmıştır. Damıtma teknolojisinin daha da gelişmesiyle 18. yy Avrupa'sında aşağı sınıfta alkol kullanımı giderek yayılmış, 19. yy'da Amerika'da zirveye ulaşmıştır (22, 23).

1700'lerde Dr. Benjamin Rush aşırı alkol kullanımını bir hastalık olarak tanımlamış, tedavisini de alkolden tamamen uzak durmak olarak belirlemiştir. 1849'da İsveç'li doktor Magnuss Huss ilk kez alkolizm terimini kullanmıştır. 20. yy'da psikanalitik görüşün yaygınlaşmasıyla alkolizm altta yatan psikopatolojinin bir semptomu olarak kabul edilmiş, 2. Dünya Savaşı'ndan sonra alkol kullanımının farklı kültürlerde farklı dereceler göstermesi, alkolizmin köklerinin sosyal davranış örüntülerinde olduğunun kanıtı olarak ele alınmıştır. Alkol asırlar boyunca tıpta da kullanılmış, Hipokrat'tan başlayarak pek çok hekim alkollü içkilerin insan sağlığına zararından söz etmişlerdir (24).

2.2 Alkol Metabolizması Farmakolojisi ve Etkileri

Alkolün emiliminin yaklaşık %10'u mideden, geri kalanı ise ince barsaktan olur. Kandaki tepe konsantrasyonuna yaklaşık olarak 30-90 dakikada ulaşır. Bu tepe konsantrasyona ulaşma süresi içme hızı ve alınan alkollü içeceğin alkol konsantrasyonu ile de ilgilidir (25).

Alkol metabolizması incelendiğinde emilen alkolün % 90'ının karaciğerden oksidasyonla, geri kalanının ise akciğerlerden, mideden ve böbreklerden metabolize edildiği görülür. Alkolün bu esas olarak karaciğerden metabolize edilmesi de alkolle ilişkili karaciğer hastalıklarından sorumlu tutulmaktadır (26).

Alkol karaciğerde temel olarak üç enzim sistemiyle metabolize edilir. Bunlar a. Sitosolik bir enzim olan Alkol Dehidrogenaz yolağı, b. Endoplazmik retikulum sisteminde bulunan mikrozomal enzimler ve c. Katalaz enzim sistemleridir (27).

Alkol dehidrogenaz yolağı: Alkol metabolizmasında en etkili yoldur. Bu yoldaki görev alan iki enzim alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenazdır. Alkol dehidrogenaz alkolün toksik bir bileşen olan asetaldehide dönüşümünü katalize ederken, aldehit dehidrogenaz asetaldehidin asetik asite dönüşümünü katalize eder. Bu genlerde ortaya çıkabilecek polimorfizmler bu enzimlerin yetersiz çalışmasıyla sonuçlanır. Bu durumun sonucunda ise toksik bir madde olan ve alkolün esas etkilerinden sorumlu olan asetaldehid vücutta daha kolay birikir. Bu kişilerde alkol intoleransı görülür (28).

Mikrozomal Enzim Yolağı: Bu yolak akut olarak fazla miktarda alkol alımında alkolün metabolizmasıyla çok ilişkili değildir. Sitokromal enzimler de denilen (Sitokrom P450 enzimleri) (29) enzim sisteminin alkole afinitesi alkol dehidrogenaz sistemine göre daha düşüktür. Ancak bu enzim sistemi kronik alkol alımında aktive olur ve özellikle CYP2E1 enziminin aktivitesinde artışla sonuçlanır. Bu enzim başka ilaçların (varfarin, izoniazid gibi) da metabolize edilmesinde görev aldığından bu ilaçların kan düzeylerinin düşmesine neden olabilir (30).

Katalaz enzim yolağı: Bu yolağın alkol metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Hiç katalaz enzimine sahip olmayan bireylerde bile etanole bağlı beklenmeyen etkiler görülmemektedir (27).

Alkolün farmakolojik etkilerine bakılacak olursa, birçok nörokimyasal sistemin etkili olduğu bilinmekle birlikte esas olarak iki sistemin daha ilişkili olduğu düşünülmektedir. Birincisi γ -Amino Bütirik Asit (GABA) ve reseptörleri, ikincisi ise glutamat, N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörleri ve opioid sistemi(31). Bununla birlikte alkolün glisin, 5-HT₃, nikotik asetilkolin reseptörleri, L-tipi kalsiyum kanalları ve G-proteini aracılı potasyum kanalları üzerine de farmakolojik etkileri olduğu düşünülmektedir (32).

GABA merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteridir. GABA bir dizi reseptör ailesi üzerinden anksiyolitik ve sedatif etkilerden sorumludur. Alkol GABA-A reseptörleri aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerinde inhibitör etki gösterir. Alkol ayrıca kısmen beta endorfin salınımını artırarak, özellikle mezolimbik dopamin sistemini aktifleştirerek, beynin ödül sistemini aktive eder. Ayrıca ventral tegmental alandaki direkt etkisiyle de dopamin salınımını artırır. Bu mekanizmalar alkolün bağımlılık yapıcı ve beyin üzerindeki depresan etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. Glutamat ise beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamatın NMDA reseptörlerinin antagonize edilmesi alkolün davranışsal etkilerinden sorumludur. Böylece beyindeki stimulan etki azalmış olur. Kronik alkol kullanımında sürekli baskılanarak aşırı duyarlanmış NMDA reseptörleri, alkolün bırakılmasıyla ortamdaki glutamatla buluşur ve bu da alkol bırakılması sonrası görülen uyarılmışlık belirtilerinden sorumludur (33).

Alkolün davranışsal etkileri ise merkezi sinir sistemi üzerindeki depresan etkileri sonucu ortaya çıkar. Kanda etanol 20–50 mg/dL düzeyindeyken motor koordinasyonda bozulma ve beceriksizlik, 50-100 mg/dL düzeyindeyken yargılama ve kendini kontrol edebilmede bozulma, 100–150 mg/dL düzeyinde dengede bozulma, yürümede güçlük ve nistagmus, 150 mg/dL üzerinde ise letarji, koma ve 350–400 mg/dL üzerindeki düzeylerde solunum depresyonu ve ölüm görülür (19).

Alkol az miktarda alındığında başta öfori, periferik vazodilatasyona bağlı ciltte kızarıklık, kan şekerinde düşme, gerginlikte azalma gibi fizyolojik etkiler ortaya çıkarır. Alkolün metabolizması sonucu ortaya çıkan asetat ise protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında kullanılan bir moleküldür ve kronik alkol alımı bu yolla yağ metabolizmasını bozar; karaciğer yağlanmasının altında yatan mekanizma

budur. Alkolün uzun süren toksik etkisi karaciğerde hepatit ve fibrozis ile sonuçlanan patolojik bir sürece sebep olur. Alkolün uzun süreli, fazla miktarda kullanılması travmalar ve yaralanmalar, anksiyete, depresyon ve özkıyım riskinde artış, hipertansiyon, gastrointestinal rahatsızlıklar, kardiyak belirtiler, merkezi ve periferik nörolojik belirtiler, kanserler, elektrolit anormallikleri, uyku bozuklukları, karaciğer metabolizmasında bozulmalar (transaminazlarda ve gama glutamil transferazda yükselme gibi), kemik iliği depresyonu, makrositer anemiler gibi sağlık problemleri ve sosyal, ekonomik ve yasal problemlere neden olur (34).

2.3 Alkol Kullanım Bozukluğunda Tanı

Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-II (35) de alkol kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları ve psikotik olmayan diğer bozukluklar başlığı altında “alkolizm” tanımıyla dört grupta incelenmiştir. Bunlar dönemler halinde aşırı içme, aşırı alkol içme alışkanlığı, alkol müptelalığı, tanımlanmamış alkol kullanımıdır (36). DSM-III de alkolizm tanısı alan bireylerin çeşitliliği göz önüne alınarak alkol kullanım bozuklukları, “alkol bağımlılığı” ve “alkol kötüye kullanımı” alt başlıklarına ayrılmıştır. DSM-III de fiziksel bağımlılık tanımlanarak alkol bağımlılığı tanısı için fiziksel bağımlılığın gelişmiş olması şartı getirilmiştir (37). DSM-III’ün gözden geçirilmiş baskısı olan DSM-III-R de fizyolojik bağımlılığa yapılan vurgu azaltılmıştır. Tolerans ve kesilme belirtileri, psikoaktif madde bağımlılığını tanımlayan dokuz ölçütün yalnız birer maddesi haline getirilmiştir. Davranışa ilişkin bağımlılık özellikleri ise daha ayrıntılı olarak yedi maddede tanımlanmıştır. DSM-III-R de bağımlılık tanısı koymak için fizyolojik bağımlılık gelişmiş olması koşulu da kaldırılmıştır (38).

DSM-IV alkol kullanımıyla ilişkili bozuklukları, alkol kullanım bozuklukları ve alkolün yol açtığı bozukluklar olarak ikiye ayırmıştır. Alkol kullanım bozukluklarının alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımı olarak ayrımı sürdürülmüş, alkol kullanımının toplumsal sonuçlarıyla ilgili ölçüt, kötüye kullanım tanı ölçütlerine kaydırılmıştır. DSM-IV fizyolojik bağımlılık oluşmamış durumda da alkol bağımlılığı tanısı koyabilmektedir (39) (40).

DSM-5’de madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı kategorileri birleştirilerek boyutsal bir şekilde, kullanım şiddetine göre tanımlanan tek bir bozukluk, “madde kullanım bozukluğu” olarak ele alınmıştır. Yasal sorunlar ölçütlerden çıkartılmış, aşırma ile ilgili bir ölçüt eklenmiştir ve madde kullanım bozuklukları yerine madde kullanım ve alışkanlık bozuklukları olarak tanımlanmıştır. Kafein hariç her bir madde için “alkol kullanım bozukluğu (AKB), uyarıcı kullanım bozukluğu gibi” ayrı tanım yapılmıştır. Bu tanımlamalar her bir madde için hemen hemen aynı kapsamdadır. DSM-5’te DSM-IV’ten farklı olarak kumar oynama, beyinde madde kullanım bozukluklarına benzer ödül mekanizmalarını etkinleştirmesi ve benzer davranışsal belirtilere neden olması sebebi ile bu bölüme dâhil edilmiştir. DSM-IV’de madde kötüye kullanımı için bir ölçüt yeterli iken DSM-5’de 11 ölçütten karşılanan ölçüt sayısına göre bozukluk hafif, orta ve ağır şeklinde şiddetlendirilmiştir.

Alkol Kullanım Bozukluğu’nun DSM-5’e göre tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir;(41)

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

- 1) Çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alkol alınır.
- 2) Alkol kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.
- 3) Alkol elde etmek, alkol kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.
- 4) Alkol kullanmaya içinin gitmesi ya da alkol kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.
- 5) İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici alkol kullanımı.

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

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

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

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

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

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

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

11) Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

a) Alkole özgü yoksunluk sendromu

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

Varsa belirtiniz

Erken Yatışma Evresinde: Daha önce alkol kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, alkol kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında) 12 aydan daha kısa süreli olmak üzere en az 3 aydır karşılanmamaktadır.

Sürekli Yatışma ile Giden: Daha önce alkol kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, alkol kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında) 12 ay ya da daha uzun bir süredir, hiçbir zaman karşılanmamıştır.

Varsa Belirtiniz:

Denetimli çevrede: Kişi alkole ulaşmasının kısıtlandığı bir çevrede ise bu ek belirleyici kullanılır.

O sıradaki ağırlığına göre kodlayınız:

Ağır olmayan: İki-üç belirtinin olması.

Orta derecede: Dört-beş belirtinin olması.

Ağır: Altı ya da daha çok belirtinin olması.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması olan Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Sürümüne göre (ICD-10) alkol bağımlılığının tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;(42)

F10.2 Alkol Bağımlılık Sendromu:

Aşağıdakilerden 3 ya da daha fazlası son bir yıl içerisinde bulunuyorsa, kesin bağımlılık tanısı konabilir:

- a. Maddeyi almak için güçlü bir istek veya zorlanti
- b. Madde alma davranışını denetlemede güçlük (başlangıç, bırakma ve kullanım dozu bakımlarından)
- c. Madde kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında fizyolojik bırakma sendromu; Maddenin tipik bırakma sendromu, ya da bırakma belirtilerini giderebilmek için aynı ya da benzer maddeyi kullanma
- d. Dayanıklılık (tolerans) belirtileri, daha düşük dozlarda ortaya çıkan etkilerin ortaya çıkabilmesi için daha yüksek madde dozlarına gereksinim duyulması (en güzel örnek, dayanıklılık geliştirmemiş bireyleri

öldürebilecek dozda günlük alkol ve opium alan bağımlılardır).

e. Maddeyi elde etmek, kullanmak, etkilerinden kurtulmak için harcanan zamanın diğer ilgi ve uğraşlara yer bırakmayacak şekilde giderek artması

f. Aşırı içki nedeniyle karaciğer bozukluğu, ağır madde kullanımı dönemlerini izleyen depresif duygudurum, bilişsel yetilerde ilaç kullanımına bağlı bozulma gibi zarar gördüğüne ilişkin açık verilere karşın madde kullanımını sürdürme; kullananın gördüğü zararın ne olduğu ve bilip bilmediği araştırılmalıdır.

2.4 Alkol Bağımlılığı Epidemiyolojisi ve Eştanılar

Aşırı alkol tüketimi ve alkolle ilişkili sorunlar tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Alkol kullanım bozuklukları küresel hastalık yükünün %5,1'ini, alkolle ilişkili ölümler tüm ölüm nedenlerinin %5,9'unu oluştururken (43), alkol küresel hastalık yüküyle ilişkili risk faktörleri arasında ise 3. sırada sayılmaktadır (44). Türkiye'de ise tüm ölümler içinde alkole atfedilebilir ölümlerin oranı %4,3, alkol kullanım bozukluğuna bağlı ölümlerin oranı ise %1,9 olarak bildirilmiştir (45).

Amerika'da yürütülen Ulusal Uzunlamasına Alkol Epidemiyolojik Araştırması'nda (NLAES - National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey) alkol kötüye kullanımının 12 aylık yaygınlığı DSM-III-R kriterlerine göre kadınlarda % 1,51, erkeklerde % 4,67 ve toplam nüfusta % 3,03 olarak, alkol bağımlılığının oranı ise kadınlarda % 2,58, erkeklerde % 6,33 ve toplam nüfusta % 4,38 saptanmıştır (46).

Ulusal Alkol Kötüye Kullanımı ve Alkolizm Enstitüsü'nün yaptığı Ulusal Alkol ve İlişkili Durumların Epidemiyolojik Araştırması'ne göre (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - NESARC) 2001-2002 ve 2012-2013 yılları arasında yüksek riskli kullanımın %9.7'den %12.6'ya , DSM-IV'e göre alkol bağımlılığı kriterlerini karşılayanların %8.5'tan %12.7'ye yükseldiği saptanmıştır. Tüm bu sonuçlarda artışlar, kadınlar, yaşlı yetişkinler, ırksal / etnik azınlıklar ve eğitim düzeyi düşük olan ve aile geliri olan bireyler arasında en yüksektir. Aynı zamanda kadın ve erkeklerin kullanım oranları arasındaki farkın azaldığı, bu azalmanın kadınların eğitim ve iş olanakları açısından eskiye nazaran daha iyi

şartlarda olmasından kaynaklandığının düşünüldüğü belirtilmiştir (47). Ulusal Alkol Kötüye Kullanımı ve İlişkili Durumların Epidemiyolojik Araştırması'nın III. Versiyonunda (43) ise DSM-5 tanı ölçütlerine göre saptanan 12 aylık ve yaşam boyu yaygınlık oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: DSM-5 tanı ölçütlerine göre Alkol Kullanım Bozukluklarının 12 aylık ve yaşamboyu yaygınlığı

	12 aylık yaygınlık				Yaşamboyu yaygınlık			
	Tüm	Hafif	Orta	Ağır	Tüm	Hafif	Orta	Ağır
Kadın	10,4	5,6	2,5	2,3	22,7	7,3	5,7	9,7
Erkek	17,6	9,1	4,1	4,5	36	9,9	7,7	18,3
Toplam	13,9	7,3	3,2	3,4	29,1	8,6	6,6	13,9

Grant et al.(48)'dan uyarlanmıştır

Dünya Sağlık Örgütü 2014 raporlarına göre ülkemizde alkol bağımlılığı sıklığı tüm nüfusta % 0,8 (kadınlarda % 0,4, erkeklerde % 1,3) olarak bildirilmiştir (43). Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan Ulusal Ruh Sağlığı Profili araştırmasında ise (49) son 12 ayda alkol bağımlılığı tanısı alma oranı % 0,8 olarak bulunmuştur. Bu oran erkeklerde % 1,7 iken, kadınlarda % 0,1 olarak saptanmıştır.

Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen daha yakın tarihli bir araştırmada ise riskli alkol kullanımı oranı tüm nüfusta % 7 olarak saptanırken, erkeklerin %23'ünün, kadınların ise % 4'ünün alkol kullandığı bildirilmiştir. Alkol kullanımının en fazla olduğu yaş grubu ise 35-44 yaşlarıdır (50).

Bir kişide alkol bağımlılığı bulunması diğer psikiyatrik hastalıkların da bulunması için bir risk faktörüdür. Aynı zamanda birçok psikiyatrik hastalık alkol kullanım bozukluğuyla birlikte bulunabilir. Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin %37'si herhangi başka bir ruhsal bozukluk için eştanı almaktadır (51).

En sık karşılaşılan eştanılar başka bir madde kullanım bozukluğu, duygudurum

bozuklukları, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu ve kişilik bozukluklarıdır (19). Alkol bağımlılığında yaşam boyu bir majör depresif epizodun eşlik etme oranı % 30-40 iken, alkol bağımlısı hastaların % 80'i depresif belirtilerden yakınmaktadır (35). Yine alkol bağımlılarında herhangi bir anksiyete bozukluğu için tanı alma olasılığı % 30'un üzerinde tespit edilmiştir (52).

Epidemiyolojik çalışmalara göre alkol bağımlılığı bulunması yaşam boyu başka birçok psikiyatrik bozukluğun da görülmesi riskini artırmaktadır. Diğer faktörlerin de (sosyoekonomik veriler gibi) etkisi çıkarıldığında risk en çok başka bir madde kullanım bozukluğu için artmışken (OR (Odds Ratio): 4,4), bu oran herhangi bir duygudurum bozukluğu için 1,7, bipolar bozukluk tip I için 2.1, herhangi bir anksiyete bozukluğu için 1,7 ve kişilik bozuklukları için 1,6 olarak belirlenmiştir (53). Kişilik bozuklukları arasında OR değeri birin üzerinde saptananlar ise paranoid, histriyonik ve antisosyal kişilik bozukluğudur.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada alkol bağımlılarında herhangi bir 1. Eksen ruhsal bozukluk bulunma oranı % 65 olarak saptanmış ve bu gruptaki en sık tanının duygudurum bozuklukları (% 45) olduğu belirtilmiştir. Duygudurum bozuklukları içinde depresif bozukluk en sık tanıdır. Aynı çalışmada panik bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu için yaşam boyu görülme sıklığı ise her iki tanı için de % 10 olarak saptanmıştır (54).

2.5 Alkol Kullanım Bozukluğu Etyolojisi

Alkol bağımlılığı çok faktörlü, etiyolojisinde birçok genin rol oynadığı, karmaşık bir psikiyatrik hastalıktır. Nedenleri henüz tam açıklanamamış olmakla birlikte genetik nedenlerin önemli olduğu, çevresel etkenlerin hastalığın ortaya çıkmasında ve gidişinde rol oynadığı bilinmektedir. Etanol doğrudan ya da dolaylı etkileriyle beyinde ödül ve ilişkili bölgelere etki etmekte, bu devrelerde görev alan nörotransmitterler ve diğer moleküllerin işlevlerini değiştirerek bağımlılığa yol açmaktadır. Kronik alkol kullanımının beyinde neden olduğu yapısal ve işlevsel değişiklikler toleransın ve bağımlılığın gelişmesinde etkilidir. Yani alkolün zevk verici etkisiyle, tolerans gelişmesine ve bağımlılığa yol açan etkisi aynı

mekanizmalar üzerinden olmaktadır.

2.5.1 Ruhsal davranışsal faktörler

A) Psikodinamik kuram : Alkol bağımlılığının psikodinamik nedenini açıklamaya yönelik kuramlar, aşırı baskıcı üstbenlik ve ruhsal-cinsel gelişimin oral dönemindeki saplanmalar üzerine odaklaşmıştır. Psikanalitik kurama göre aşırı katı ve baskıcı üstbenlikleri olan kişiler alkolü bilinçdışı gerginliklerini azaltmak için içerler. Bilinen psikanalitik özdeyişde söylendiği gibi, katı üstbenlik alkol içinde erir. Freud oral döneme saplanmış kişilerin bunaltılarını alkol gibi maddeleri ağız yoluyla alarak azalttıklarını, oral doyum sağladıklarını ve kişinin kendilik değerini yükseltmek, anksiyetesini yatıştırmak, sakin hissetmek, bütünleşmiş hissetmek, boşluk yerine dolu hissetmek, yalnızlık yerine birilerinin eşlik ettiğini hissetmek, güvenli hissetmek için tümüyle güçlü anne ile birleşme yaşadığını düşünür. Psikodinamik kuramlar alkol bağımlılarının kişilik özelliklerini incelediklerinde bağımlılığa özgü bir yapıyı tam olarak bulamamışlardır. Ancak genel olarak bağımlı, utangaç, yalnızlığa eğilimli, bunaltısı yoğun, engellenmeye dayanma gücü düşük, ürkek, gergin, eyleme vuruk, aşırı duyarlı ve cinsel dürtülerini bastırmış kişiler olarak tanımlarlar. Ayrıca antisosyal kişilik özelliklerinin alkol bağımlılarında daha sık olduğu bilinmektedir (55).

