

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

ALKOL BAĞIMLILARINDA VE KARDEŞLERİNDE
BEYAZ CEVHERİN VE GRİ MADDE HACMİNİN
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Necip ÇAPRAZ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN

İZMİR

OCAK 2016

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKIYATRİ KLİNİĞİ

ALKOL BAĞIMLILARINDA VE KARDEŞLERİNDE
BEYAZ CEVHERİN VE GRİ MADDE HACMİNİN
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Necip ÇAPRAZ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

PROJE KODU: 2015-TDU-TIPF-0012

İZMİR

OCAK 2016

I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince kendisinden eğitim aldığım için kendimi çok şanslı saydığım, bilgi ve deneyimlerinden hep yararlandığım, her daim araştırma isteğimi canlı tutan ve ihtiyacım olduğunda yardımını hiç esirgemeyen değerli hocam, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Lütfullah Beşiroğlu'na,

Psikiyatriyle ilgili ve daha birçok konuda kendisinden çok şey öğrendiğim hocam, idari sorumlumuz Doç. Dr. Levent Mete'ye,

Asistanlığım süresince bilgisini ve deneyimlerini benimle her zaman paylaşmaya hazır olmuş tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Aybala Sarıççek Aydoğan'a, tez sürecindeki yardımları ve eğitimime olan katkıları nedeniyle Uzm. Dr. Nabi Zorlu'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum bilgi, birikim ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Leyla Gülseren'e, Doç. Dr. Şeref Gülseren'e, Doç. Dr. Almıla Erol'a, Doç. Dr. Mustafa Güleç'e, Doç. Dr. Demet Gülpek'e, Doç. Dr. Elif Oral'a, Uzm. Dr. Serhan Işıklı'ya,

Araştırma yapmam için beni kurumlarına kabul eden ve beyin görüntüleme öğrenmemi sağlayan Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg'e, Dr. Heike Tost'a ve Psk. Dr. Ceren Akdeniz'e,

Tezimin verilerinin toplanması ve hazırlanması sürecinde çok değerli yardımlarını aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Esra Öztekin'e ve Dr. Çiğdem Çolak Kalaycı'ya, teknik desteği için İlker Kalaycı'ya, çalışmanın görüntüleme aşamasındaki sabırlı katkılarından dolayı teknisyen arkadaşlarımız Sn. Özlem Durgut, Sn. Nagihan Eyigün, Sn. Tuğçe Honca ve Sn. Begüm Keskin'e,

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

Bana yaşama sevinci ve ilham veren, dürüstlüğü ve çalışkanlığı bana öğreten ve aşılayan, eşsiz desteklerini hep arkamda hissettiğim sevgili anneme ve babama, hep en yakınım olan ve uzakta olmasını hiç istemeyeceğim biricik kardeşim Zeynep'e, yaşamımı paylaştığım ve hayatımda sarsılmaz yerleri olan dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi etmeyi bir borç bilirim.

I. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ	i
I. İÇİNDEKİLER	ii
II. SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ.....	iv
III. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
IV. TABLOLAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Alkol Bağımlılığı	2
2.1.1. Alkol Bağımlılığı Tarihçesi.....	2
2.1.2. Alkolün Metabolizması, Farmakolojisi ve Fizyolojik Etkileri.....	2
2.1.3. Alkol Bağımlılığında Tanı	4
2.1.1. Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri	7
2.1.2. Alkol Bağımlılığı Epidemiyolojisi ve Eştanılar	8
2.1.3. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisi.....	11
2.1.4. Alkol Bağımlılığında Gidiş.....	16
2.1.5. Alkol Bağımlılığında Tedavi.....	16
2.1.6. Alkol Bağımlılığının Beyin Morfolojisine Etkileri.....	19
2.2. Alkol Bağımlılığına Yaklaşımda Endofenotipler.....	23
2.2.1. Endenotip Tanımı.....	23
2.2.2. Endofenotiplerin Temel Özellikleri	24
2.2.3. Alkol Bağımlılığında Endofenotip Adayları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Örnekleme	39
3.1.1. Çalışmaya Katılım Ölçütleri	39
3.2. Gereçler.....	40
3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu	40
3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	41
3.2.3. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği	41
3.2.4. Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)	41
3.2.