B) Bilişsel davranışçı kuram: Davranışsal nedenler arasında öğrenmenin üzerinde durulmaktadır. Başta sosyal ortamlarda aralıklı olarak ve az miktarda alkol alan kişiler, alkolün sedasyon yapıcı ve stres azaltıcı pozitif duygularını yaşarlar. Bu duyular aynı zamanda, sosyal bir ortama dahil olma, inhibisyonun azalması ve öforiyle birliktedir. Alkolün tekrar tekrar alınmasıyla, pozitif duyular sonucunda bireylerde edimsel koşullanma oluşur. Böylece daha önce nötr bir davranış olan alkol alımı pozitif duyuların hedeflendiği bir koşullanmış davranışa dönüşür. Bu davranış örüntüsü alkol kullanım bozukluğu geliştirmek için önemli bir basamaktır (56). Alkolün haz verici ve pozitif duyularla ilişkili bu etkileri alkol alımının devam etmesinde pozitif pekiştirici rolü üstlenir, bağımlılığın gelişmesi ve alkol alınmadığında ortaya çıkan yoksunluk belirtileri ise alkol alımının devam etmesine aracılık eder ve negatif pekiştirici rolü üstlenir.

Başka bir teoriye göre, dopamin, ödül motivasyonu ile ilişkili olarak, bir maddeyi istemeye aracılık etmektedir. Tekrarlayan madde alımlarıyla mezolimbik dopamin devreleri daha duyarlı hale gelir ve bu da daha fazla madde alımıyla sonuçlanır. Bağımlılığın bu “özendirici duyarlılaşma” modeli, patolojik motivasyona ve işlevsel olmayan beyin döngülerinin, Pavlovyan koşullanmış özendirici motivasyonel süreçlere aracılık ettiğine dikkat çeker (57, 58). Davranışçı ve öğrenme modelleri işlevsel olmayan ödül işlemlerinin, azalmış pekiştirme öğrenmenin, alkolle ilişkili uyarılara artmış alkol arama ve tüketme dürtüsünü etkilediğini öne sürmektedir (59).

Bazı kişilik özelliklerinin de alkol bağımlılığı gelişimi için risk faktörü olduğu üzerine çalışmalar vardır. Bunlar arasında dürtüsellik, risk alma, yenilik arayışı ve antisosyal kişilik özellikleri sayılabilir (60, 61). Bu kişilik özelliklerinin ve davranış örüntülerinin gen-çevre etkileşimiyle düzenlendiği düşünülmektedir.

2.5.2 Biyokimyasal Faktörler

Daha önce bahsedildiği gibi alkolün beyin üzerindeki etkilerinde birçok nörotransmitter sistemi, birçok reseptör ve farklı biyolojik moleküller rol oynamaktadır. Kompulsif alkol alımındaki temel bozukluk ödül sisteminin işlevlerinde yetersizlik olmasıdır. Zamanla oluşan değişiklikler sonucu, ödül devrelerinde hipodopaminerjik bir ortam oluşmakta ve normal dopamin düzeylerine ulaşabilmek için bireyler daha fazla alkol almaya “zorlanmaktadır”(62). Daha fazla alkol alımı sonucunda beyinde adaptif değişiklikler olmakta ve bu değişiklikler de bağımlılığı daha kalıcı hale getirmektedir.

Beyindeki ödül sistemleri temel olarak dopaminle ilişkilidir ve mezolimbik dopamin yolağı ödül sisteminin önemli bir parçasıdır; ventral tegmental alandan nukleus akkumbense uzanan dopaminerjik yollar bu sisteme dahildir (63). Dopaminden başka serotonin, GABA, endojen opioidler, kortikotropin salıverici faktör ve norepinefrin gibi birçok molekül de bu sistemde işlev görür (64).

Etanolün ilk metaboliti olan asetaldehidin de etanolün motivasyonel etkilerinde ve mezolimbik dopaminerjik sistemin aktivasyonunda anahtar bir role sahip

olduğunu gösterilmiştir (65). Bu açıdan bazı araştırmacılar tarafından alkol bir “ön ilaç” olarak kabul edilmekte ve metabolitlerinin doğrudan veya dolaylı olarak alkol tüketiminin alkol bağımlılığına ilerlemesinde katkısı olduğu düşünülmektedir (66).

Serotonin (5-HT) reseptörleri dopamin nöronlarıyla yakın ilişkilidir ve dopaminin salınmasında düzenleyici rol oynarlar. 5-HT1B reseptörleri alkolün pekiştirici etkilerinden sorumludur ve alkolün gönüllü alımıyla ilişkilidir (67). Ratlarla yapılan çalışmalarda 5-HT1B reseptörlerinin aktive edilmesinin ventral tegmental alanda ve nukleus akkumbenste dopamine (DA) salınımı üzerine pozitif etkiye yol açtığı ve böylece alkolün ödül sistemi üzerindeki etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (67). Başka bir serotonin reseptörü olan 5-HT3 reseptörü ise iyon kanalı bağımlıdır ve etanol tarafından direk olarak etkinliği potansiyelize edilir. Bu uyarılma depolanmış nörotransmitterin salınması ve mezolimbik yolakta dopamin transmisyonunun artışıyla sonuçlanır (68).

Opioid sistem ve endojen opioidler (endorfin gibi) ödül işlemlenmesinde etkili bulunmuşlardır. Mü ve delta reseptörleri ventral tegmental alanda ve nukleus akkumbenste dopamin aşırımını artırarak etanolün pekiştirici etkilerine aracılık ederler, bunların aksine Kappa reseptörleri bu alanlarda dopamin aşırımını azaltarak disforiye neden olurlar (69).

Yapılan araştırmalar bağımlılıkta ödül sistemlerinin yanı sıra stres sistemleriyle (kortikotropin salıverici hormon ve norepinefrin) ve anti-stres sistemleri arasındaki (nöropeptid Y) homeostazın bozulmuş olduğunu göstermektedir. Bu durum olumsuz motivasyonel durumlara katkı koymakta ve bağımlılığın etyolojisinde bir allostatik yüke işaret etmektedir (12). Kortizol dopaminerjik nöronların ateşlenmesini artırmaktadır ki bu da madde/alkol kötüye kullanımında ödül işlemlenmesinde önemlidir (70). Hipotalamo-pitüiter-adrenal bez aksındaki değişikliklerin ve artmış glukokortikoidlerin dopaminerjik ödül yollarında etkileşimde bulunarak alkolün pekiştirici etkilerin artırdığı ve alkole öznel yanıtı etkilediği düşünülmektedir (71).

Etanol akut dönemde GABAerjik aşırımı artırırken, glutamaterjik işlevleri azaltır. Kronik dönemde ise ventral tegmental alandaki dopamin aktivitesindeki artış, nukleus akkumbensteki NMDA reseptörleri üzerindeki inhibe edici etkiye (azalmış

glutamaterjik etkinlik) bir direnç gelişmesine ve eksitatuvar girdilerde (glutamaterjik aktivite) bir artış oluşmasına yol açmaktadır (72). Sonuç olarak uzun dönemde azalmış GABAerjik aktivite ve artmış glutamaterjik aktivite ile tolerans ortaya çıkmaktadır (73). Tolerans daha fazla içmeye, intoksikasyona neden olmakta ve bağımlılık geliştiği düşünülmektedir.

2.5.3. Kalıtsal Faktörler

Alkol bağımlılığında kalıtımın etkisi ile ilgili bilgilerimiz aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından gelmektedir. Yapılan araştırmalara göre alkol bağımlılığında kalıtım hastalığın tüm varyansının % 40 – 60'ını açıklarken, çevresel etkenler varyansın % 40'ını açıklamaktadır (74-76).

Alkol bağımlılığı için yapılan aile çalışmalarında alkol bağımlılığı ve birlikte görüldüğü psikiyatrik durumlar açık olarak ailesel birikim göstermektedir (77). Alkol bağımlılığı tanısı alanların üçte birinin ebeveynlerinden en az birisinde alkol bağımlılığı saptanırken, ebeveynlerden birisinde alkol bağımlılığı varsa çocuklarda bozukluğun görülme riski % 25'tir. Eğer ebeveynlerin her ikisinde de alkol bağımlılığı varsa bu risk iki katına çıkmaktadır (39). Pozitif aile öyküsünün alkol bağımlılığının en iyi öngördürücüsü olduğu ileri sürülmektedir (78).

İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde riskin çift yumurta ikizlerinden daha yüksek olması(79), evlat edinme çalışmalarında evlat edinilmiş çocukların alkol kullanım bozuklukları açısından biyolojik ebeveynlerine benzerlik göstermeleri alkol bağımlılığında genetiğin etkisinin kayda değer olduğunu göstermektedir (80, 81).

Alkol bağımlılığına genetiğin etkisi alkol bağımlılığındaki farklı mekanizmalar üzerinden olabilir. Bunlar arasında alkol metabolizmasını etkileyen genler, bilişsel işlevler ve nörofizyolojik süreçler sayılabilir (82). Örneğin alkol metabolizmasını etkileyen genler veya alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerine aracılık eden reseptörleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler alkolün beklenen etkilerine düşük yanıt vermekle sonuçlanabilir (83, 84). Bu hem alkol bağımlılığına yatkınlık yaratan bir durumdur hem de alkol bağımlılığı için etyolojik bir faktördür.

Yapılan bağlantı çalışmalarında 1, 4, 7, 11p, 4p, 4q, 2, 8 ve 18. kromozomlarla

alkol kullanım bozuklukları arasında ilişkiler bulunmuş, bu ilişkinin belli tanı kriterleriyle korelasyonu gösterilmiştir. Ancak hastalığın kalıtım paterni de göz önüne alınca bu bulgular etiyojolojiyi açıklamaktan uzaktır (85-88).

Bağlantı analizlerinde elde edilen veriler ışığında yapılan aday gen çalışmalarında ise alkol metabolizmasıyla ilişkili genler üzerine yoğunlaşmıştır (85). Bu gen hasarlarının olduğu bireyler alkol aldıklarında kızarma, taşikardi ve bulantı gibi belirtileri hızlıca gösterirler. Toplumda “alkole dayanıksız” olarak bilinen bireylerdir. Aldehid dehidrogenaz tip 2 (ALDH2) gen hasarı en bilinenidir ve alkol bağımlılığında koruyucu olduğu kabul edilir (89). Asyalı toplumlarda daha sık görülen Alkol Dehidrogenaz tip 4 (ADH4) ve Aldehid Dehidrogenaz tip 1B (ALDH1B) genlerindeki hasarlar ise alkole dayanıklılıkla ilişkilidir ve alkol kullanım bozukluklarına yatkınlık yaratır (90). GABAA reseptörü $\alpha 2$ alt ünitesini kodlayan gen (GABRA2) ile erişkin alkol bağımlılığı arasında birçok çalışmada pozitif ilişki bulunmuştur (91) ve ayrıca bu gen ergenlikten erişkinliğe geçerken artmış sarhoşluk, ergenlikte artmış kural tanımazlık ve yenilik arayışıyla ilişkilidir (92, 93). Dopamin reseptörü tip 2 (DRD2) 11. kromozom üzerinde yerleşmiştir ve alkol kullanımıyla ilişkili ödül ve pekiştirme süreçleriyle ilişkilidir (94). Bu genin polimorfizmini taşıyan bireylerin erişkinlikte alkol kullanım bozukluğu geliştirmeye yatkınlık taşıdıkları belirtilse de çelişkili sonuçlar da vardır (95). Son dönemde GABA-A reseptörü γ -1 alt ünitesini kodlayan genin (GABRG1) ve CYP2E1 polimorfizminin üzerinde de durulmaktadır (96, 97).

Genom boyunca yapılan ilişkilendirme çalışmalarında şüpheli bölgeler bulunsa da henüz anlamlı düzeye ulaşmış bir polimorfizmden söz edilememektedir. Heath ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada ise elde edilen bazı tek gen polimorfizmleri ile içme şiddeti, sarhoş olma sıklığı ve herhangi bir alkol kullanma dönemi sıklığı arasında anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (98).

Genetik ağlar ve bu ağları etkileyen moleküller ile yapılan çalışmalarda son yıllarda mikro RNA (miR)'lar üzerinde durulmaktadır ve miR9 alkolün etkilerine aracılık etmede ve alkolizm gelişmesinde önemli gibi görünmektedir (99).

2.5.4 Çevresel Faktörler

Alkol bağımlılığında genetik faktörler kadar çevresel faktörler de önemlidir. Çevresel faktörlerle genetik yapının etkileşimi (gen-çevre etkileşimi) hastalığın ortaya çıkmasında önemli olabilir. Çevresel faktörler bozukluğun varyansının % 40'ını açıklamaktadır (76).

Çocuklukta işlevsel olmayan aile yapısı, erken yaşam olayları, çocukluk çağı travmaları ve sosyal stresin alkol bağımlılığı gelişimi için, artmış hipotalamo-pitüiter-adrenal bez aktivitesi üzerinden riski artırdığı düşünülmektedir (100).

Ergenlik dönemi alkolle tanışılan bir dönem olduğundan, bu dönemde alkol alan bir akran grubunda bulunmak, alkolün etkilerine azalmış duyarlılığa ve alkolün etkileriyle ilgili algının değişmesine neden olabilir ve bu da erişkin yaşam da alkol bağımlılığı için bir risk faktörüdür (101, 102). Alkol bağımlılığı açısından pozitif aile öyküsü ve alkolle ilişkili deneyimler de risk faktörü olarak kabul edilmektedir (103). Yine ailesel çevrenin ergenlikte alkol kullanım bozukluğu geliştirmek için önemli bir çevresel etken olduğu düşünülmektedir. Ergenlik ve genç erişkinlik döneminde çevresel etkenler daha önemliyken, erişkinlikte ise daha çok genetik faktörler hastalığın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (104).

2.6 Bağımlılıkta nöroplastisite hipotezi

Sinir sistemi organizmanın içinde gerçekleşen değişiklikler kadar çevresel değişikliklere de adapte olabilecek bir yapıya sahiptir. Her türlü iç ve dış stres diğer organ ve sistemlerde olduğu gibi beyinde de değişikliklere yol açabilir. Değişiklik sonuçta sinaptik etkinliğin değişmesidir. Nöroplastisite gelen uyarının niteliğine göre beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu ağların yapısal özellikleri ve mental işlevlerindeki değişikliklerdir. Bağımlılık sürecinde ve relapsta bu nöroadaptasyonun gelişiminde nörodejenerasyon ve nöroplastisitenin önemi üzerinde durulmaktadır. Kronik madde kullanımı ile hücre içi sinyal yolları, gen ekspresyonu, sinaptik plastisiteye sebep olur (105).

Dopaminerjik aktivitede artış ile uyarılan D1 ve D2 reseptörleri hücre içi sinyal yolları ile regüle olurlar. D1 reseptörlerinin uyarılması ile stimülatör G proteini aktive olur ve adenilat siklazı aktive eder, cAMP oluşumu artar. D2 reseptörleri inhibitör G proteinlerine bağlanır, adenilat siklaz inhibe olur ve cAMP oluşumu

azalır. Hücre içi cAMP düzeyindeki artış cAMP bağımlı protein kinaz-A (PKA) yı aktive eder. PKA transkripsiyon faktörlerini içeren hücre içi proteinlerinin fosforilasyonu yoluyla hücrel aktiviteyi düzenler. Nükleus akkumbenste de PKA aktivasyonu alkol ile ilişkili uyarıların ödül etkisini artırır. Gecikmiş ya da tonik PKA aktivasyonu alkolün ödül etkisini azaltır. Uzun süreli madde kullanımında nükleus akkumbenste de cAMP yolağında up-regülasyon olur ve D1 reseptör duyarısızlaşması gelişir. Aynı zamanda G proteininde bir azalma olur ve D2 reseptör aktivitesi azalır, ödül etkisinde azalma olur, böylelikle madde daha hızlı ve fazla alınarak ödül etkisi kompanse edilmeye çalışılır, tolerans ve artmış madde alımı ile sonuçlanır. cAMP up-regülasyonu, element bağlanan proteinin cAMP cevabı (CREB) transkripsiyon faktörlerinin fosforile olarak kuvvetlenmiş aktivasyonunu içerir. CREB, PKA ve Ca/Kalmodulin bağımlı protein kinaz tarafından fosforile edilir. Alkole maruz kalındığında D1 reseptörler cAMP ile PKA yı, NMDA reseptörleri Ca/Kalmodulin bağımlı protein kinazı aktive ederler ve CREB işlevinde artış ile transkripsiyonel regülasyon yolu ile alkolün ödül etkisi, yoksunluk bulguları ve duyarlılıkta düzenlenme olduğu düşünülmektedir. CREB, dinorfin salınımını artırır ve dopaminerjik nöron ucunda inhibitör kappa reseptörü aktive olur, dopamin salınımı inhibe edilir. CREB, ayrıca BDNF oluşumunu artırarak nükleus akkumbenste de dendritik çıkıntı ve dallanma oluşumuna sebep olur. CREB, Δ fosB upregülasyonu yolu ile gen düzeyinde regülasyon sağlanır, DNA nın özgül AP1 bölgesinin transkripsiyon faktörleri ile bağlanma aktivitesi artar ve bir çok genin ifadesi değişir. Δ fosB, siklin bağımlı kinaz-5 (CDK-5) genini hedef alır, dopamin sinyal proteini endojen PKA inhibitörüne dönüştürülür (106, 107).

Tüm bu moleküler nöroadaptif değişiklikler alkole ve ilişkili uyarıların duyarlılığına, tolerans, kesilme ve madde arama davranışına ve bağımlılık döngüsünün gelişimine sebep olmaktadır. Kronik madde kullanımının kesilmesinden sonra nöroadaptif değişikliklerin 1-2 ay içinde normale döndüğü gösterilmiş. Ancak dendritik dallanma ve sinaptik alanda kısmen kalıcı değişikliklere sebep olduğu söylenmektedir.

Bu değişiklikler ile; motivasyon, karar verme, risk alma, planlama, organize olma, davranışsal inhibisyon, erteleme, dikkat, bellek, değerlendirme, hesaplama,

duyguları düzenleme, kavramsallaştırma, soyut düşünme, problem çözme gibi bilişsel süreçleri içeren nöral ağları değiştirmektedir.

Madde bağımlılığı araştırmalarının nöroplastisiteye (nörogenezis, apoptozis, nörotrofik faktörler, nöronların dirençleri vb.) odaklanması ve nöroplastisite üzerine olumlu etkiye sahip ilaçların madde bağımlılığında da denenmesi madde bağımlılığının etki düzeneğinin anlaşılmasına ve tedavisine önemli katkılar sağlayabilir (12).

Nörogörüntüleme; yapılan çalışmalarda BT' de özellikle frontal atrofi, ventriküllerde genişleme, MR'da frontal ve temporal kortekslerde, hipokampus, mamiller cisimcikler ve serebellumda hacim kaybı saptanmıştır (108).

Alkolün, C-raclopride PET yöntemi kullanılarak ventral striatumda dopamin salınımını sağladığı gösterilmiştir (109).

Arınma tedavisi sonrasında 1 ayı doldurmamış alkol bağımlılığı hastalarında D2 reseptör düzeylerinin düşük olduğu, 2-4 ay arasında bir düzelmeye olmadığı ve relaps açısından riskin devam ettiğı bildirilmiştir (110).

SPECT araştırmalarında; striatal ve striatum dışındaki bölgelerde D2 reseptörlerinin ve Dopamin taşıyıcıların (DAT) dansiteleri düşük bulunmuş (111).

Alkol kullanmayı bırakmış hastalarda D2 reseptör düzeyi düşüklüğü ile erken relaps yatkınlığı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (112).

Alkol bağımlılığı hastaları ile kontrol grubunu karşılaştıran ve serotonerjik aktiviteyi izlemek SPECT'in kullanıldığı araştırmada; raphe nukleusunda işaretleyici düzeyinin %30 oranında azaldığı saptanmış, bu durum serotonerjik nöronların sayısında azalma ile ilişkili bulunmuş (113).

PET ve SPECT araştırmalarında; GABA-benzodiazepin reseptör kompleksinin, özellikle frontal loblarda azaldığı görülmüş (114).

Alkol bağımlılığı hastalarında fMR ile striatal alanda bir sorun olduğu, özellikle aşırma durumunun striatum ve dorsolateral prefrontal korteks arasındaki anormal işlevsel bağlantı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genel bağımlılığın altında yatan

nörobiyolojik mekanizmalar içinde frontostriatal bağlantının önemli olduğu düşünülmektedir (115).

2.7 Alkol kullanım bozukluğunda gidiş

Alkol bağımlılığı genellikle sinsi başlangıçlı, relapslarla giden süregen bir hastalıktır. Hastalık süresi uzadıkça şiddeti artar. Arada iyileşme dönemleri olsa da çoğu zaman ailesel, mesleki ve sosyal yaşamda işlev bozulmalarına ve genel tıbbi durumda bozulmalara neden olmaktadır (116).

Başlangıçta istemli olarak alkol alan bireyler, hem alkolün beyin üzerine toksik etkileri ve oluşturduğu davranışsal değişiklikler hem de beyindeki ventral tegmentum, nucleus akkumbens, mezolimbik bölgeler gibi ödülle ilişkili bölgelerde meydana gelen yapısal ve işlevsel değişiklikler sonucu zamanla daha kompulsif tarzda alkol arama ve içme davranışı sergilerler (117). Bu paterndeki bir içmenin ardından uygulanan arındırma tedavisini takiben, özgül tedavilerin kullanılmadığı durumlarda hastaların % 80 - 90'ında ilk altı ayda relaps görülmektedir ve bu relapsların yaklaşık % 60 - 70'i ilk üç ayda görülmektedir (118, 119).

Alkol kullanımına bağlı olarak mortaliteyle ve morbiditeyle ilişkili birçok sağlık sorunu oluşmaktadır. Bunlar arasında kazalar, karaciğer ve pankreas hastalıkları, kanserler, kalp ve damar hastalıkları, inme, ruhsal bozukluklar ve nörolojik hastalıklar sayılabilir (120). Alkolle ilişkili bozukluklar arasında psikiyatri pratiğinde karşılaşılan sağlık problemleri ise akut zehirlenme, alkol kesilme sendromu, deliryum tremens, alkol halüsinozu, Wernicke ensefalopatisi, Korsakoff psikozu, alkole bağlı demans ve alkol paranoyası şeklinde sıralanabilir (116).

2.8 Dürtüsellik tanımı

Dürtüsellik, içsel veya dışsal uyaranlara, olumsuz sonuçlarına rağmen ani, plansız tepkiler verme yatkınlığı olarak tanımlanmıştır (121). Ağırlıklı olarak olumsuz sonuçları düşündüren dürtüsellüğün olumlu biçimini ayırmak için Dickmann tarafından, fonksiyonel ve disfonksiyonel dürtüsellik tarifleri yapılmıştır (122). Disfonksiyonel dürtüsellüğün, bağımlılık riskini, geniş popülasyonlarda, güvenilir bir premorbid yordayıcısı olduğu gösterilmiş, bu bulgu biyolojik olarak da

temellendirilmiştir (123). DSM-5 ile alkol madde kullanım bozuklukları tanı kriterlerine “aşırme/craving” in eklenmesi ile dürtüselliğın tanı sürecinde de doğrudan yer alması sağlanmıştır.

Frontal korteks yürütücü işlevlerinden, “inhibisyon/ durdurabilme kapasitesi”, davranışsal kontrolü sağlar. Mevcut şartlara duyarsızlık, dikkatte azalmayı içeren disfonksiyonel dürtüsellik aslında bağımlılıkta da görülen yürütücü işlev eksiklikleridir (9). Çok boyutlu bir yapı olan dürtüsellik bir çok araştırmacı tarafından iki etkenli olarak tarif edilmiştir. Dürtüselliğın davranışsal tanımlanması “dürtüsel seçim” ve “dürtüsel tepki” etkenlerinden oluşur (123). “dürtüsel seçim”, küçük ama hızlı ödülün geç ve daha büyük olana tercihi; “dürtüsel tepki” ise sonunu düşünmeden hızlı ve ani davranışsal yanıtı tarif eder. Bu bakışla dürtüsel alkol/madde kullanımının iki temel süreci şöyle tanımlanabilir: 1. Alkol/madde elde etmek için artmış istek veya arzu . 2. Alkol/madde elde etme davranışını durdurabilme kapasitesinde azalma.

Dürtüsellik sadece alkol madde kullanım bozukluklarında hazırlayıcı olarak değil, sürdürücü bir etken olarak da işlev görür. İnhibisyon kapasitesinin düşüklüğü, bağımlılıkta tedavi etkinliğini düşüren önemli bir etkidir (124). Dürtüselliğın artmış olduğu, iki uçlu duygudurum bozukluğu, yeme bozuklukları, kişilik bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklara alkol madde kullanım bozukluklarının daha sık eşlik ettiği bilinmektedir. Aynı zamanda bu eşanlılık psikiyatrik tedavi etkinliğinin de düşük olmasına sebep olmaktadır.

Dürtüselliğın çekirdek yapısını oluşturduğu düşünülen bağımlılık, eşlik eden zorlantılı (39) davranış ile tamamlanan bir döngü oluşturmaktadır. Benlik işlevlerindeki yetersizlik sebebiyle çatışmaya bağlı gerilimin boşaltılamaması durumunda acıdan kaçış veya hemen doyum sağlama çabası bu döngüdeki ruhsal enerjinin kaynağını psikanalitik bakışla açıklamaktadır (125).

Dürtüsel davranış tek bir nörobiyolojik temelden kaynaklanmamaktadır. Dürtüsellik ile ilgili yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında genellikle bozulmuş orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, ventral prefrontal korteks ve

anterior singulat gyrus aktivitesi üzerinde durulmaktadır (126, 127). Serotonin, dopamin ve norepinefrin düzeylerinin bozulmuş dürtü kontrolü ile ilişkili olduğu söylenmektedir. Benzer şekilde alkol bağımlılığı tanısı olan kişilerle yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında frontal ve temporal loblarda hacim kaybı, striatumda dorsolateral prefrontal kortekte, orbitofrontal korteks ve ventral prefrontal kortekte anormal aktivasyon saptanmıştır (9, 128).

2.9 Alkol kullanım bozukluğunda aşerme

Aşerme, basit olarak güçlü bir alkol tüketme arzusu olarak tanımlanabilir. Aşerme, alkol kullanımına devam etmekle alakalı motivasyon durumunu ortaya koyar (129). Yapılan bir çalışmada aşerme, alkol kullanım bozukluğu olanlarda %54-72 oranında bulunmuş (130, 131). Son 68 yılın 18 gözden geçirmesini incelen bir çalışma, aşermeyi tek bir modelin açıklamadığını göstermiştir (132). Bununla birlikte aşerme tedavi sonrası kötü sonuçlarla ve tedavide daha çok yıpranma ile ilişkilendirilmiştir. Aşerme ICD-10 ve DSM-V’te alkol kullanım bozukluğu tanı ölçütleri arasında bir belirti olarak tanımlandı. Aşerme genellikle alkol kullanım bozukluğunun çekirdek belirtisi olarak kabul edilir ve nüksün güçlü bir öngördürücüsüdür.

Beyin ödül sistemi, maddenin pekiştirici etkisi ve aşerme bağımlılık nörobiyolojisinin 3 temel saçı ayağını oluşturmaktadır (12). Öncelikle, bir maddenin bağımlılık yapması için haz verici etkisinin olması zorunludur. Bu sebeple, bağımlılık eşittir beyin ödül sistemi hipotezi ortaya atılmış ve bu görüşün ispatına çalışılmıştır. Yapılan araştırmalarda, gerçekten de nükleus akumbensin ve nörotransmitter olarak dopaminin bağımlılık gelişimindeki rolü gösterilmiş, ama bağımlılık ile ilgili tüm süreçleri açıklamada bu hipotez yetersiz kalmıştır (133). Sonrasında, bağımlılık gelişiminde tek nedenin ödüllendirme olamayacağı, zira bağımlı olmayan insanların da madde kullandıklarında bundan aynı derecede keyif aldıkları saptanmış ve bu bağlamda, bağımlılıkta ödüllendirme dışı süreçlerin üzerinde durulmasının gerekliliği hususunda giderek daha fazla vurgu yapılmaya

başlanmıştır. Aşerme kavramı bu süreçte devreye girmiş ve öncelikle yoksunluğun bir belirtisi olarak ele alınmış, daha sonraki yıllarda ise uzun yıllardır madde kullanmayı bırakmış olan hastalarda da gözlemlendiği belirtilmiş ve ayrı bir fenomen olarak ele alınmaya başlanmıştır. Böylece 1990'lar ve 2000'li yıllarla birlikte aşerme üzerinde daha fazla durulmaya başlanmış ve aşerme farklı yönleriyle araştırmalara konu olmuştur. Son yıllarda, teknolojinin daha da ilerlemesi sayesinde, aşermeyi ortaya çıkaran genetik, nörobiyolojik ve epigenetik değişiklikler incelenmektedir.

Aşerme, alkol bağımlısı kişilerde alkole veya alkolle ilişkili uyaranlara maruz bırakarak sağlanabilir (134, 135). İçsel uyaranlar, duygusal durumları (anksiyete gibi) veya alkolün akut kesilme belirtilerini içerir. Dışsal uyaranlar alkolle ilişkili ortam veya nesnelere (alkollü içecek şişesi veya reklamlar) maruz kalmayı içerir (136).

Aşerme çok yönlü bir kavram olduğundan daha iyi anlaşılabilmesi için Verheul ve arkadaşları üç psikobiyolojik model önermiştir (137). Bunlardan ilki alkolün uyarıcı etkisine karşı duyula isteği ifade eden ödül aşermesidir. Bu tip aşerme erken başlangıçlı erkek alkol bağımlılarında daha siktir ve yenilik arayışı, dürtüsellik, öfke ve B küme kişilik bozukluklarında görülen özelliklerle ilişkilidir. Dopaminerjik/opioiderjik disregülasyondan, yenilik arayışı ile karakterize kişilik özelliklerinden ya da her ikisinin birleşiminden kaynaklanabilir. Ödül için içme bir eylemden sonra ortaya çıkan pekiştirici uyaran olarak tanımlanan olumlu pekiştireçlerle ilişkilidir. Bu aşerme tipinin genetik olduğu düşünülmektedir.

İkinci aşerme tipi gerilimin azaltılmasına duyulan isteği ifade eden rahatlama aşermesidir. GABAerjik/glutamaterjik disregülasyon, strese duyarlılık ile karakterize kişilik özellikleri ya da her ikisi ile ilişkilidir. Rahatlama aşermesi eylemi takiben ortaya çıkan ve kaçınılmak istenen olumsuz pekiştireçle ilişkilidir. Bu tanıma göre, uyaran alkol alımı ile ortadan kalkan olumsuz bir duyguyu (stresi anksiyete) temsil eder. Bu aşerme genellikle geç başlangıçlı alkol bağımlılarında, çoğunlukla kadınlarda ve C küme kişilik bozukluğu olan kişilerde sık görülür. Dış faktörler genetik özelliklerden daha önemlidir.

Üçüncü tip aşerme içme ile ilgili düşünceler üzerinde kontrol kaybı ile

karakterize olan obsesif aşermedir. Bu tip aşerme serotonin yetersizliğinden, düşük düzeyde kontrol ya da disinhibisyonla ilişkili kişilik özelliklerinden veya ikisinin birleşiminden kaynaklanır.

Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde bahsedilen bu üç tip aşerme de aynı anda görülebilir ancak genelde bunların biri daha baskın olarak bulunur (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın örneklemi

Çalışmaya alkol kullanım bozukluğu kriterini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Katılımcılar İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM kliniğinde yatarak tedavi gören arınma tedavisini tamamlamış hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen olgulara psikiyatrik tanı koydurucu ölçekler, klinik değerlendirme ölçekleri ve bilgisayar ortamında davranışsal testler uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan bütün olgular çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alınmıştır. Bütün katılımcılar bir klinisyen tarafından psikiyatrik değerlendirmeye alınarak, psikiyatrik tanıları değerlendirmek üzere “SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM IV; DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme) yarı yapılandırılmış görüşme formu” uygulanmıştır. Ek olarak sosyodemografik veri formu, “Barratt Dürtüsellik Ölçeği” ve “Davranışsal İnhibisyon/Aktivasyon Ölçeği” verilmiştir. “Olasılıklı Tersine Öğrenme Görevi (Probabilistic Reversal Learning Test-PRLT) ve “Ödül İçin Çaba Harcama Görevi (Effort Expenditure for Reward Task-EEfRT)” testleri ise bilgisayar ortamında hastalar tarafından yapılmıştır.

Ek olarak alkol kullanım bozukluğu grubuna “Michigan Alkolizm Tarama Testi” ve “Aşırme Tipoloji Ölçeği” uygulanmıştır.

Gruplar için çalışmaya dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş arasında olmak
- Çalışmaya katılmaya onay veriyor olmak
- Okuduklarını anlayabiliyor olmak
- Alkol kullanım bozukluğu dışında güncel psikiyatrik tanısı olmamak
- En az 15 gündür alkol kullanmıyor olmak
- En az 3 gündür psikotrop kullanmıyor olmak

Çalışma için dışlama kriterleri:

- Çalışmaya katılmak için gönüllü onam formunu imzalama yetkisinin bulunmaması
- Okur yazar olmamak
- Bilinç kaybına yol açan kafa travması yks
- Mental retardasyon
- 18 yaşından büyük , 65 yaşın üzerinde olmak
- Madde kullanım bozukluğu tanısının olması

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 18-65 yaş arasında olmak
- Okuduklarını anlayabiliyor olmak
- Alkol kullanım bozukluğu tanısının olmaması
- Güncel psikiyatrik tanısının olmaması ve aktif psikiyatrik tedavi almıyor olmak

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, alkole başladığı yaş, düzenli kullanıma başladığı yaş, kaç gündür alkol kullanmıyor olduğu, kaç gündür psikotrop kullanmıyor olduğu, ailede alkol bağımlılığı öyküsü, sigara kullanıp kullanmadığı, kullanıyor ise başlangıç yaşı ve günlük kullandığı miktar bilgisi sorularak kayıt edilmiştir.

3.2.2. Katılımcı Bilgi Formu

Çalışmanın işleme ve dışlama kriterlerine göre hastaların çalışmaya uygun olup olmadığına dair bilgiler edinilmiş ve kaydedilmiştir.

3.2.3. SCID-I (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis Disorders)

Tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması ve DSM-IV tanılarının konabilmesi için geliştirilmiş, yapılandırılmış klinik görüşme ölçeğidir. First ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması da yapılmıştır (138).

3.2.4. Barratt Dürtüsellik Ölçeği, 11.versiyon (BDÖ-11)

Barratt Dürtüsellik Ölçeği; anksiyete ve dürtüsellik arasındaki ilişkiyi araştıran Barratt tarafından geliştirilmiştir (139). Günümüzde kullanılan BDÖ-11 dürtüsellik değerlendirme için tasarlanmış, 30 maddeden oluşan öz bildirim niteliğinde bir soru formudur (140). Ölçeğin Türkçe'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2008 yılında Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (141). Tüm maddeler Likert tipi 4 derece üzerinde değerlendirilir. (1= Nadiren/Asla; 2= Ara sıra; 3= Sık sık; 4= Hemen hemen her zaman/ Her zaman). 4 genellikle en yüksek dürtüsellik davranışına işaret etmektedir, fakat bazı maddeler cevap yanlışlığından kaçınmak için ters sıra ile derecelendirilmektedir. Maddelerden elde edilen puanlar toplanır ve en yüksek BDÖ-11 toplam skoru en yüksek dürtüsellik derecesi anlamına

gelmektedir. Tüm maddeler dürtüsellik kişilik özellikleri ile ilgili bir yapı içinde tanımlanmıştır. 3 alt ölçeği vardır;

1.Dikkat ile ilişkili dürtüsellik: Konsantrasyon ve dikkat ile ilgili problemler, yarışan düşünceler, dikkatin hızlı yön değiştirmesi ya da bilişsel karışıklığa tahammülsüzlük şeklinde 8 maddeden oluşur.

2.Motor dürtüsellik: Hızlı tepkiler, aceleci hareket, huzursuzluk sorgulanır ve 11 maddeden oluşur.

3.Plan yapmama dürtüsellik: Gelecek yöneliminin eksikliğine dair 11 maddeden oluşur.

Barratt Dürtüsellik Ölçeği'nin analiz sonuçları; dürtüsellik, artmış motor aktivasyonu, planlama ve dikkatte azalmayı içeren 3 faktör modelini desteklemektedir (140). Buna göre artmış motor aktivasyon, dikkatte ya da planlamada azalma dürtüsellik için anahtar faktörlerdir. Psikiyatrik hastaların çoğunlukla plansızlıkla ilgili dürtüsellik alanında yüksek puanlar elde ettiklerinden bahsedilmiştir.

3.2.5. Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT):

Kişinin alkol kullanım sorunları ile karşı karşıya kalıp kalmadığını, varsa düzeyini belirlemek için kullanılır. 25 sorudan oluşmuştur. 5 veya daha fazla pozitif cevap yaşam boyu alkol problemlerinin olduğunu gösterir. Kesme noktası 13 puandır. Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Coşkunol ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (142).

3.2.6 Aşerme Tipoloji Ölçeği (ATÖ):

Verheul ve arkadaşları tarafından önerilen 3 aşamalı model (ödül, rahatlama, obsesif aşerme) üzerinden geliştirilmiştir (137). 30 maddeden oluşan Likert tarzı bir ölçektir. (1= Kesinlikle yanlış, 2= Kısmen yanlış, 3= Ne doğru ne yanlış, 4=

Kısmen doğru, 5= Kesinlikle doğru). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Evren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (143).

3.2.7. Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği (DİS/DAS Ölçeği)

Gray'in ilk kez ortaya koyduğu sonraki yıllarda da yeniden tanımladığı biyopsikolojik kişilik tanımına göre, anksiyete bir ceza mekanizması ile ilişkili iken, dürtüsellik bir ödül mekanizması ile ilişkilidir (144, 145). Buna göre, daha dürtüsel olan kişiler ödül sinyallerine karşı daha duyarlıyken, anksiyete düzeyi yüksek olan kişiler ise ceza sinyallerine karşı daha duyarlıdır. Bu görüşten yola çıkan teori günümüzde "Pekiştirmeye Duyarlılık Teorisi (Reinforcement Sensitivity Theory-RST)" adıyla bilinmektedir (146). Pekiştirmeye Duyarlılık Teorisi'ne göre, anksiyete ve dürtüsellik gibi kişilik boyutları beyinde iki temel motivasyonel sistemin çalışmasındaki bireysel farklılıklar ile ilişkilidir (144, 145). Bu sistemlerden biri kaçınma davranışını, diğeri ise çevresel uyaranlara karşı yaklaşma davranışını düzenler. Bu sistemler "Davranışsal Aktivasyon Sistemi (DAS)" ve "Davranışsal İnhibisyon Sistemi (DİS)" olarak adlandırılmıştır. DİS, olumsuz veya acı verici sonuçlara sebep olabilecek davranışları engelleyici bir görev görmektedir ve bu nedenle ceza sistemi olarak tanımlanmaktadır. Gray'e göre yüksek DİS aktivasyonu anksiyete, hayal kırıklığı, üzüntü gibi olumsuz duyguların oluşmasında rol almaktadır. Davranışsal Aktivasyon Sistemi (DAS) ise daha çok bir ödül olasılığında yaklaşma davranışının oluşmasında rol aldığından ödül sistemi olarak tanımlanmaktadır. Bu sistem kişilerde, olası ödül ipuçları ile karşılaştıklarında olumlu duyguların oluşmasından sorumlu tutulmaktadır. Bu sebeple yüksek DAS aktivasyonunun, dürtüsel davranışlara yol açabileceği ileri sürülmüştür (145, 147).

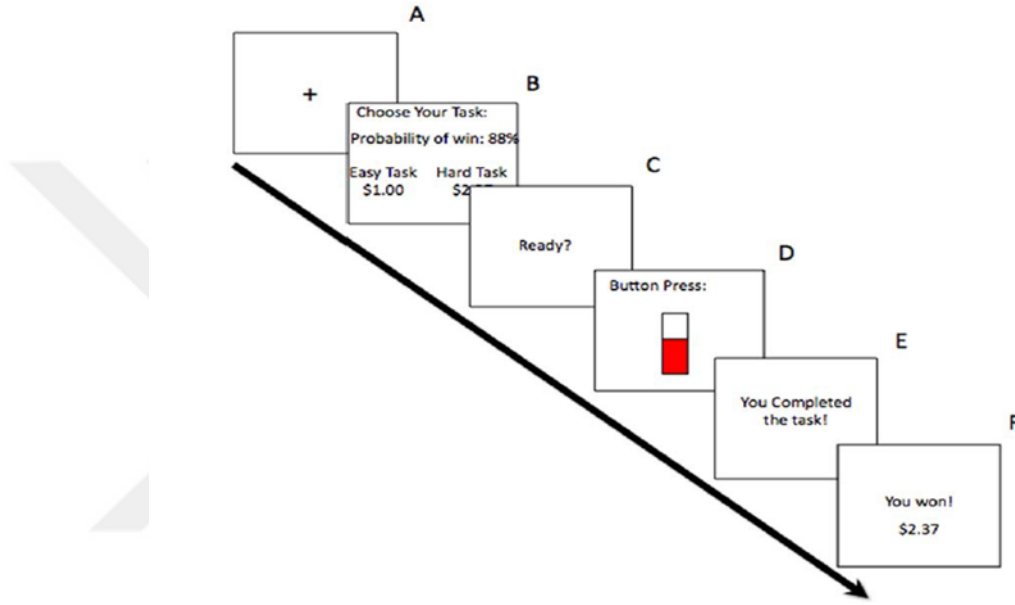
Dürtüsellüğün araştırılmasında başka bir araç olarak kullanılan bu ölçek Carver ve White tarafından 1994 yılında geliştirilmiş olup ölçeğin davranışsal inhibisyon ve davranışsal aktivasyon olmak üzere iki alt ölçeği bulunmaktadır. Davranışsal aktivasyon alt ölçeği eğlence arayışı, ödül yanıtıllığı ve dürtü olmak üzere olmak üzere 3 alt ölçekten oluşmaktadır. Davranışsal inhibisyon alt ölçeğinde

yedi madde bulunmaktadır. Davranışsal aktivasyon alt ölçeğindeki üç alt ölçekten eğlence arayışında dört, ödüle yanıtılık alt ölçeğinde beş ve dürtü alt ölçeğinde ise dört madde bulunmaktadır. Ölçekte yer alan 24 maddenin dördü doldurma maddesi olduğundan, değerlendirme 20 madde üzerinden yapılmaktadır. Katılımcılar, her bir madde için 4'lü likert tipi bir ölçek ile (1= Tamamen katılıyorum, 2= Biraz katılıyorum, 3= Biraz katılmıyorum, 4= Hiç katılmıyorum) kendilerini değerlendirirler. Puanlamada 2. ve 22. maddeler dışındaki tüm maddeler ters çevrilerek hesaplanır (148). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Simge Şişman tarafından 2012 yılında yapılmıştır (149).

3.2.8. Effort Expenditure for Reward Task (Ödül İçin Çaba Harcama Görevi) (EEfRT):

Değişken ödül büyüklüğü ve ödül olasılığı koşulu altında parasal bir ödülü elde etmek amacıyla çaba harcamaya olan istekliliği değerlendiren bir testtir(150). EEfRT depresyon ve şizofreni hastaları dahil olmak üzere bir dizi örneklemede etkin karar verme bozukluklarını incelemek için bir dizi örneklemede kullanılmıştır (151, 152). Her denemede, katılımcılara farklı zorluk derecelerinde bir tanesi "kolay görev" diğeri ise "zor görev" olmak üzere iki görev arasında seçim yapma olasılığı verilir. Katılımcılara denemelerin başarıyla tamamlanmasının her zaman para kazanmak anlamına gelmediği anlatılır. Bir seçim yapmadan önce, her katılımcıya her denemenin başında kazanma olasılıklarını belirten doğru yüzdeler verilir. Denemelerin üç seviyeli olasılıkları vardır; kazanılan bir deneme için "yüksek" olasılık oranı %88, "orta" olasılık oranı %50 ve "düşük" olasılık oranı ise %12'dir. Olasılık seviyeleri hem zor hem de kolay görevlere her seferinde uygulanır ve deney boyunca her olasılık seviyesinin eşit oranları vardır. Ödül olasılıkları EEfRT'de sürekli değişmektedir çünkü değişen ödül olasılığına göre çaba göstermenin, dopamin işlevine son derece duyarlı bir özellik olduğu dikkati çekmektedir (153). Kolay görev için kazanılan para \$1,24-2 aralığı, orta görev için \$2.01-3.00 aralığı, zor görevler için ise \$3,01-4.30 aralığı içinde her denemede değişen daha yüksek ödül büyüklükleri olarak değerlendirmeye alınmıştır. Zor görevlerin başarıyla tamamlanabilmesi için 21 saniye boyunca dominant olmayan elin en küçük parmağı

ile 100 kez space tuşuna basmak, kolay görevlerin başarıyla tamamlanabilmesi için ise 7 saniye dominant elin işaret parmağı ile space tuşuna 30 kez basmak gerekmektedir. Katılımcılara testi tamamlamaları için 20 dakika süre verilir, bu yüzden deneme sayıları katılımcılar arasında değişkenlik göstermektedir (154). (Görevin uygulanışı Şekil 1’de gösterilmiştir).

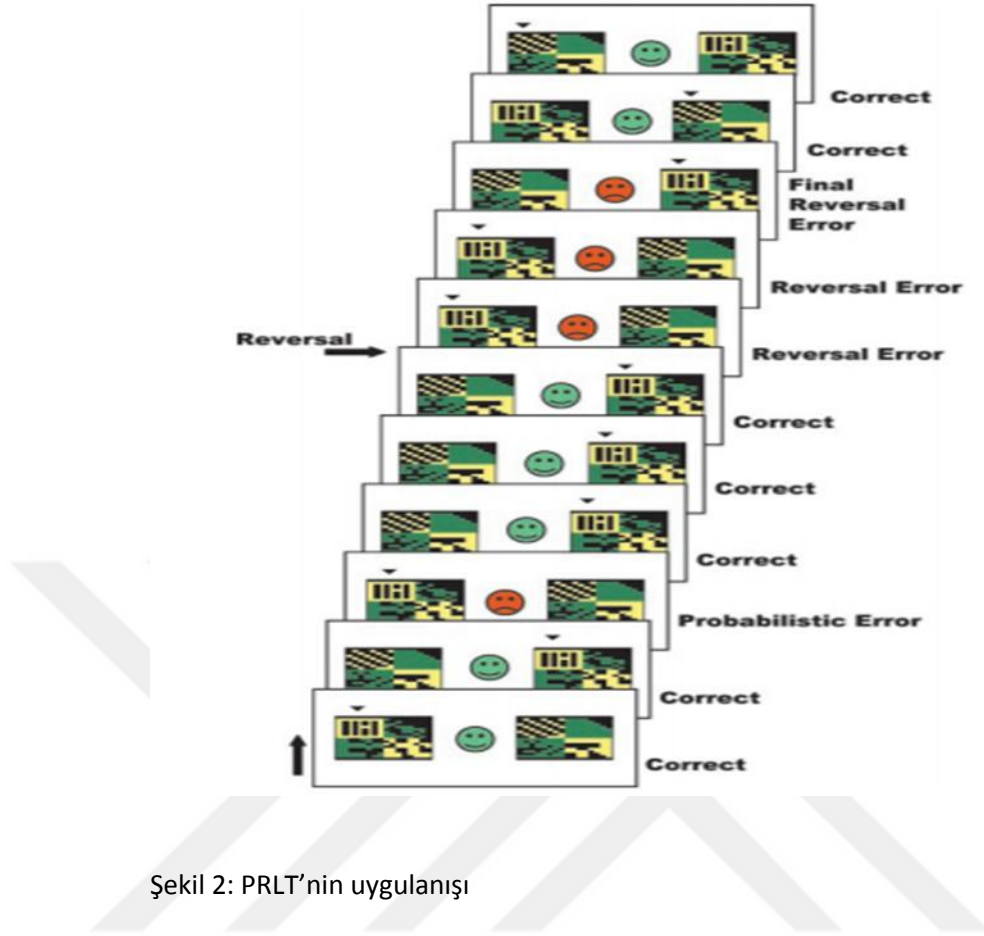


Şekil 1: EEfRT'nin uygulanışı

Çalışmalar, depresif belirtileri olan bireylerin pozitif uyarılara karşı duyarlılıklarının azaldığını (40, 155-158), pozitif değerlikli uyarılara karşı atıf yanlılığının azaldığını (159) ve olasılıksal ipuçlarına karşı davranışsal ve nörobiyolojik cevaplarının azaldığını göstermiştir (29, 160-166). Treadway ve arkadaşları 2012 yılındaki çalışmalarında major depresif bozukluk hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha fazla kolay testi seçtiklerini göstermiştir (151).

3.2.9. Probabilistic Reversal Learning Task (Olasılıklı Tersine Öğrenme Görevi) (PRLT):

Olasılıklı tersine öğrenme görevi, ilk olarak Cools ve arkadaşları tarafından 2002 yılında tanımlanmıştır (167). Görev, her bir denemede birbirinin aynı soyut şablonun sunulduğu iki seçenekli görsel bir ayırt etme görevidir. Denekler, her cevaptan sonra (yeşil mutlu bir yüz veya kırmızı üzgün bir yüz) deneme-yanılma geri bildirimini kullanarak, genellikle doğru olan uyarıyı seçmeyi öğrenir. Bu kural aralıklı olarak tersine çevrilir yani daha önce doğru olmayan uyarı artık doğru uyarı haline gelir. Sonuç olarak, deneklerin ödül kazanmak ve cezadan kaçınmak için karşılık vermeye alışmaları beklenir. PRLT içinde iki farklı aşama vardır (168). Deneklerden, sol veya sağ ok tuşlarına basarak en kısa sürede iki soyut uyarıdan birini seçmeleri istenir (maksimum karar süresi: 2 sn). Burada "Doğru", bu blok sırasındaki daha fazla ödüllendirilmiş uyarının (% 80), "Yanlış" ise daha az ödüllendirilmiş uyarının (% 20) seçildiğini gösterir. Yanıltıcı deneme, doğru uyarı seçilse de olasılıklı bir cezanın alındığı ya da yanlış seçime rağmen, olasılıklı bir ödülün alındığı bir deneme olarak tanımlanmıştır. Öte yandan katılımcılara görevin işleyişi hakkında teste başlamadan önce bilgi verilmemektedir, bu sebeple de görev esnasında aldıkları geri bildirimlerin gerçekten bilgilendirici olup olmadığını bilmemektedirler. Katılımcılar geri bildirimleri yalnızca görevin durumu hakkındaki yani hangi cevabın daha fazla ödüllendirildiği hakkındaki kendi inançlarına dayanarak, bilgilendirici veya yanıltıcı olarak tanımlayabilirler (169). (Görevin uygulanışı Şekil 2'de gösterilmiştir).



Şekil 2: PRLT'nin uygulanişı

Başlangıç aşaması "ayırt etme aşaması" olarak adlandırılır, bazal gangliyonlardaki subkortikal yapıları ve dopaminerjik aktiviteyle ilişkili kümülatif öğrenmeye dayanan olasılıklı olumlamayı öğrenme kapasitesini içerir (170). Sonraki aşama ise "geri bildirim aşaması" dır, prefrontal kortikal (özellikle de orbitofrontal) işlevlere dayanan ve açık geri bildirim kullanılarak olumlamalar geri döndürüldükten sonraki değer temsillerinin biçimlenmesini içerir (169, 171). Geri bildirim aşamasındaki başarılı öğrenme, doğru bir biçimde hataları tespit edebilme, daha önce ödülle sonuçlanan uyarana yanıtın engellenmesi ve önceden ceza ile sonuçlanan uyarayı tercih edebilme becerilerini içermektedir (172).

3.3.Uygulama

Çalışmaya dahil edilecek tüm alkol kullanım bozukluğu tanısı almış hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların klinik değerlendirmeleri ve

muayeneleri yapıldı. İşleme ve dışlama kriterleri değerlendirilen katılımcılara "SCID-I yarı yapılandırılmış görüşme formu" uygulandı. Sosyodemografik veri formu dolduruldu. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamaları istendi. Tüm katılımcılara Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11.versiyon, Davranışsal İnhibisyon/Aktivasyon Ölçeği verildi; Olasılıklı Tersine Öğrenme Testi (Probabilistic Reversal Learning Test-PRLT) ve Ödül İçin Çaba Harcama Görevi (Effort Expenditure for Reward Task-EEfRT) bilgisayar ortamında tüm katılımcıların kendileri tarafından yapıldı. Ayrıca hasta grubu için Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) ve Aşırma Tipoloji Ölçeği (ATO) dolduruldu. Uygulama tüm katılımcılarda tek oturumda tamamlandı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 22.0 sürümü paket programı ile yapılmıştır. Gruplara ait kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun değişkenler için bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearson's korelasyon analizi kullanılmıştır.

EEfRT'nin gruplar arası değerlendirilmesinde orijinal çalışmanın izlediği yöntem takip edilerek Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri (Generalized Estimating Equations) analizi kullanılmıştır (150).

Ödül miktarları Damiano ve arkadaşlarının 2012 yılında izlediği yöntem takip edilerek küçük (1,24-2 dolar arası), orta (2.01-3.00 dolar arası) ve büyük (3,01-4,12 dolar arası) olarak üçe ayrılmıştır.

Zor görevlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "grup (AKB ve kontrol) x ödül olasılığı (%12-50-88)", "grup (AKB ve kontrol) x ödül miktarı (küçük-orta-büyük)" ve "grup (AKB ve kontrol) x ödül olasılığı (%12-50-88) x ödül miktarı (küçük-orta-büyük)" arasındaki ilişki araştırılmıştır. Posthoc testler için Bonferoni düzeltmesi kullanılmıştır.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p 0,05 den küçük olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmada alkol kullanım bozukluğu tanısı olan 30 kişi (n=30) ile yaş ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş, psikiyatrik hastalık öyküsü ve alkol kullanım bozukluğu öyküsü olmayan 27 sağlıklı kontrol grubu arasında (n=27) BDÖ-11 ve DİS/DAS ölçeği alt ölçeklerine ait skorlar, PRLT ve EEfRT'ye ait skorlar karşılaştırmalı olarak incelendi. Alkol kullanım bozukluğu grubunda aşırma tipoloji ölçeği , Michigan alkolizm tarama testi ölçekleri incelendi.

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Alkol kullanım bozukluğu grubu ve kontrol gruplarının yaş ve eğitim düzeyi, sigara kullanımını olup olmadığı ve varsa günlük kullanım miktarı Tablo 2'de

gösterilmektedir. Gruplar arasında yaş ve eğitim düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sigara kullanımı açısından AKB grubunda sigara kullanımı daha yüksek bulunmuştur (p= 0.003). Sigaraya başlama yaşı açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmazken, günlük kullanılan sigara miktarı ise yine AKB grubunda anlamlı olarak yüksektir (p=0.009).

Ailede alkol kullanım öyküsü varlığı AKB grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p= 0,011).

Tablo 2: Katılımcıların sosyodemografik bilgileri

	alkol grubu N:30	Kontrol grubu N:27	t	χ^2	p
Yaş (ort,SS)	40,0±7,0	39,1±7,0	0,498		0,620
Eğitim yılı (ort,SS)	10,7±4,2	11,0±4,0	-0.308		0,759
Sigara (kullanan sayısı)	27	14		10,242	0,003
Sigara miktarı (günlük)	27,2±14,9	15,7±6,5	2,758		0,009
Sigara başlangıç (yaş)	17,2±4,2	19,4±5,2	-1,458		0,153
Ailede alkol kullanımı (sayı)	15	5		7,299	0,011

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, t: t testi, p: istatistiksel anlamlılık değeri

4.2 Alkol Kullanım Bozukluğu Grubunda Klinik Özellikler

Alkol kullanım bozukluğu grubunda ortalama alkol başlangıç yaşı 15,8±4,8 olarak bulunmuştur. Düzenli kullanıma başlanan yaş 24,0±8,8 olarak saptanmıştır. Alkol bağımlılığı ortalama süresi 16±9,9 yıl, son alkol kullanımı üzerinden geçen gün sayısı ile 26,0±14,0 gün olarak bulunmuştur. MATT puanları 21,3±6,7 , aşerme tipoloji ölçeği alt ölçekleri ise obsesif aşermede 29,2±8,2 puan, ödül aşermesinde 21,3±5,8 puan, rahatlama aşermesinde ise 19,1±4,3 puan almışlardır.

Tablo 3: AKB grubunun klinik özellikleri

Alkol başlangıç (yaş)	Düzenli kullanım (yıl)	Süre (yıl)	Son alkol kullanımı (gün)	MATT	ATO Obsesif	ATO ödül	ATO rahatlama
15,8±4,8	24,0±8,8	16,0±9,9	26,0±14,0	21,3±6,7	29,2±8,2	21,3±5,8	19,1±4,3

4.3. Gruplar Arası DİS/DAS Ölçeği'ndeki ve BDÖ-11'deki Alt Ölçeklere Ait Skorların Karşılaştırılması

Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde DİS/DAS ölçeği'ndeki ve BDÖ-11'deki alt ölçeklerine ait skorları karşılaştırmak için Mann-Whitney U ve t testi kullanıldı.

Alkol kullanım bozukluğu grubunda DİS/DAS ölçeği alt ölçeklerinden dürtü skorları sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,028$). DİS/DAS ölçeğinin diğer alt ölçekleri olan davranışsal inhibisyon, ödül yanıtlılığı, eğlence arayışı skorlarında ise AKB grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,248$, $p=0,666$, $p=0,267$) (Tablo 4).

AKB grubunda BDÖ-11 alt ölçeklerinden motor dürtüsellik ve dikkatsel dürtüsellik skorları ve toplam skor sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu (sırayla $p=0,025$, $p=0,009$, $p=0,007$). AKB olan grupta odaklanmada, dikkati sürdürmede ve dikkat kapasitesinde sağlıklı kontrollere göre bozulma olduğu saptanmıştır. Ayrıca motor dürtüsellikteki anlamlı farklılıktan, AKB grubunun tepki engellemede zorluk yaşadıklarını söyleyebiliriz. BDÖ-11'in diğer alt ölçeği olan plan yapmama dürtüsellğine ait skorlarda ise AKB grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,086$) (Tablo 5).

Tablo 4: Alkol Grubu ve Kontrol Grubunda DİS/DAS Ölçeği'ndeki Alt Ölçeklere Ait Skorların Karşılaştırılması

	alkol grubu N:30	Kontrol grubu N:27	F	P
Davranışsal İnhibisyon	20,8±3,2	219,7±3,9	1,379	0,248
Ödül Yanıtlılığı	17,9±2,7	18,1±2,1	0,189	0,666
Eğlence Arayışı	12,±2,9	11,2±2,8	1,268	0,267
Dürtü	13,8±2,2	11,5±3,2	8,255	0,007

p:istatistiksel anlamlılık değeri, F: Ancova

Tablo 5: Alkol Grubu ve Kontrol Grubunda BDÖ-11'deki Alt Ölçeklere Ait Skorların Karşılaştırılması

	alkol grubu N:30	Kontrol grubu N:27	F	P
dikkat dürtüsellik	18,6±4,5	13,6±2,7	5,3	0,009
motor dürtüselligi	24,1±6,5	16,9±3,4	4,083	0,025
Plan yapmama	28,2±5,9	22,0±4,6	2,617	0,086
Toplam skor	70,9±14,0	52,5±9,0	5,607	0,007

p:istatistiksel anlamlılık değeri, F: ancova

4.4. Gruplar Arası PRLT'deki Her Bir Bloktaki Her Bir Bölüm İçin Ortalama Seçim Sayısı ve Ortalama Hata Sayısının Karşılaştırılması

Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde PRLT görevindeki her bir bölüm için ortalama seçim sayısı ve her bir bölüm için ortalama hata sayısını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Alkol kullanım bozukluğu grubunda görev sırasındaki her bir bloktaki her bir bölüme ait ortalama seçim sayısı ve ortalama hata sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,019$).

Bu yükseklik ile Michigan Alkolizm Tarama Testi ve Aşırma tipoloji ölçeği skorları ile anlamlı korelasyon göstermedi.

Tablo 6: Alkol Grubu ve Kontrol Grubunda PRLT'deki Her Bloktaki Her Bir Bölüm İçin Ortalama Seçim Sayısı ve Ortalama Hata Sayısının Karşılaştırılması

	alkol grubu N:30	Kontrol grubu N:27	F	P
Ortalama seçim sayısı (her bir bölüm için)	21,±3,4	18,3±2,2	8,702	0,001
Ortalama hata sayısı (her bir bölüm için)	7,3±3,3	4,8±2,6	4,434	0,019

p:istatistiksel anlamlılık değeri, F: Ancova

4.5. EEfRT'deki Seçimlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

EEfRT görevi sırasındaki zor görev seçimlerin AKB ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmasında Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri analizi kullanılmıştır.

Yapılan analiz sonucunda AKB grubundaki katılımcılar ödül olasılığı %50 ve %88 olduğunda kontrollere göre daha fazla yüksek ödüllü zor görevi seçme eğilimindeydiler ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Ödül büyüklüğü açısından yapılan analizde AKB grubunun kontrollere göre yüksek ödül miktarını daha fazla seçtiği saptanmıştır ($p = 0.005$).

Tablo 7: EEfRT Seçimlerinin Alkol Kullanım Bozukluğu ve Sağlıklı Kontroller Arasındaki Karşılaştırılması

	alkol Grubu (N:30)	Kontrol Grubu (N:27)	p	
Olasılık				
12%	0,92±0,1	0,85±0,03	1,000	
50%	0,89±0,8	0,66±0,03	0,082	
88%	0,74±0,1	0,37±0,03	0,165	
Ödül Miktarı				
Küçük	0,76±0,04	0,79±0,03	1,000	
Orta	0,94±0,13	0,67±0,03	0,66	
Yüksek	0,83±0,1	0,45±0,04	0,005	Alkol>kontrol

Olasılık x Ödül Miktarı	Alkol	kontrol		
12%				
Küçük	0,75±0,03	0,84±0,35	1,000	
Orta	0,98±0,080	0,90±0,037	1,000	
Yüksek	0,89±0,83	0,78±0,38	1,000	
50%				
Küçük	0,88±0,036	0,85±0,030	1,000	
Orta	0,91±0,112	0,60±0,036	1,000	
Yüksek	0,87±0,151	0,44±0,041	0,002	Alkol>kontrol
88%				
Küçük	0,60±0,091	0,62±0,049	1,000	
Orta	0,58±0,03	0,39±0,045	0,365	
Yüksek	0,68±0,104	0,17±0,029	<0,001	Alkol>kontrol

4.6. Gruplar Arası İstatistiksel Olarak Anlamlı Fark Saptanan Verilerin Korelasyonu

Alkol kullanım bozukluğu grubu ve sağlıklı kontrol grubunun arasında istatistiksel anlamlılık saptanan PRLT'de her bir bloktaki her bir bölüm için ortalama seçim sayısı ve ortalama hata sayısı, BDÖ-11'deki motor, dikkatsel alt ölçeği ve toplam ölçek skorları, DİS/DAS ölçeğindeki dürtü skorları ile alkol kullanım özellikleri, Michigan Alkolizm Tarama Testi ve Aşırme Tipoloji Ölçeği arasında Spearman's korelasyon testi uygulandı. Tüm grup içerisinde değerlendirilen veriler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma alkol kullanım bozukluğu tanılı, arınma tedavisini tamamlamış ve en az 15 gündür alkol kullanmayan 30 erkek hasta ve AKB tanısını karşılamayan 27 sağlıklı erkek kontrol ile yapılmıştır. Çalışmamızda gruplar arasındaki dürtüsellik, motivasyon ve ödül öğrenme düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Gruplar arasında dürtüsellığı değerlendirmede BDÖ-11 skorları, ödül ve ceza duyarlılığını değerlendirmede DİS/DAS ölçeği skorları, ödüle ulaşmadaki motivasyonu değerlendirmede EEfRT ve ödül öğrenmenin değerlendirilmesinde ise PRLT kullanılmıştır. Ayrıca alkol kullanım bozukluğu grubunda Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) ile alkol bağımlılığının şiddeti, aşerme tipoloji ölçeği ile aşermenin 3 alt tipi olan obsesif aşerme, ödül aşermesi ve rahatlama aşermesi değerlendirilmiş ve alkolizm ve aşerme şiddetinin ödül öğrenme üzerine etkisi araştırılmıştır.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve eğitim açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu durum bilişsel işlevleri ve karar verme sürecini etkileyebilen

sosyodemografik veriler bakımından iki grubun benzer olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda sadece erkek cinsiyetten hasta ve kontrol grubu oluşturulması, cinsiyetin etkileyici etkilerinden kaçınmak için önemlidir. Ancak bağımlılık davranışında cinsiyet grupları arasında farklar belirtildiği için, kadın hastalarla yapılacak çalışmalar da ilgi çekici olacaktır.

Sigara kullanımı açısından bakıldığında alkol kullanım bozukluğu grubunda sigara kullanan sayısı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine günlük kullanılan sigara adedi açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Sigaraya başlama yaşı açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde alkol bağımlılığı olan kişilerde topluma göre 3 kat daha fazla sigara kullanımı olduğu bildirilmektedir (173).

Ailede alkol kullanımı sorgulandığında AKB grubunda aile öyküsü anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Alkol bağımlılığının etiyojisinde genetiğin etkisini inceleyen çalışmalarda alkol bağımlılığı geliştirme riskinin tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre anlamlı oranda daha fazla olduğu, aldehid dehidrogenazı etkileyen 12. kromozom üzerindeki genler ve alkol dehidrogenazı etkileyen 4. kromozom üzerindeki genlerin alkolizm riski ile ilişkilendirildiği, evlat edinilmiş biyolojik babaları alkol bağımlısı olan çocuklarda, biyolojik babaları alkol bağımlısı olmayan evlat edinilmiş çocuklara göre alkol bağımlılığı oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (174, 175). Pozitif aile öyküsünün alkol kullanım bozukluğunun en iyi öngördürücüsü olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır.

Çalışmamızda AKB tanısı alan alkol kullanmayı bırakmış kişiler ile sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırılmada dürtüsellik alt ölçeklerinde iki grup arasında belirgin farklar bulunmuştur. Barratt motor ve dikkatsel dürtüsellik alt ölçekleri açısından ve toplam skor açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Dürtüsellik düzeyinin alkol bağımlılığı gelişiminde alkol kullanımının şiddetinden daha önemli olduğunu bildiren çalışmalar vardır ve bilişsel dürtüsellik risk alma, alkol kullanımı ve ilişkili zararlı davranışlarla ilgili temel oluşturmaktadır (10). Barratt dürtüsellik ölçeği kullanılarak yapılan çalışmalarda, çalışmamızda da olduğu gibi alkol kullanmayı bırakma dönemindeki hastalarda dürtüsellik düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Motor dürtüsellik ve dikkatsizlik

nedeniyle kişinin kendini kontrol etmesi ve geleceğe yönelik uygun karar vermesi, uzun dönemdeki sonuçlara yönelmesi bozulmaktadır (176). Motor dürtüsellik nedeniyle olumsuz sonuç olasılığı düşünülmeden hareket edilir. Dürtüsellik düzeyi yüksek kişiler uzun dönemdeki olumsuz sonuçları düşünmeden kısa süredeki ödüle yönelerek alkol kullanıyor olabilirler (20).

Alkol bağımlılarındaki dürtüsellik değerlendirilirken alkolün merkezi sinir sisteminde oluşturduğu kronik etkilere bağlı değişiklikler dışlanamamıştır. Alkol özellikle frontal lobda metabolizmayı yavaşlatır ve kortikal atrofiye neden olur. Alkol bağımlılığında dürtüsellüğün hem bağımlılığa yatkınlık oluşturan bir neden, hem de bağımlılığın sonucu olduğu konusunda uzlaşıldığı söylenebilir (177). Dürtüsellüğün, ödülü erteleyememe boyutunun kontrol grubu ile alkol kullananları ayırt edebildiği saptanmış ve ödülü erteleyememenin alkol bağımlılığı için belirteç olabileceği öne sürülmüştür (178). Dürtüsellüğün yoğun madde (179), alkol (180) kullanımı ve relapslarla (181) ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Dürtüsellüğün alkol içme davranışından alkol kullanımına bağlı bozuklukların gelişimine kadar olan süreçlerde etkili olduğu ileri sürülmüştür (182). Ödülü erteleyememe ve davranış inhibisyonu dürtüsellüğün tanımlanmış iki boyutudur. Üç yüz altmış yedi alkol kullanan olgunun dört yıl izlendiği bir çalışmada, ödülü erteleme işlevindeki bozukluğun alkol kötüye kullanımının oluşmasında etkili olduğu saptanmıştır. Alkol kötüye kullanımı oluştuktan sonra ise, davranış inhibisyonu işlevindeki bozukluğun alkol kullanımının sürdürülmesi ve bağımlılığa dönüşmesinde etkili olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ödülü erteleme işlev bozukluğunun yoğun içme ve alkol içmeye başlama yaşının erken olması ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (183). Çalışmamızda dürtüsellik düzeyi ile alkol kullanımına başlangıç yaşı ve alkol kullanım yoğunluğu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Aşırı alkol tüketimi, bilişsel, duygusal ve davranışsal bozukluklarla ilişkili yapısal ve fonksiyonel beyin değişiklikleriyle ilişkilendirilmiştir. Frontal loblar, limbik sistem ve serebellum özellikle alkol ile ilgili hasar ve fonksiyon bozukluğuna karşı hassastır. Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında prefrontal kortekse ek olarak presentral (motor) korteks, anterior singulat korteks, insula, inferior temporal/lingual korteks, süperior temporal korteks, subkortikal gri cevher bölgeleri

olan nukleus akkumbens ve talamus, primer beyaz cevher yapısı olan korpus kallosum ve serebellumda hacimce küçülme gibi anormallikler gösterilmektedir (184, 185). Alkol bağımlılığı tanısı almış olan kişilerin dikkat, dikkati sürdürme, konsantre olabilme, dürtüsellik ve inhibisyon sağlama, öğrenme, işlem belleği, problem çözme, soyut düşünme, sınıflandırma, kavram oluşturma, kural edinimi, bilişsel esneklik, muhakeme, duygu düzenlenmesi, görsel uzamsal problem çözme gibi yürütücü işlevlerinde sağlıklı kontrollere göre bozulma olması beklenmektedir (186-188). Ancak alkol bağımlılığı tanısı alan hastalarda yüksek psikiyatrik bozukluk eştanısının olması, saf alkol bağımlısı olan hasta bulmada zorluk, bu yönde yapılacak çalışmaların kısıtlılığını oluşturmaktadır (189).

Çalışmamız PRLT performansı ve alkol kullanım bozukluğundaki ödül öğrenme arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürdeki çalışmalardandır. Bu test paradigmlarında öncelikle birbirine yakın iki görsel uyaran ekranda görülür ve katılımcılardan birisini seçmesi istenir. İki uyarandan biri diğerine göre daha sık ödüllendirilen yani 'doğru' uyarandır. Katılımcılar bir süre sonra iki uyarandan 'doğru' olanı yani daha sık ödüllendirilene fark ederler ve seçimlerini hep bu uyarana yönünde belirler. Olasılıkların öğrenildiği ve iki uyaran arasında ayırımın yapılabildiği bu aşamada bazal ganglionlardaki subkortikal yapıların ve dopaminerjik aktivitenin rolü olduğu düşünülmektedir (170). Katılımcının doğru uyarana tekrarlayıcı seçimleri ile belirledikleri bu aşama sonrasında iki uyaran arasında ödül olasılıkları değiştirilir. Yani daha sık ödülle ilişkili 'doğru' uyaran daha az ödülle ilişkilendirilirken, daha az ödülle ilişkili 'yanlış' uyaran daha sık ödülle ilişkilendirilerek 'doğru' uyaran haline gelir. Bu aşamada katılımcıdan beklenen ödül sıklığının değiştiğini farketmesi yani önceden 'doğru' olan uyaranın artık ödülle ilişkisinin azaldığını ve diğer önceden 'yanlış' olan uyaranın 'doğru' uyarana olduğunu farketmesi beklenir. Ödül sisteminde geri bildirim entegrasyonuna denk gelen bu aşamada orbitofrontal korteks yapıları ön plandadır. Kısaca PRLT, ödül sisteminin ilk aşaması olan çevresel uyarılardan daha sık ödülle ilişkili olanı fark etme ve ödül sisteminin son aşaması olan öğrenme ile ilişkili geri bildirim entegrasyonu hakkında bilgi vermektedir.

Alkolizm açısından bakıldığında kişilerin başlangıçta ödül sistemini aktive eden

alkol kullanımının, zamanla alkol kullanım bozukluğu geliştikten sonra kişiler arası ilişkiler, sosyal ve mesleki işlevsellikte belirgin bozukluğa ve sağlık sorunlarına yol açmasına rağmen alkol tüketme davranışlarına devam ettiği, medikal ve psikoterapötik müdahalelere uyumunun düşük olduğu gözlenmektedir. Kısacası alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin karşılaştıkları olumsuzluklara rağmen davranışlarını tersine çevirmede güçlük yaşadığı bilinmektedir.

Alkol kortikal ve subkortikal yapı ağında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. Kısmen yoksunluk sırasında kalıcı gibi görünen bu değişiklikler, bilişsel kontrolü kademeli olarak azaltır, bireyin tekrarlayan tepkileri engelleme ve çevresel koşullardaki değişimlere uyum sağlama yeteneğini bozar. Gerçekten de, alkol kullanım bozukluğunun kendisi, alışılmış, istikrarlı tüketim modellerine yol açan eskiden alkole eşlik eden uyaranlara verilen tepkileri düzenleme yetersizliği olarak görülebilir. PRLT geleneksel olarak bağımlılıkta bilişsel esnekliği değerlendirmek için kullanılmıştır. PRLT'leri kullanan deneyler, alkol, kokain ve uyarıcıya bağımlı hastalar dahil olmak üzere çeşitli maddeye bağımlı grupların, ödül koşullarında ani değişiklikler gibi değişikliklere tersine çevirmelere uyum sağlamada zorluk yaşadığını göstermiştir (190, 191). Son zamanlarda, madde kullanım bozukluğundaki bu bozulmaların altında yatan hesaplama mekanizmalarının, pekiştireçli öğrenme modelleri ile anlaşılması artan bir ilgi olmuştur. Bu modeller, bireylerin ödüllendirici eylemleri tekrar etme eğiliminde olmalarına rağmen, onlara ceza veren faaliyetleri durdurma eğiliminde oldukları fikrine dayanmaktadır. Bir eylemin tahmini ödül değeri ile bu eylemi seçerek elde edilen gerçek ödül arasındaki tutarsızlığı ölçen “tahmin hatası” adlı bir öğretme sinyali dayanmaktadır. Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında da alkol kullanımının bilişsel kontrol ve bilişsel esnekliğin azalmasına katkıda bulunan dorsolateral prefrontal kortekste yapısal ve işlevsel değişiklik yaptığı gözlenmiştir. 2010 yılında Park ve arkadaşları tarafından yapılan en az 7 gündür alkol kullanımı ve en az yarı ömrünün 4 katı süresince psikotrop kullanımı olmayan olmayan sağ eli 20 alkol bağımlısı erkek ve yaş ve eğitimi ile eşleştirilmiş 16 sağlıklı erkek kontrol ile yapılan çalışmada gruplara PRLT uygulanmış, fonksiyonel beyin görüntülemeleri yapılmış ve alkol hastalarındaki aşırma ile olan korelasyonuna bakılmıştır. Alkol grubunda PRLT'deki her bir bloktaki her bir bölüme ait ortalama deneme sayısı ve

ortalama hata sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Beyin görüntülemesinde yapısal farklılık saptanmasa da, alkol grubunda striatum ve dorsolateral prefrontal korteks arasındaki anormal fonksiyonel bağlantı dikkat çekmiştir ve bu anormal bağlantı PRLT'deki tahmin hataları ve alkol aşermesinin büyüklüğü ile korele saptanmıştır (191).

Deserno ve arkadaşlarınca 2014 yılında yapılan benzer bir çalışmada yine alkol kullanım bozukluğu ve kontrol grubu arasındaki olasılıklı ters öğrenme görevi sırasındaki tahmin hataları ve ventral striatal dopamin sentez kapasitesi arasındaki bağlantı araştırılmıştır. Her iki grup arasında PRLT'de deneme sayısı ve hata sayısı açısından fark saptanmamıştır. Alkol grubundaki tahmin hataları ile bağlantılı ventral striatal disfonksiyon, aşerme skorları ile korele bulunmuştur (192). AKB ve kontrol grubunda striatal dopamin sentezi açısından fark bulunmaması, bu devrede dopaminin tek aracı olmamasına, daha önce yapılmış hayvan çalışmaları ile de kanıtlanmış olan ventral striatumdaki ilişkisel öğrenme sinyallerinin, kolinerjik girdiler ve ventral tegmental alanda GABAerjik nöronların aktivasyonu ile de modüle edildiğini göstermesi ile açıklanabilir (193).

Benzer bir şekilde 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada 34 alkol kullanım bozukluğu tanılı erkek ve 26 sağlıklı erkek kontrol PRLT ve fMRI çalışması ile karşılaştırılmıştır. Alkol grubuna bağımlılığın şiddeti alkol bağımlılık ölçeği, aşermenin şiddeti için obsesif kompulsif içme ölçeği uygulanmıştır. Alkol grubunda PRLT'deki her bir bloktaki her bir bölüme ait ortalama deneme sayısı ve ortalama hata sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. PRLT'deki tahmin hataları ve fMRI'daki dorsolateral prefrontal korteks kan oksijen seviyesi istatistiksel olarak ters ilişkili bulunmuştur. Aşerme skorları ile tahmin hataları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (194).

Jokisch ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada 21 detoksifiye alkol kullanım bozukluğu ve yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş 26 sağlıklı kontrol ile olasılıklı ödül temelli öğrenme ve olasılıklı tersine öğrenme görevleri açısından karşılaştırılmıştır. Ödül temelli öğrenme testinde geri bildirim olarak 5 veya 20 kuruş, bir bardak su veya bir bardak bira kullanılmıştır. İşlem belleği ve iz sürme testi A'da fark saptanmazken, bilişsel esnekliği gösterdiği düşünülen iz sürme testi B'de hasta grubunda anlamlı düşüş olduğu gözlenmiştir. Alkol ve kontrol

grubunun her ikisinin de ödül temelli öğrenme testinde her blokta bir öncekinden daha iyi performans gösterdiği bildirilmişse de bu fark sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca AKB hastalarının alkol ile ilişkili ipuçlarında ve yüksek ödüllerde değil, alkolle ilişkili olmayan ipuçlarında ve düşük ödüllerde daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir. Alkole bağımlı hasta grubunda ters öğrenme sırasındaki düşük performans, bilişsel esneklikteki genel bir bozuklukla ilgili olabilir. Bununla birlikte, bilişsel esneklikteki böyle bir genel bozulma, bu çalışmada alkole bağımlı hastalarda gözlemlendiği gibi, ters öğrenme sırasında farklı türden ödüller için farklı bir bozulmayı açıklamada yetersiz kalmıştır (195). Bu bulgular, alkol bağımlı hastaların uzun vadede olumlu etkiler sağlayan alternatif bir davranış oluşturmak için zararlı içme davranışlarını değiştirmelerindeki zorlukların bir açıklaması olabilir.

Davranışsal esneklikteki bozulmanın bağımlılığın da dahil olduğu pek çok ruhsal bozuklukta sıkça gözlemlendiği bilinmektedir. Banca ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada kompulsivitenin iki alt bileşeni olan tersine öğrenme ve dikkate dayalı set değiştirme araştırılmıştır. Tersine öğrenme, değişken olasılıklı seçimleri esnek bir şekilde değiştirebilme kapasitesini ölçerken dikkate dayalı set değiştirme ise biliş-dikkat kümeleri arasında geçiş yeteneği olarak tanımlanır. Bu çalışmaya Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu(TYB) olmayan 31 obeziteli, TYB olan 32 obeziteli, 32 Alkol Bağımlılığı tanılı, 26 patolojik video oyun bağımlılığı (PVOB), 25 kompulsif cinsel davranışı (KCD) olan katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcılara PRLT ve set değiştirme işlevini değerlendiren başka bir davranışsal görev uygulanmıştır. AB ve PVOB tanılı katılımcılar çalışmanın sonucunda tersine öğrenmede daha yavaş bulunmuştur. AB tanılı olgular kayıplardan sonra tekrara daha yatkın olarak değerlendirilmiştir. TYB olmayan obeziteli bireylerle karşılaştırıldığında, TYB tanılı katılımcıların tersine öğrenmede daha kötü oldukları gösterilmiştir. Yine bu çalışmada TYB ve AB olan bireylerin sağlıklı kontrollere göre dikkate dayalı set değiştirmelerinde bir bozulma olduğu sonucuna varılmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında TYB olan bireyler testin geri bildirim aşamasında herhangi bir sonuçtan sonra değişikliğe daha meyilli olduğu; AB olan bireylerin bir kayıp sonrası tekrar veya aynı seçimi sürdürmeye daha meyilli olduğu; KCD olan bireylerin sağlık kontrollerle karşılaştırıldığında kazanç aşamasında ödül öğrenmelerinin daha hızlı

olduğu ve ödöl durumunda bir kazanç veya bir kayıp sonrası tekrara veya aynı seçimi sürdürmeye daha meyilli olduğu bulunmuştur (196).

Bizim çalışmamızda alkol kullanım bozukluğu grubunda PRLT'deki her bir bloktaki her bir bölüme ait ortalama deneme sayısı ve ortalama hata sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu bulgular da alkol kullanım bozukluğu tanılı hastaların set değiştirmede başarısız olduklarını göstermiştir. Alkol kullanım bozukluğu tanılı hastaların her bir bloktaki ödöl öğrenme aşamalarında zorluk yaşadıklarını, bu yüzden blokları tamamlayabilmek adına daha fazla sayıda seçim yaptıklarını ve bu süreçte doğru seçimleri yapmakta zorlandıklarını, bunun bir sonucu olarak da toplamda fazla sayıda hatalı seçim yaptıklarını düşündürmüştür. Bu bulgunun da alkol kullanım bozukluğu tanılı bireylerdeki set değiştirme becerisindeki bozuklukla ilişkili olduğuna ilişkin literatürle uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda bulgularımız, alkol kullanım bozukluğu tanılı bireylerin tersine öğrenme aşamasındaki geri bildirimleri doğru bir biçimde değerlendirerek hataları tespit etme, daha önce ceza ile sonuçlanan uyarana yanıtı engellenme ve önceden ödöl ile sonuçlanan uyarayı seçme becerilerinde bozulma olabileceğini desteklemektedir. Bu da alkol kullanım bozukluğunun oluşmasında ve devam etmesinde literatür bulgularıyla uyumlu biçimde set değiştirmedeki yetersizliğin önemli olabileceği varsayımını destekler niteliktedir. Sinyal tespit teorisi açısından bakıldığında, PRLT sonuçları AKB grubunda çevresel uyarılardan ödülle daha çok ilişkili olanın farkedilmesinin kontrol grubuna göre daha geç olduğunu, aynı zamanda uyarılarla ilişkili ödöl ya da ceza varlığında tercih değiştirme yeteneğinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Bulgularımız değerlendirildiğinde alkol kullanım bozukluğu tanılı hastaların tedavi uyumu sürecinde uyumlarının düşük ve nüks oranının yüksek olmasının olası sebeplerinden birinin birinin de hem ödüllendirici uyarayı tespit etme hem de tersine öğrenmedeki bozulmalar olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu sonuç hem alkol kullanım bozukluğu gelişiminde hem de sürmesinde rol oynayan faktörlerden ödöl sistemi ve özellikle set değiştirme işlevini içeren yürütücü işlev bozukluklarının gelecekteki çalışmalarda da araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Alkol kullanımındaki bireysel farklılıkları açıklamak için ödöl duyarlılığı ve daha az ölçüde ceza duyarlılığından bahsedilmiştir. Ödöl duyarlılığı yüksek olan

bireylerin, alkol ipuçları ile ödül arasında ilişki kurma ihtimalinin daha yüksek olduğu ve bu işaretlerin alkol aşermesini ve daha sonraki tüketimi etkinleştirme derecesini artıracığı öne sürülmüştür (197). Araştırmalar, ödül duyarlılığının gerçekten de alkol-ödül bağlantısı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir ve ödül duyarlılığının alkol kullanımı ile ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Tersine, ceza duyarlılığı alkol-ödül bağlantısı ile negatif olarak ilişkili bulunmuş ve ceza duyarlılığı yüksek olan bireylerin düşük olanlara göre daha az alkol kullanma eğiliminde olduğu saptanmıştır (198). Buna paralel olarak, alkol kullanımı için bir uyarı alan ağır içici üniversite öğrencilerinde, ceza duyarlılığı yüksek olan kişilerin içmelerini azaltma olasılıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (199). Bu nedenle, hem yüksek ödül hassasiyeti hem de düşük ceza duyarlılığı, alkol kötüye kullanımı gelişimini kolaylaştırabilir. Literatürde ödül duyarlılığı ile alkol kullanımı arasında ters ilişki olduğunu belirten az sayıda çalışma da bulunmaktadır.

Düşünce ve eylemlerin hedeflere ulaşma yönünde yönlendirilememesi ile karakterize zayıf yürütücü işlev de alkol kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (200). Madde bağımlılığında zayıflamış yürütücü işlev kontrolünün sıklığına işaret ederek, bağımlılık yapan davranışların bozulmuş kendi kendini düzenleme süreçleri ile karakterize olduğuna dair yeterli kanıt bulunmaktadır (201).

Jonker ve arkadaşları 2014 yılında yaptığı bir çalışmada 26 erkek, 50 kadın 18-32 yaş arası üniversite öğrencisinde ödül ve ceza duyarlılığı ile alkol kullanımı arasındaki ilişkide yürütücü işlevlerin rolünü araştırmıştır. Analizler ödül duyarlılığı ile alkol kullanımı arasında pozitif bir ilişki ve ceza duyarlılığı ile alkol kullanımı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Regresyon analizleri ile ödül hassasiyetinin alkol kullanımının önemli bir bağımsız belirleyicisi olduğunu doğrulamıştır. Sonuçlar, zayıf yürütücü işleve sahip bireyler için ceza hassasiyetinin, yoğun alkol kullanımına karşı koruyucu bir faktör olabileceğini göstermiştir ve ödül ceza duyarlılığı ve alkol kullanımı arasındaki ilişkilerin daha zayıf yürütücü işlevi olan kişilerde belirgin olduğu görülmüştür (202).

Atkinson tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada, alkol kullanımı ve kumar oynama bozukluğu olan üniversite öğrencilerinde DAS/DİS arasındaki benzerlik araştırılmış. Çalışmaya alınan 286 alkol kullanımı ve 157 kumar oynama

bozukluğu olan öğrencide davranışsal aktivasyon sistemi ödül duyarlılığı alt ölçeği ile alkol kullanım ve kumar oynama şiddeti anlamlı olarak ters ilişkili bulunmuş. Ayrıca 286 alkol kullanımı olan öğrencinin davranışsal aktivasyon eğlence arayışı alt ölçeği skorları ile alkol kullanım şiddeti anlamlı olarak ilişkili bulunmuş (203).

2012 yılında Wardell ve arkadaşları tarafından yapılan 557 üniversite öğrencisinin alındığı prospektif izlem çalışmasında başlangıç 1 ve 2. yılda katılımcılar DİS/DAS ölçeği , içme sıklık ve şeklini ölçen ölçekler ve pozitif alkol beklentisi yönünde karşılaştırılmış, daha yüksek eğlence arayışı skoruna sahip bireylerin izlemde daha yüksek pozitif alkol beklentisi olduğu saptanmıştır (204). Bu bulgular DİS/DAS ölçeğinde eğlence arayışı alt ölçeğinin alkol kullanımını öngörmeye diğer alt ölçeklerden daha hassas olduğunu gösteren, üniversite öğrencilerinde yapılmış diğer araştırmalarla tutarlı bulunmuştur (205, 206).

Çalışmamızda DİS/DAS skorları ile alkol kullanımına başlangıç yaşı, MATT skorları veya diğer değişkenler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durum literature nazaran küçük örnek büyüklüğünden ve yaş aralığının görece daha ileri yaş hasta grubundan oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

Beklenti motivasyonunun önemli bir davranış ölçüsü, çaba temelli karar verme ya da ödülün peşinde koşmak için çaba harcaması seçimidir. İnsanlar çabalarını arttırmanın daha yüksek bir ödül getirebileceği fırsatlarla sürekli olarak karşı karşıya kalmaktadır. Kaynaklarını, hem ödülün değerini hem de onu takip etmek için harcamanın masraflarını göz önünde bulundurarak, bu çeşitli fırsatlara etkili bir şekilde tahsis etmeleri gerekir.Çaba temelli karar verme, bir bireyin böyle bir karar vermeden önce bu maliyeti ve fayda bilgisini nasıl işlediğini yansıtır. Çabaya dayalı karar vermenin nörobiyolojik temeli üzerine yapılan klinik öncesi araştırmalar, dopaminin motive olmuş davranışı desteklemesinde kritik bir rol oynadığını göstermiştir. Hayvan araştırmalar, yüksek çaba / yüksek ödül seçeneği (sıçanın daha büyük bir gıda ödülü elde etmek için bir bariyerle görüşmek zorunda kaldığı) karşı kemirgen tercihlerinin, düşük çaba / düşük ödül seçeneğine (daha küçük bir gıda ödülüne kolay erişim) sahip olduğu, mezolimbik dopamin seviyelerinin azaltılması veya güçlendirilmesi ile büyük ölçüde modüle edildiğini göstermiştir. EEfRT, bireylerin değişen olasılık maliyetlerine ve ödül büyüklüklerine nasıl tepki verdiğini ölçerek bu motivasyon bileşenini yakalar. Literatürde EEfRT'nin alkol kullanım

bozukluğu tanılı hastalara uygulandığı çalışma bulunmamaktadır. Genel olarak depresyon, şizofreni, otizm, Parkinson hastalığı gibi düşük motivasyon ve yüksek davranışsal inhibisyon ile karakterize hastalıklarda araştırıldığı görülmüştür (207-209). Alkol satın alma görevi üzerinden alkol motivasyonunun araştırıldığı 2018 yılında 47 makalenin tarandığı bir gözden geçirme çalışmasında çelişkili sonuçlar dikkat çekmiş, alkol satın alma görevini yönetmek veya ondan gelen yanıtları analiz etmek için standart bir yaklaşım olmadığını göstermiştir (210).

Alkol kullanım bozukluğu ve ödül sisteminin davranışsal sonuçlarının araştırıldığı çalışmalar genellikle gecikme indiriminden yapılmıştır ve alkol kullanım bozukluğu tanılı bireylerin gelecekteki sonuçları kontrollerden daha fazla indirme eğiliminde olduğu görülmüştür (211, 212).

Bizim çalışmamızda ödül büyüklüğu seçimi açısından değerlendirildiğinde EEfRT görevinde AKB grubunun kontrol grubuna göre yüksek ödülleri daha fazla seçme eğiliminde olduğu görülmüştür. Orta ve yüksek ödül olasılığında ise yüksek ödüllü zor görevi seçme eğilimi AKB grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Hayvan çalışmaları ile desteklenen bir hipoteze göre ödül sisteminin aşırı uyarılması, uzun vadede nöroadaptif olarak ödül eşiğinin yükselmesine sebep olabileceğini öne sürmektedir (213). Bizim çalışma bulgularımızla uyumlu olarak sadece orta ve yüksek ihtimal olduğunda yüksek ödüllerin seçilmesi, bu görüş ile tutarlı gözükmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına baktığımızda, kesitsel olması sebep sonuç ilişkisini kurmak konusunda güçlük yaratmaktadır. Alkol kullanım bozukluğu ve ödül duyarlılığının dinamik olduğu iddia edilen ilişkisi test edilememiştir. Bağımlılık davranışında cinsiyet grupları arasında farklar belirtildiği için, sadece erkek hastalardan oluşması ve örneklem büyüklüğümüzün küçük olması bulgularımızın genelleştirilebilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca kullandığımız ölçekler öz bildirim dayalı olduğundan yanlılık olasılığı çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Ödül olarak paranın seçilmesi de alkol kullanım bozukluğu grubundaki çalışmalarda sonuçları etkileyebilmektedir. Alkol kullanım bozukluğu tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda içki ya da para ödülleri ödüllерinin tercihinin farklı sonuçlara neden olduğu bilinmektedir.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, eğitim durumu yönünden iyi eşleştirilmiş

olması, ek psikiyatrik tanısı olmayan katılımcıların alınarak karıştırıcı faktörlerin büyük oranda ortadan kaldırılması; dürtüsellik ve ödül-ceza duyarlılığının öz bildirim ölçekleri ile ödül sisteminin ise davranışsal testlerle değerlendirildiği çok boyutlu bir çalışma olması ayrıca EEfRT ve PRLT görevlerinin alkol kullanım bozukluğu tanılı hasta grubunda birlikte uygulandığı literatürdeki ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü yanlarıdır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda alkol kullanım bozukluğu tanılı bireyleri sağlıklı kontrollere ile dürtüsellik, motivasyon ve ödül öğrenme düzeyleri üzerinden karşılaştırdık ve aralarındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızın sonuçları şöyle özetlenebilir

1. Alkol kullanım bozukluğu grubunda BDÖ-11 alt ölçeklerinden dikkatsel ve motor dürtüsellik skorları ve toplam skor sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. BDÖ-11'in alt ölçeği olan plan yapmama skorlarında ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
2. Alkol kullanım bozukluğu grubunda DİS/DAS ölçeği alt ölçeklerinden dürtü skorları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; DİS/DAS

ölçeğinin diğer alt ölçekleri olan ödül yanıtlılığı, eğlence arayışı ve davranışsal inhibisyon skorlarında ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

3. EEfRT görevi sonuçlarını öncelikle ödül olasılıkları üzerinden değerlendirdiğimizde AKB grubunu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ödül büyüklüğü açısından sonuçlar değerlendirildiğinde; AKB grubunun kontrol grubuna göre daha fazla yüksek ödülü seçtiği, ödül olasılığı orta (%50) ve yüksek (%88) olduğunda yine kontrol grubuna göre daha fazla yüksek ödüllü zor görevleri seçtiği saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
4. Alkol kullanım bozukluğu grubunda PRLT'deki her bir bloktaki her bir bölüme ait ortalama deneme sayısı ve ortalama hata sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur.
5. Alkol kullanım bozukluğu grubu ve sağlıklı kontrol grubunun arasında istatistiksel anlamlılık saptanan PRLT'de her bir bloktaki her bir bölüm için ortalama seçim sayısı ve ortalama hata sayısı, BDÖ-11'deki motor dürtüsellik ölçeği skorları, DİS/DAS ölçeğindeki davranışsal inhibisyon skorları, alkol kullanım özellikleri, Michigan Alkolizm Tarama Testi ve Aşırma Tipoloji Ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

7. ÖZET

ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞU HASTALARINDA DÜRTÜSELLİK, MOTİVASYON VE ÖDÜL ÖĞRENMENİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Alkol kullanım bozukluğu, zorlantılı alkol kullanımının olduğu ve kişinin alkol kullanımını sınırlandırma davranışı üzerindeki kontrolü kaybettiği, kronik seyirli, aşırma ve depresmelerle seyreden, bir beyin hastalığı olarak tanımlanabilir. Yaygın olarak görülen bu hastalığın sadece bireyi değil, aileyi, toplumu ve genel sağlığı da olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu sebeple biyopsikososyal açıdan değerlendirilmelidir. Bu çalışmada, alkol kullanım bozukluğu tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında dürtüsellik, motivasyon ve ödül öğrenme düzeylerini

karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada, alkol kullanım bozukluğu tanısı olan, en az 15 gündür alkol ve en az 3 gündür herhangi bir psikotrop kullanımı olmayan 30 erkek hasta (n=30) ile ruhsal hastalık öyküsü olmayan 27 sağlıklı erkek kontrol (n=27) arasında dürtüsellik, motivasyon ve ödül öğrenme düzeyleri BDÖ-11, DİS/DAS, EEfRT ve PRLT uygulanarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca alkol kullanım bozukluğu grubunda “Michigan Alkolizm Tarama Testi”, “Aşerme Tipoloji Ölçeği” uygulanarak alkol kullanımı ile ilgili klinik verilerin davranışsal testlerdeki etkisi incelenmiştir.

Alkol kullanım bozukluğu tanılı hastaların BDÖ-11 motor ve dikkatsel dürtüsellik skorlar ve toplam skor, DİS/DAS ölçeğinde dürtü alt ölçeği skorları, PRLT'deki her bir bloktaki her bir bölüme ait ortalama deneme sayısı ve ortalama hata sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. EEfRT görevinde tüm olasılıklarda alkol kullanım bozukluğu hastalarının yüksek ödül miktarını seçme eğiliminde olduğu, ödül olasılığı orta ve yüksek olduğunda ise kontrol grubuna kıyasla daha fazla yüksek ödüllü zor görevi seçtiği saptanmıştır. Davranışsal testler ile alkol kullanımının klinik özellikleri, MATT ve ATO skorları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Klinik çalışmalarda farklı sonuçlar bulunması ve az sayıda çalışma olması nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz. Bu alanda mekanizmaların tam olarak aydınlatılması için geniş örneklemlili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. SUMMARY

THE COMPARISON OF IMPULSIVITY, MOTIVATION AND REWARD LEARNING IN ALCOHOL USE DISORDER PATIENT WITH HEALTHY CONTROLS

Alcohol use disorder can be defined as a chronically relapsing brain disorder characterized by compulsion to take alcohol ,loss of control in limiting alcohol intake

and craving. It is known that this common disease adversely affects not only the individual, but also the family, society and general health. Therefore, it should be evaluated biopsychosocially.

In this study, 30 male patients -had no alcohol use for at least 15 days and had no psychotropic use for 3 days- (n =30) diagnosed with alcohol use disorder and 27 healthy male controls without any history of mental illness (n = 27) were compared with BIS-11, DIS / DAS, EEfRT and PRLT. In addition, the effects of clinical data on alcohol use in behavioral tasks were investigated by using Michigan Alcohol Screening Test (MAST) and the Craving Typology Questionnaire (CTQ) in the alcohol use disorder group.

In the alcohol use disorder group, BIS-11 motor and attentional impulsivity scores and total scores, the DIS / DAS drive scores and the mean number of trials and the mean number of errors for each section in each block during the PRLT task was significantly higher than the healthy controls. In the EEfRT task, it was found that the patients with alcohol use disorder tended to choose the high reward amount in all the possibilities, and when the probability probability was medium and high, they chose more high rewarded difficult task than the control group. There was no statistically significant difference between the behavioral tasks and the clinical characteristics of alcohol use, MAST and CTQ scores.

We believe that our study contributed to the literature because of the different results and the low number of studies in clinical studies. Large-scale studies are needed to fully elucidate the mechanisms in this area.

9. KAYNAKÇA

1. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1205-15.
2. Hasin DS, Beseler CL. Dimensionality of lifetime alcohol abuse, dependence and binge drinking. *Drug Alcohol Depend*. 2009;101(1-2):53-61.

3. Berger D, Bradley KA. Primary Care Management of Alcohol Misuse. *Med Clin North Am.* 2015;99(5):989-1016.
4. Koob GF. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models. *Handbook of clinical neurology.* 125: Elsevier; 2014. p. 33-54.
5. O'Flynn N. Harmful drinking and alcohol dependence: advice from recent NICE guidelines. *Br J Gen Pract.* 2011;61(593):754-6.
6. Rehm J, Shield KD, Gmel G, Rehm MX, Frick U. Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(2):89-97.
7. Doğan Y. Bağımlılık Kavramı ve Model Anlayış. *Alkol ve Alkol Dışı Madde Bağımlılığı (1 Baskı)* Ankara: Mutlu Doğan Ofset Matbaacılık. 1998.
8. Yigit S, Khorshid L. Ege üniversitesi fen fakültesi öğrencilerinde alkol kullanımı ve bağımlılığı (Alcohol use and dependence among the students attending Ege University Faculty of Science). *Bağımlılık Dergisi (Journal of Dependence).* 2006;7(1):24-30.
9. Crews FT, Boettiger CA. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;93(3):237-47.
10. Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Wnorowska A, Mika K, Bugaj M, Podgórska A, et al. Impulsivity, risky behaviors and accidents in alcohol-dependent patients. *Accident Analysis & Prevention.* 2013;51:150-5.
11. Gunn RL, Finn PR. Impulsivity partially mediates the association between reduced working memory capacity and alcohol problems. *Alcohol.* 2013;47(1):3-8.
12. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217-38.
13. İlhan İ, Demirbaş H, Koçak O, Doğan Y. Alkol bağımlısı erkeklerde dikkat ve bellek işlevlerinin alkol kullanım öyküsüyle ilişkisi. *Bağımlılık Dergisi.* 2004;5:3-8.
14. 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.
15. Šprah L, Novak T. NEUROCOGNITIVE ASSESSMENT OF ALCOHOL INPATIENTSDURING RECOVERY FROM ALCOHOLISM. *Slovenian Medical Journal.* 2008;77(SUPPII).
16. Nowakowska K, Jabłkowska K, Borkowska A. Cognitive dysfunctions in patients with alcohol dependence. *Archives Of Psychiatry & Psychotherapy.* 2008;10(3).

17. Atbaşoğlu C, Doğan Y. Alkol bağımlılığında detoksifikasyonun nemi ve detoks birimlerinin işlevleri. *Kriz Dergisi*. 1996;4(2):71-5.
18. Dawe S, Gullo MJ, Loxton NJ. Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of impulsivity: implications for substance misuse. *Addict Behav*. 2004;29(7):1389-405.
19. Kaplan BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2016;58(1):78-9.
20. Papachristou H, Nederkoorn C, Havermans R, van der Horst M, Jansen A. Can't stop the craving: the effect of impulsivity on cue-elicited craving for alcohol in heavy and light social drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219(2):511-8.
21. T U. Mezopotamya uygarlığında eczacılık mesleğine dair bir inceleme. *Eczacılık Bult*. 1981;23:57-60.
22. Akvardarlar Y, Arıkan Z, Berkman K, Dilbaz N, Oral G, Uluğ B, et al. Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu El Kitabı. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara: Pozitif Matbaa. 2011.
23. McKim WA, Hancock SD. Drugs and behavior: An introduction to behavioral pharmacology: Prentice Hall New Jersey;; 2007.
24. Köknel . Bağımlılık: alkol ve madde bağımlılığı: Altın Kitaplar; 1998.
25. TÜRKCAN A. Alkolün Biyolojik Etkileri, Farmakolojisi, Emilimi, Dağılımı, Metabolizması ve Organ Sistemleri zerine Etkileri. *Turkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*. 2010;3(3):30-6.
26. Loew M, Boeing H, Sturmer T, Brenner H. Relation among alcohol dehydrogenase 2 polymorphism, alcohol consumption, and levels of gamma-glutamyltransferase. *Alcohol*. 2003;29(3):131-5.
27. Tekin F, İlter T. Alkol Metabolizması. *Gncel Gastroenteroloji*. 2005:58-62.
28. Yin SJ, Bosron WF, Mages LJ, Li TK. Human liver alcohol dehydrogenase: purification and kinetic characterization of the beta 2 beta 2, beta 2 beta 1, alpha beta 2, and beta 2 gamma 1 "Oriental" isoenzymes. *Biochemistry*. 1984;23(24):5847-53.
29. Steele JD, Meyer M, Ebmeier KP. Neural predictive error signal correlates with depressive illness severity in a game paradigm. *Neuroimage*. 2004;23(1):269-80.
30. Ariyoshi T, Takabatake E, Remmer H. Drug metabolism in ethanol induced fatty liver. *Life sciences*. 1970;9(7):361-9.

31. Addison WR, Kurtz DT. Nucleotide sequences required for the regulation of a rat alpha 2u-globulin gene by glucocorticoids. *Molecular and cellular biology*. 1986;6(7):2334-46.
32. Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R. Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol*. 2008;154(2):299-315.
33. Hashimoto E, Riederer PF, Hesselbrock VM, Hesselbrock MN, Mann K, Ukai W, et al. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: biological markers for alcoholism. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2013;14(8):549-64.
34. Fiellin DA, Reid MC, O'connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2000;160(13):1977-89.
35. Shivani R, Goldsmith RJ, Anthenelli RM. Alcoholism and psychiatric disorders: Diagnostic challenges. *Alcohol Research and Health*. 2002;26(2):90-8.
36. Çetin M, Ceylan M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Üçüncü baskı, İstanbul: Yerküre. 2005:83-124.
37. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; DSM-III. Washington DC. 1980.
38. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders (DSM-III-R): American Psychiatric Association; 1987.
39. Bozukluk OK. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV TR). Köroğlu E (ed). 2007:660-71.
40. Hayward G, Goodwin GM, Cowen PJ, Harmer CJ. Low-dose tryptophan depletion in recovered depressed patients induces changes in cognitive processing without depressive symptoms. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):517-24.
41. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Bağvuru Elkitabı, Hekimler Yayın Birliği; 2013.
42. Çuhadaroğlu F, Kaplan İ, Özgen G, Öztürk M, Rezaki M. Dünya Sağlık Örgütü ICD-10 Ruhsal ve davranışsal bozukluklar sınıflandırması. Uluğ B (Çev Ed) Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını Ankara. 1993:184-87.
43. Organization WH, Unit WHOMoSA. Global status report on alcohol and health, 2014: World Health Organization; 2014.
44. Organization WH. Global status report on alcohol and health. 2011.
45. Bakanlığı TS, Müdürlüğü RHM. Türkiye hastalık yükü çalışması. Refik Saydam Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü ISBN. 2006:975-590.

46. Grant B, Peterson A, Dawson D, Chou S. Source and accuracy statement for the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. Rockville, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 1994.
47. Grant BF, Chou SP, Saha TD, Pickering RP, Kerridge BT, Ruan WJ, et al. Prevalence of 12-Month Alcohol Use, High-Risk Drinking, and DSM-IV Alcohol Use Disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(9):911-23.
48. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, Chou SP, Jung J, Zhang H, et al. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):757-66.
49. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye ruh sağlığı profili raporu. Birinci baskı, Ankara. 1998.
50. Ünal B, Ergör G, Horasan G, Kalaça S, Sözmen K. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı. 2013.
51. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.
52. Anthenelli RM. Focus on: Comorbid mental health disorders. *Alcohol Research & Health*. 2010;33(1-2):109.
53. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(7):830-42.
54. Öner H, Tamam L, Levent B, Öner S. Alkol bağımlılığı olan yatan hastalarda eksen I ve eksen II efltanları nın değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2002;12:14-22.
55. Levin J. Psychodynamic treatment of alcohol abuse. New York: Basic Books; 1995.
56. Hägele C, Friedel E, Kienast T, Kiefer F. How do we 'learn' addiction? Risk factors and mechanisms getting addicted to alcohol. *Neuropsychobiology*. 2014;70(2):67-76.
57. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research reviews*. 1993;18(3):247-91.

58. Robinson TE, Berridge KC. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2008;363(1507):3137.
59. Charlet K, Beck A, Heinz A. The dopamine system in mediating alcohol effects in humans. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:461-88.
60. Barnow S, Schuckit MA, Lucht M, John U, Freyberger HJ. The importance of a positive family history of alcoholism, parental rejection and emotional warmth, behavioral problems and peer substance use for alcohol problems in teenagers: a path analysis. *J Stud Alcohol*. 2002;63(3):305-15.
61. Chartier KG, Hesselbrock MN, Hesselbrock VM. Development and vulnerability factors in adolescent alcohol use. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2010;19(3):493-504.
62. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, et al. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci*. 2007;27(46):12700-6.
63. Engel JA, Jerlhag E. Alcohol: mechanisms along the mesolimbic dopamine system. *Prog Brain Res*. 2014;211:201-33.
64. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*. 2000;126:325-41.
65. Melis M, Enrico P, Peana AT, Diana M. Acetaldehyde mediates alcohol activation of the mesolimbic dopamine system. *Eur J Neurosci*. 2007;26(10):2824-33.
66. Deehan GA, Jr., Hauser SR, Wilden JA, Truitt WA, Rodd ZA. Elucidating the biological basis for the reinforcing actions of alcohol in the mesolimbic dopamine system: the role of active metabolites of alcohol. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:104.
67. Yan QS, Zheng SZ, Feng MJ, Yan SE. Involvement of 5-HT1B receptors within the ventral tegmental area in ethanol-induced increases in mesolimbic dopaminergic transmission. *Brain Res*. 2005;1060(1-2):126-37.
68. Grant KA. The role of 5-HT3 receptors in drug dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1995;38(2):155-71.
69. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;129(2):99-111.
70. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*. 2003;37(4):577-82.

71. Melis M, Diana M, Enrico P, Marinelli M, Brodie MS. Ethanol and acetaldehyde action on central dopamine systems: mechanisms, modulation, and relationship to stress. *Alcohol*. 2009;43(7):531-9.
72. Tabakoff B, Hoffman PL. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;113:20-37.
73. Nevo I, Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int*. 1995;26(4):305-36; discussion 37-42.
74. Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(9):929-37.
75. Enoch MA, Goldman D. Genetics of alcoholism and substance abuse. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(2):289-99, viii.
76. Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry*. 1999;156(1):34-40.
77. Zheng Y, Heagerty PJ, Hsu L, Newcomb PA. On combining family-based and population-based case-control data in association studies. *Biometrics*. 2010;66(4):1024-33.
78. Zimmermann US, Blomeyer D, Laucht M, Mann KF. How gene-stress-behavior interactions can promote adolescent alcohol use: The roles of predrinking allostatic load and childhood behavior disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2007;86(2):246-62.
79. Heath AC, Bucholz KK, Madden PA, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychol Med*. 1997;27(6):1381-96.
80. Bohman M, Sigvardsson S, Cloninger CR. Maternal inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted women. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(9):965-9.
81. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(8):861-8.
82. Hines LM, Ray L, Hutchison K, Tabakoff B. Alcoholism: the dissection for endophenotypes. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(2):153-63.
83. Schuckit MA, Tsuang JW, Anthenelli RM, Tipp JE, Nurnberger JI, Jr. Alcohol challenges in young men from alcoholic pedigrees and control families: a report from the COGA project. *J Stud Alcohol*. 1996;57(4):368-77.

84. Pollock VE. Meta-analysis of subjective sensitivity to alcohol in sons of alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1992;149(11):1534-8.
85. Gizer IR, Ehlers CL, Vieten C, Seaton-Smith KL, Feiler HS, Lee JV, et al. Linkage scan of alcohol dependence in the UCSF Family Alcoholism Study. *Drug Alcohol Depend*. 2011;113(2-3):125-32.
86. Long JC, Knowler WC, Hanson RL, Robin RW, Urbanek M, Moore E, et al. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet*. 1998;81(3):216-21.
87. Nurnberger JI, Jr., Wiegand R, Bucholz K, O'Connor S, Meyer ET, Reich T, et al. A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(12):1246-56.
88. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams JT, Rice JP, Van Eerdewegh P, et al. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet*. 1998;81(3):207-15.
89. Ehlers CL. Variations in ADH and ALDH in Southwest California Indians. *Alcohol Res Health*. 2007;30(1):14-7.
90. Shen YC, Fan JH, Edenberg HJ, Li TK, Cui YH, Wang YF, et al. Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China and effects upon the risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21(7):1272-7.
91. Park BL, Kim JW, Cheong HS, Kim LH, Lee BC, Seo CH, et al. Extended genetic effects of ADH cluster genes on the risk of alcohol dependence: from GWAS to replication. *Hum Genet*. 2013;132(6):657-68.
92. Dick DM, Bierut L, Hinrichs A, Fox L, Bucholz KK, Kramer J, et al. The role of GABRA2 in risk for conduct disorder and alcohol and drug dependence across developmental stages. *Behav Genet*. 2006;36(4):577-90.
93. Soyka M, Preuss UW, Hesselbrock V, Zill P, Koller G, Bondy B. GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *J Psychiatr Res*. 2008;42(3):184-91.
94. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;116B(1):103-25.
95. Dick DM, Wang JC, Plunkett J, Aliev F, Hinrichs A, Bertelsen S, et al. Family-based association analyses of alcohol dependence phenotypes across DRD2 and neighboring gene ANKK1. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(10):1645-53.

96. Webb A, Lind PA, Kalmijn J, Feiler HS, Smith TL, Schuckit MA, et al. The investigation into CYP2E1 in relation to the level of response to alcohol through a combination of linkage and association analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(1):10-8.
97. Ray LA, Hutchison KE. Associations among GABRG1, level of response to alcohol, and drinking behaviors. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(8):1382-90.
98. Heath AC, Whitfield JB, Martin NG, Pergadia ML, Goate AM, Lind PA, et al. A quantitative-trait genome-wide association study of alcoholism risk in the community: findings and implications. *Biol Psychiatry.* 2011;70(6):513-8.
99. Miranda RC, Pietrzykowski AZ, Tang Y, Sathyan P, Mayfield D, Keshavarzian A, et al. MicroRNAs: master regulators of ethanol abuse and toxicity? *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34(4):575-87.
100. Enoch MA. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214(1):17-31.
101. Dawson DA, Grant BF, Li TK. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(5):902-8.
102. Van Ryzin MJ, Fosco GM, Dishion TJ. Family and peer predictors of substance use from early adolescence to early adulthood: an 11-year prospective analysis. *Addict Behav.* 2012;37(12):1314-24.
103. Warner LA, White HR, Johnson V. Alcohol initiation experiences and family history of alcoholism as predictors of problem-drinking trajectories. *J Stud Alcohol Drugs.* 2007;68(1):56-65.
104. Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(6):674-82.
105. Sadock B, Sadock V. Kaplan and Saddock"s Comprehensive Textbook of Psychiatry Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Sekizinci Baskı İstanbul: Güneş Kitabevleri. 2007:1559-800.
106. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2003;27(2):232-43.
107. Press CMEIoPP, O'Brien CP, Koob GF, Mee-Lee D, Rosenthal RN. New developments in addiction treatment. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(11):1801-12.

108. Lohar RB, Sawyer KS, Gravitz Z, Ruiz SM, Oscar-Berman M. Brain volumes and neuropsychological performance are related to current smoking and alcoholism history. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:1767.
109. Boileau I, Dagher A, Leyton M, Welfeld K, Booij L, Diksic M, et al. Conditioned dopamine release in humans: a positron emission tomography [11C] raclopride study with amphetamine. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(15):3998-4003.
110. Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, Diksic M, Baker G, Dagher A. Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C] raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(6):1027-35.
111. Guardia J^纯, Catafau AM, Batlle F, Segura L, Gonzalvo B. Striatal dopaminergic D2 receptor density measured by [123I] iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(1):127-9.
112. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, et al. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*. 2008;42(4):1537-43.
113. Heinz A, Ragan P, Jones DW, Hommer D, Williams W, Knable MB, et al. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(11):1544-9.
114. Lingford-Hughes A, Acton P, Gacinovic S, Boddington S, Costa D, Pilowsky L, et al. Levels of γ -Aminobutyric Acid-Benzodiazepine Receptors in Abstinent, Alcohol-Dependent Women: Preliminary Findings From an 123I-Iomazenil Single Photon Emission Tomography Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2000;24(9):1449-55.
115. Stelzel C, Basten U, Montag C, Reuter M, Fiebach CJ. Frontostriatal involvement in task switching depends on genetic differences in d2 receptor density. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(42):14205-12.
116. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
117. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*. 1997;278(5335):45-7.
118. Kirshenbaum AP, Olsen DM, Bickel WK. A quantitative review of the ubiquitous relapse curve. *J Subst Abuse Treat*. 2009;36(1):8-17.

119. Seo S, Mohr J, Beck A, Wüstenberg T, Heinz A, Obermayer K. Predicting the future relapse of alcohol-dependent patients from structural and functional brain images. *Addiction biology*. 2015;20(6):1042-55.
120. Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities. *The Lancet*. 2016;387(10028):1672-85.
121. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1783-93.
122. Dickman SJ. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol*. 1990;58(1):95-102.
123. Gullo MJ, Potenza MN. Impulsivity: mechanisms, moderators and implications for addictive behaviors. *Addict Behav*. 2014;39(11):1543-6.
124. Staiger PK, Dawe S, Richardson B, Hall K, Kambouropoulos N. Modifying the risk associated with an impulsive temperament: a prospective study of drug dependence treatment. *Addict Behav*. 2014;39(11):1676-81.
125. Giugliano JR. A psychoanalytic overview of excessive sexual behavior and addiction. *Sexual Addiction & Compulsivity*. 2003;10(4):275-90.
126. Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Current opinion in psychiatry*. 2007;20(3):255-61.
127. Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*. 1999;146(4):348-61.
128. Nardone R, Bergmann J, Christova M, Lochner P, Tezzon F, Golaszewski S, et al. Non-invasive brain stimulation in the functional evaluation of alcohol effects and in the treatment of alcohol craving: a review. *Neuroscience Research*. 2012;74(3-4):169-76.
129. Sinha R, O'Malley SS. Craving for alcohol: findings from the clinic and the laboratory. *Alcohol Alcohol*. 1999;34(2):223-30.
130. Westerberg VS. Constituents of craving in a clinical alcohol sample. *J Subst Abuse*. 2000;12(4):415-23.
131. Yoon G, Kim SW, Thuras P, Grant JE, Westermeyer J. Alcohol craving in outpatients with alcohol dependence: rate and clinical correlates. *J Stud Alcohol*. 2006;67(5):770-7.
132. Skinner MD, Aubin HJ. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(4):606-23.
133. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*. 2007;191(3):391-431.

134. O'Brien CP, Childress AR, Ehrman R, Robbins SJ. Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *J Psychopharmacol.* 1998;12(1):15-22.
135. Carter BL, Tiffany ST. Cue-reactivity and the future of addiction research. *Addiction.* 1999;94(3):349-51.
136. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Callea A, Di Giannantonio M, Janiri L, et al. Craving Typology Questionnaire (CTQ): a scale for alcohol craving in normal controls and alcoholics. *Compr Psychiatry.* 2013;54(7):925-32.
137. Verheul R, van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol.* 1999;34(2):197-222.
138. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen A, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Ankara: Hekimler yayın birliği. 1999.
139. Barratt ES. Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Perceptual and motor skills.* 1959;9(3):191-8.
140. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology.* 1995;51(6):768-74.
141. Güleç H, Tamam L, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni.* 2008;18(4).
142. Coskunol H, Bagdiken I, Sorias S, Saygili R. Michigan alkolizm tarama testinin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi.* 1995;34:15-8.
143. Evren C, Umut G, Agachanli R, Evren B, Bozkurt M, Can Y. Validation Study of the Turkish Version of the Craving Typology Questionnaire (CTQ) in Male Alcohol-Dependent Patients. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences.* 2016;29(3).
144. Gray JA. The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour research and therapy.* 1970;8(3):249-66.
145. Gray JA. Perspectives on anxiety and impulsivity: A commentary. 1987.
146. Matthews G, Gilliland K. The personality theories of HJ Eysenck and JA Gray: A comparative review. *Personality and Individual differences.* 1999;26(4):583-626.
147. Corr PJ. The reinforcement sensitivity theory of personality: Cambridge University Press; 2008.

148. Carver CS, White TL. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of personality and social psychology*. 1994;67(2):319.
149. Şişman S. Davranışsal İnhibisyon Sistemi/Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Psikoloji Çalışmaları/Studies in Psychology*. 2012;32(2):1-22.
150. Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, Lambert WE, Zald DH. Worth the 'EEfRT'? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS One*. 2009;4(8):e6598.
151. Treadway MT, Bossaller NA, Shelton RC, Zald DH. Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(3):553-8.
152. Barch DM, Treadway MT, Schoen N. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J Abnorm Psychol*. 2014;123(2):387-97.
153. Floresco SB, Tse MT, Ghods-Sharifi S. Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(8):1966-79.
154. Mata F, Treadway M, Kwok A, Truby H, Yucel M, Stout JC, et al. Reduced Willingness to Expend Effort for Reward in Obesity: Link to Adherence to a 3-Month Weight Loss Intervention. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(10):1676-81.
155. Yoon KL, Joormann J, Gotlib IH. Judging the intensity of facial expressions of emotion: depression-related biases in the processing of positive affect. *J Abnorm Psychol*. 2009;118(1):223-8.
156. Shestyuk AY, Deldin PJ, Brand JE, Deveney CM. Reduced sustained brain activity during processing of positive emotional stimuli in major depression. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1089-96.
157. Suslow T, Dannlowski U, Lalee-Mentzel J, Donges US, Arolt V, Kersting A. Spatial processing of facial emotion in patients with unipolar depression: a longitudinal study. *J Affect Disord*. 2004;83(1):59-63.
158. Kaviani H, Gray JA, Checkley SA, Raven PW, Wilson GD, Kumari V. Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *J Affect Disord*. 2004;83(1):21-31.

159. McCabe SB, Gotlib IH. Selective attention and clinical depression: performance on a deployment-of-attention task. *J Abnorm Psychol.* 1995;104(1):241-5.
160. Pizzagalli DA, Jahn AL, O'Shea JP. Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach. *Biol Psychiatry.* 2005;57(4):319-27.
161. Steele JD, Kumar P, Ebmeier KP. Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain.* 2007;130(Pt 9):2367-74.
162. Forbes EE, Williamson DE, Ryan ND, Dahl RE. Positive and negative affect in depression: influence of sex and puberty. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1021:341-7.
163. Forbes EE, Shaw DS, Dahl RE. Alterations in reward-related decision making in boys with recent and future depression. *Biol Psychiatry.* 2007;61(5):633-9.
164. Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Milders M, Reid I, Steele JD. Abnormal temporal difference reward-learning signals in major depression. *Brain.* 2008;131(Pt 8):2084-93.
165. Foti D, Hajcak G. Depression and reduced sensitivity to non-rewards versus rewards: Evidence from event-related potentials. *Biol Psychol.* 2009;81(1):1-8.
166. Pizzagalli DA, Iosifescu D, Hallett LA, Ratner KG, Fava M. Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *J Psychiatr Res.* 2008;43(1):76-87.
167. Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 2002;22(11):4563-7.
168. Reddy LF, Waltz JA, Green MF, Wynn JK, Horan WP. Probabilistic Reversal Learning in Schizophrenia: Stability of Deficits and Potential Causal Mechanisms. *Schizophr Bull.* 2016;42(4):942-51.
169. Schlagenhauf F, Huys QJ, Deserno L, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, et al. Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *Neuroimage.* 2014;89:171-80.
170. Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull.* 2010;36(5):919-34.
171. Culbreth AJ, Gold JM, Cools R, Barch DM. Impaired Activation in Cognitive Control Regions Predicts Reversal Learning in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016;42(2):484-93.
172. Greening SG, Finger EC, Mitchell DG. Parsing decision making processes in prefrontal cortex: response inhibition, overcoming learned avoidance, and reversal learning. *Neuroimage.* 2011;54(2):1432-41.

173. Ceballos NA. Tobacco use, alcohol dependence, and cognitive performance. *The Journal of general psychology*. 2006;133(4):375-88.
174. Lowinson JH. *Substance abuse: A comprehensive textbook*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
175. Mersy DJ. Recognition of alcohol and substance abuse-Problem-Oriented Diagnosis. *American family physician*. 2003;67:1529-34.
176. Salgado JV, Malloy-Diniz LF, Campos VR, Abrantes SSC, Fuentes D, Bechara A, et al. Neuropsychological assessment of impulsive behavior in abstinent alcohol-dependent subjects. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2009;31(1):4-9.
177. Aragues M, Jurado R, Quinto R, Rubio G. Laboratory paradigms of impulsivity and alcohol dependence: A review. *European Addiction Research*. 2011;17(2):64-71.
178. Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Iribarren MM, Jiménez-Arriero MA, et al. Varieties of impulsivity in males with alcohol dependence: the role of cluster-B personality disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2007;31(11):1826-32.
179. Lane SD, Cherek DR, Rhoades HM, Pietras CJ, Tcheremissine OV. Relationships among laboratory and psychometric measures of impulsivity: Implications in substance abuse and dependence. *Addictive Disorders & Their Treatment*. 2003;2(2):33-40.
180. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56:18-31.
181. Miller L. Predicting relapse and recovery in alcoholism and addiction: neuropsychology, personality, and cognitive style. *Journal of substance abuse treatment*. 1991;8(4):277-91.
182. Simons JS. Differential prediction of alcohol use and problems: the role of biopsychological and social-environmental variables. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2003;29(4):861-79.
183. Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Ávila C, Ferre F, et al. The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2008;32(9):1681-7.
184. Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin H-J, et al. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(2):429.

185. Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy DN, Caviness VS, et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biological psychiatry*. 2008;64(3):192-202.
186. Kim Y-T, Sohn H, Jeong J. Delayed transition from ambiguous to risky decision making in alcohol dependence during Iowa Gambling Task. *Psychiatry research*. 2011;190(2-3):297-303.
187. Davies SJ, Pandit SA, Feeney A, Stevenson BJ, Kerwin RW, Nutt DJ, et al. Is there cognitive impairment in clinically 'healthy' abstinent alcohol dependence? *Alcohol and alcoholism*. 2005;40(6):498-503.
188. Foisy ML, Kornreich C, Fobe A, D'hondt L, Pelc I, Hanak C, et al. Impaired emotional facial expression recognition in alcohol dependence: do these deficits persist with midterm abstinence? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2007;31(3):404-10.
189. Zorlu N, Demir DE, Polat S, Kuserli A, Gülseren Ş. Normal decision-making and executive functions in alcohol dependent individuals. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*. 2013;26(2).
190. Ersche K, Fletcher P, Lewis S, Clark L, Stocks-Gee G, London M, et al. Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine and opiate dependent individuals. *Psychopharmacology*. 2005;180(4):612-23.
191. Park SQ, Kahnt T, Beck A, Cohen MX, Dolan RJ, Wrase J, et al. Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(22):7749-53.
192. Deserno L, Beck A, Huys QJ, Lorenz RC, Buchert R, Buchholz HG, et al. Chronic alcohol intake abolishes the relationship between dopamine synthesis capacity and learning signals in the ventral striatum. *Eur J Neurosci*. 2015;41(4):477-86.
193. Brown MT, Tan KR, O'Connor EC, Nikonenko I, Muller D, Luscher C. Ventral tegmental area GABA projections pause accumbal cholinergic interneurons to enhance associative learning. *Nature*. 2012;492(7429):452-6.
194. Beylergil SB, Beck A, Deserno L, Lorenz RC, Rapp MA, Schlagenhaut F, et al. Dorsolateral prefrontal cortex contributes to the impaired behavioral adaptation in alcohol dependence. *Neuroimage Clin*. 2017;15:80-94.
195. Jokisch D, Roser P, Juckel G, Daum I, Bellebaum C. Impairments in learning by monetary rewards and alcohol-associated rewards in detoxified alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(7):1947-54.

196. Banca P, Harrison NA, Voon V. Compulsivity Across the Pathological Misuse of Drug and Non-Drug Rewards. *Front Behav Neurosci.* 2016;10:154.
197. Smith G, Anderson K. Adolescent risk for alcohol problems as acquired preparedness: A model and suggestions for intervention. *Adolescents, alcohol, and substance abuse: Reaching teens through brief interventions.* 2001:109-44.
198. Bijttebier P, Beck I, Claes L, Vandereycken W. Gray's Reinforcement Sensitivity Theory as a framework for research on personality–psychopathology associations. *Clinical psychology review.* 2009;29(5):421-30.
199. Wray TB, Simons JS, Dvorak RD. Alcohol-related infractions among college students: Associations with subsequent drinking as a function of sensitivity to punishment. *Psychology of addictive behaviors.* 2011;25(2):352.
200. Miller E, Wallis J. Executive function and higher-order cognition: definition and neural substrates. *Encyclopedia of neuroscience.* 2009;4(99-104).
201. Bühringer G, Wittchen HU, Gottlebe K, Kufeld C, Goschke T. Why people change? The role of cognitive-control processes in the onset and cessation of substance abuse disorders. *International Journal of Methods in Psychiatric Research.* 2008;17(S1):S4-S15.
202. Jonker NC, Ostafin BD, Glashouwer KA, van Hemel-Ruiter ME, de Jong PJ. Reward and punishment sensitivity and alcohol use: the moderating role of executive control. *Addict Behav.* 2014;39(5):945-8.
203. Atkinson J. Commonalities in the Association of Behavioral Activation and Behavioral Inhibition with Problem Gambling and Alcohol Use in Young Adult College Students. *J Gambl Stud.* 2018.
204. Wardell JD, Read JP, Colder CR, Merrill JE. Positive alcohol expectancies mediate the influence of the behavioral activation system on alcohol use: a prospective path analysis. *Addict Behav.* 2012;37(4):435-43.
205. O'Connor RM, Colder CR. Influence of Alcohol Use Experience and Motivational Drive on College Students' Alcohol-Related Cognition. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2009;33(8):1430-9.
206. Voigt DC, Dillard JP, Braddock KH, Anderson JW, Sopory P, Stephenson MT. Carver and White's (1994) BIS/BAS scales and their relationship to risky health behaviours. *Personality and Individual Differences.* 2009;47(2):89-93.
207. Schwartz CB, Henderson HA, Inge AP, Zahka NE, Coman DC, Kojkowski NM, et al. Temperament as a predictor of symptomatology and adaptive functioning in adolescents

- with high-functioning autism. Journal of autism and developmental disorders. 2009;39(6):842-55.
208. Kasch KL, Rottenberg J, Arnow BA, Gotlib IH. Behavioral activation and inhibition systems and the severity and course of depression. Journal of abnormal psychology. 2002;111(4):589.
209. Scholten MR, van Honk J, Aleman A, Kahn RS. Behavioral inhibition system (BIS), behavioral activation system (BAS) and schizophrenia: relationship with psychopathology and physiology. Journal of Psychiatric Research. 2006;40(7):638-45.
210. Kaplan BA, Foster RN, Reed DD, Amlung M, Murphy JG, MacKillop J. Understanding alcohol motivation using the alcohol purchase task: A methodological systematic review. Drug and alcohol dependence. 2018.
211. Petry NM. Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. Psychopharmacology (Berl). 2001;154(3):243-50.
212. Mitchell JM, Fields HL, D'Esposito M, Boettiger CA. Impulsive responding in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res. 2005;29(12):2158-69.
213. Koob GF. Antireward, compulsivity, and addiction: seminal contributions of Dr. Athina Markou to motivational dysregulation in addiction. Psychopharmacology. 2017;234(9-10):1315-32.

10. EKLER

Ek-1: Sosyodemografik Veri Formu

İsim:

Tarih:

GRUP:

ALKOL

KONTROL

Yaş:

Eğitim Yılı:

Kilo:

Boy:

Psikiyatrik bozukluk (psikotik bozukluk VEYA bipolar bozukluk olmayacak—Aktif psikopatoloji olmayacak)

Görme bozukluğu :

Bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsü:

Ciddi ek tıbbi hastalık:

Ailede alkol-madde bağımlılığı öyküsü:

Alkole Başladığı Yaş:

Düzenli kullanımın başladığı yaş:

En son alkol kullanımı ne zaman (en az 2 hafta olmalı):

Ek psikotrop kullanımı (en son 3 gün önce olmalı):

Sigara: VAR YOK

Günlük sigara kullanımı:

Sigaraya başlama yaşı:

Ek madde kullanımı (En son 1 yıl önce olmalı):

Ek-2: Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11. Versiyon

BARRAT DÜRTÜSELLİK ÖLÇEĞİ

Açıklamalar: İnsanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir.

Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki, size en uygun daire içine X koyunuz.

Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

	Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/Her zaman
1. İşlerimi dikkatle planlarım				
2. Düşünmeden iş yaparım				
3. Hızla karar veririm				
4. Hiçbir şeyi dert etmem				
5. Dikkat etmem				
6. Uçuşan düşüncelerim var				
7. Seyehatlerimi çok önceden planlarım				
8. Kendimi kontrol edebilirim				
9. Kolayca konsantre olurum				
10. Düzenli para biriktiririm				
11. Derslerde veya oyunlarda yerimde duramam				
12. Dikkatli düşünen birisiyim				
13. İş güvenliğine dikkat ederim				
14. Düşünmeden bir şeyler söylerim				
15. Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim				
16. Sık sık iş değiştiririm				
17. Düşünmeden hareket ederim				
18. Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım				

19. Aklıma estiği gibi hareket ederim				
20. Düşünerek hareket ederim				
21. Sıklıkla evimi değiştiririm				
22. Düşünmeden alışveriş yaparım				
23. Aynı anda sadece tek bir şey düşünebilirim				
24. Hobilerimi değiştiririm				
25. Kazandığımdan daha fazla harcarım				
26. Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgisiz düşünceler oluşur				
27. Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim				
28. Derslerde veya sinemada rahat oturamam				
29. Yap-boz/puzzle çözmeyi severim				
30. Geleceğini düşünen birisiyim				

Ek-3: Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği

Bu testteki her madde, insanların kendilerinden bahsederken kullandıkları bazı ifadeleri tanımlamaktadır. Lütfen her maddeyi okuyunuz ve size ne kadar uygun olup olmadığına karar veriniz. Her madde için, 4 seçenekten (Tamamen katılıyorum, Biraz katılıyorum, Biraz katılmıyorum, Hiç katılmıyorum) sizi en iyi tarif eden seçeneği işaretleyiniz. Lütfen hiçbir maddeyi boş bırakmayınız ve her madde için sadece bir seçenek işaretleyiniz. Cevaplarınızın tutarlı olup olmayacağından endişe duymadan her maddeyi tek bir maddeymiş gibi cevaplayınız. Lütfen olabildiğince dürüst olunuz ve samimi cevaplar veriniz.

1- Bir insanın ailesi, hayatındaki en önemli şeydir.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

2- Başıma kötü bir şey gelmek üzere olsa bile, nadiren korkarım veya sinirlenirim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

3- İstedğim şeyleri elde etmek için, her yolu denerim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

4- Bir şeyi yapmakta iyiysem, onu devam ettirmeyi severim.

- 1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 5- **Eğlenceli olacağını düşündüğüm yeni şeyleri denemeye her zaman istek duyarım.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 6- **Nasıl giyindiğim benim için önemlidir.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 7- **İstedğim şeyi elde ettiğimde, heyecanlı ve enerji dolu olurum.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 8- **Eleştirilme veya azarlanma beni oldukça incitir.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 9- **Bir şeyi istediğimde, genellikle onu elde etmek için elimden ne geliyorsa yaparım.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 10- **Çoğu zaman bir şeyleri başka bir sebep olmaksızın, sırf eğlenceli olabilecek diye yapmak isterim.** 1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 11- **Saç kestirmek gibi şeylere zaman bulmak benim için zordur.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 12- **İstedğim şeyi elde etmek için bir ihtimal görürsem, hemen harekete geçerim.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 13- **Birisinin bana kızgın olduğunu bildiğimde veya düşündüğümde, oldukça endişelenirim veya üzülürüm.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 14- **İstedğim bir şey için bir fırsat yakaladığımda hemen heyecanlanırım.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 15- **Çoğu zaman düşünmeden o an aklıma eseni yaparım.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 16- **Eğer hoş olmayan bir şeyin olacağını düşünürsem, genellikle oldukça “gerilirim”.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 17- **Çoğu zaman insanların neden öyle davrandıklarını merak ederim.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 18- **Başıma iyi şeylerin gelmesi, beni çok olumlu etkiler.**
1= Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum
- 19- **Önemli bir şeyi kötü yaptığımı düşündüğümde endişelenirim.**

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

20- Heyecan ve yeni duygular yaşamayı çok isterim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

21- Bir şeyi elde etmeye çalıştığım zaman “kural tanımam”.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

22- Arkadaşlarıma kıyasla çok az korkum vardır.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

23- Bir yarışmayı kazanmak beni heyecanlandırır.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

24- Hata yapmaktan endişelenirim.

1=Tamamen katılıyorum 2= Biraz katılıyorum 3= Biraz katılmıyorum 4= Hiç katılmıyorum

1. Faktör / Davranışsal İnhibisyon= 2, 8, 13, 16, 19, 22, 24 2. Faktör / Ödüle Duyarlılık= 4, 7, 14, 18, 23 3. Faktör / Eğlence Arayışı= 5, 10, 15, 20 4. Faktör / Dürtü= 3, 9, 12, 21 Doldurma maddeleri= 1, 6, 11, 17 * 2. ve 22. maddeler dışındaki tüm maddeler ters çevrilerek hesaplanır.

Ek-4: Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)

PUAN	SORULAR	EVET	HAYIR
	0. Şimdi veya biraz sonra bir kadeh atmak hoşunuza gider mi ?	_____	_____
(2)	1. Kendinizi normal bir içici olarak hissediyor musunuz ? (Normal kavramı ile diğer insanlar kadar veya onlardan daha az içme veya hiç içki içmeme kastedilmektedir.) (*)	_____	_____
(2)	2. Akşam içki içtikten sonra sabah uyandığınızda akşamın bir bölümünü hatırlayamadığınız oldu mu ?	_____	_____
(1)	3. İçki içmeniz konusunda eşinizin, anne-babanızın veya yakınlarınızın endişe ettikleri veya yakındıkları oldu mu ?	_____	_____
(2)	4. Bir kaç kadeh attıktan sonra mücadele etmeden içki içmeyi durdurabiliyor musunuz ? (*)	_____	_____
(1)	5. İçki içtiğiniz için hiç suçluluk duyduunuz mu ?	_____	_____
(2)	6. Arkadaşlarınız ve yakınlarınız sizin normal bir içici olduğunuzu düşünüyorlar mı ? (*)	_____	_____
(2)	7. İsteddiğinizde içki içmeyi durdurabiliyor musunuz ? (*)	_____	_____
(5)	8. Adsız Alkoliklerin (AA) bir toplantısına hiç katıldınız mı ?	_____	_____
(1)	9. İçtiğinizde hiç kavga ettiğiniz oldu mu ?	_____	_____
(2)	10. İçki içmeniz sizinle; eşiniz, anne-babanız veya yakınlarınız arasında sorun oluşturdu mu ?	_____	_____
(2)	11. Eşiniz veya yakınlarınız içmeniz konusunda başkalarından yardım istediler mi ?	_____	_____
(2)	12. İçtiğiniz için arkadaşlarınızı kaybettiğiniz oldu mu ?	_____	_____
(2)	13. İçtiğiniz için işte veya okulda sorunlarla karşılaştığınız oldu mu ?	_____	_____
(2)	14. İçtiğiniz için işinizi kaybettiğiniz oldu mu ?	_____	_____
(2)	15. İçtiğiniz için arka arkaya bir kaç gün sorumluluklarınızı, ailenizi veya işinizi ihmal ettiğiniz oldu mu ?	_____	_____

Ek-5: Aşerme Tipoloji Ölçeği (ATO)

Aşağıdaki soru formu alkol kullanım sorunu olan insanların alkollü içeceklerle ilişkileri hakkında eğilimleri, düşünceleri ve duygularını tanımlamak için sıklıkla kullandıkları ifadeleri içermektedir.

Aşağıdaki her bir soru için sadece şu anda nasıl hissettiğinizi değil genellikle nasıl hissettiğinizi en iyi tanımlayan numarayı daire içine alınız (Her soru için tek bir numarayı daire içine alın).

1	2	3	4	5
kesinlikle yanlış	kısmen yanlış	ne doğru ne de yanlış	kısmen doğru	kesinlikle doğru

Her soruyu dikkatlice okuyun, fakat kısa sürede karar verin.

Lütfen, cevaptan tamamen emin olmasanız bile her bir soruyu cevaplayın.

Bu testte doğru ya da yanlış cevap yoktur – sadece duygularınızı tanımlamaya çalışın.



1	Hoşlandığım için içiyorum	1	2	3	4	5
2	Kafayı bulmak ve kontrolü kaybetmek için içiyorum	1	2	3	4	5
3	Bazen belirli fiziksel belirtileri geçirmek için içiyorum	1	2	3	4	5
4	Gerginlik ve stresin geçmesi için içiyorum	1	2	3	4	5
5	Devamlı alkol hakkında düşünüyorum	1	2	3	4	5
6	Sadece içerken alkol hakkında düşünmeyi bırakıyorum	1	2	3	4	5
7	Bazen yeni duygular ve hisler yaşamak için içiyorum	1	2	3	4	5
8	Hayatın çok erken döneminde içmeye başladım	1	2	3	4	5
9	Hoşlandığım için değil ihtiyacım olduğu için içiyorum	1	2	3	4	5
10	Bazen diğer insanlar arasında daha güvenli hissetmek için içiyorum	1	2	3	4	5
11	İçemezsem gergin oluyorum	1	2	3	4	5
12	Alkol “düşüncesi” nedeniyle başka önemli şeyleri kaçıyorum	1	2	3	4	5
13	Bazen alkolle birlikte başka maddeler alıyorum	1	2	3	4	5
14	Üzgün olduğumda içiyorum	1	2	3	4	5
15	Alkolü genellikle sakinleştirici ya da uyku verici olarak kullanıyorum	1	2	3	4	5
16	İçme düşüncesini neredeyse hiç uzaklaştırıyorum	1	2	3	4	5
17	Bazen aklımı içmekten alamıyorum	1	2	3	4	5
18	İçtiğimde kendimi sakinleştiriyorum	1	2	3	4	5
19	Çok içtiğimde bazen saldırgan ve/veya irritabl olurum	1	2	3	4	5
20	Bütün gücümle içme düşüncesiyle mücadele ediyorum ama irademden daha güçlü	1	2	3	4	5

Ek-6: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

1.ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

Araştırmanın Adı: Alkol kullanım bozukluğu hastalarında dürtüsellik, motivasyon ve ödül öğrenmenin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması.

Araştırmanın İçeriği: Araştırmamızın içeriği; alkol kullanım bozukluğunda dürtüsellik ve alkol kullanım bozukluğunda bozulduğu düşünülen beyin davranış sistemlerinden ödül sistemidir.

Araştırmanın Amacı: Araştırmamızda alkol kullanım bozukluğunun olası nedenlerinden olan ödül sistemindeki bozuklukları ve dürtüsellığı; psikiyatrik görüşmeler, ölçekler ve davranışsal testlerle değerlendirmek hedeflenmiştir.

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 6 ay

Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 30 hasta-30 kontrol

Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi: Gönüllülere görüşmeci tarafından Kişinin alkol kullanım sorunlarıyla karşı karşıya kalıp kalmadığını, varsa düzeyini belirlemek için Michigan alkolizm tarama testi ,aşırma tipoloji ölçeği , depresif duygudurumun değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), dürtüsellığı değerlendirebilmek için Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ-11) ve Davranışsal İnhibisyon/Aktivasyon (DİS/DAS) testleri doldurulacaktır. Bununla birlikte gönüllüler bilgisayar ortamında kendilerinin uygulayacakları 2 adet davranışsal testi (Olasılıklı Ters Öğrenme Testi- Probabilistic Reversal Learning (PRLT), Ödül için Çaba Harcama Testi-Effort Expenditure for Reward Task (EEfRT) tamamlayacaklardır. Ayrıca sosyodemografik form aracılığıyla araştırmaya alınan bireylerin cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, mesleği, medeni durumu, fiziksel hastalık varlığı, sigara kullanımı, kullandığı ilaçlar, psikiyatrik hastalığı olup olmadığı, alkol kullanımına ve düzenli kullanıma başladığı yaşı , ailede psikiyatrik ve fiziksel hastalık varlığı, ailede alkol kullanım bozukluğu varlığına ilişkin sorulardan oluşturuldu. Görüşme tek oturumda tamamlanacaktır.

2.ARAŞTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR(LAR):

Bu araştırmada sizin için beklenen yarar(lar).

Araştırmaya katılmanız sonucu ruhsal açıdan bir taramadan geçeceksiniz. Herhangi bir ruhsal hastalık tespit edilmesi durumunda tedaviniz için yönlendirilme yapılacaktır.

Bunun dışında yaygın görülen bir halk sağlığı sorunu olan alkol kullanım bozukluğunun nedenlerinin daha iyi anlaşılmasına ve daha etkin tedaviler geliştirilmesine yardımcı olmuş olacaksınız.

3.GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:

Çalışmaya bağlı istenmeyen hiçbir yan etki yoktur.

4.GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:

Şu anda bu çalışmanın hemen size bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın etkilerinin öğrenilmesi tedavide yeni yaklaşımlara ve ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

5.GEBELİK Çalışmamıza gebe hastalar alınmayacaktır.

6.ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŞİMLER YA DA TEDAVİLER KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME

Yukarıdaki araştırmada uygulanacak tetkik ve tedaviye yönelik girişimler dışında hastalığımla ilgili başka uygun yöntemlerin var olduğunu, ancak bu araştırmada uygulanmayacağını öğrendim. Eğer yukarıdaki çalışmaya katılmayı kabul etmezsem sözü edilen öteki tedavileri alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim.

7.ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI

Çalışma olgular ve gönüllüler için toplamda 1 saat sürecektir görüşme, ölçek ve davranışsal testlerin yapılması ile katılımcılar açısından sonlanacaktır. Bu süreçte karşılaşılan olası olumsuzluklar çalışma dışı kalmanıza neden olabilir.

8.ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

9.ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

10.ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Dr. Selin Düşmez

1.Telefon:0232 244 44 44 2541

2.Telefon:0232 244 44 44 2620

11.ZARARLARIN KARŞILANMASI:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / doktor tarafından yerine getirileceği, çalışma ilacı ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür tıbbi zarara karşı güvencede olduğum, masraflarımın araştırmacı tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

12.GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacı / doktora haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / doktor ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

13.GİZLİLİK:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

14.ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım.

Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Doktorun

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Ek-7: Etik Kurul Onayı

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Karar Formu

(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR)

Sayın Doç. Dr. Ahmet Levent METE

Karar No: 251
Tarih : 26.09.2018

KARAR

Alkol kullanım bozukluğu hastalarında dürtüsellik, motivasyon ve ödül öğrenmenin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması adlı araştırma başvuru dosyanız kurumumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Orhan GÖKALP

Başkan

(T. KATILMADI)
Doç. Dr. Serdar BAYATA
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Yasemin TOKEM
Üye

Prof. Dr. Belde Kanan DEMİR
Üye

Doç. Dr. Özgür TOSUN
Üye

(T. KATILMADI)
Doç. Dr. Aşlı BAYSAL
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY
Üye

(T. KATILMADI)
Dr. Mehmet ERTAN
Üye

Uzm. Dr. Doğu Barış KILIÇÇIOĞLU
Raportör Üye

KARŞI OY :

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ UNIVERSITY
Non-Interventional Clinical Studies
Institutionel Review Board

To : Ahmet Levent METE, MD
From : Assoc. Prof. Orhan GÖKALP, MD, Chair
Date : 26.09.2018
IRB # : 251

Study Title : The comparison of impulsivity, motivation and reward learning in alcohol use disorder patient with healthy controls.

At its board meeting **26.09.2018** your submission for the above referenced research study has received review and approval from İzmir Kâtip Celebi Non-Interventional Clinical Studies Institutional Review Board.

Assoc. Prof. Orhan GÖKALP


Chair

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR / TÜRKİYE
Tel: 0 232 245 04 38 - 0 232 244 44 44 / 1234
Fax: 0 232 245 04 38
E-posta: ikcetik2@gmail.com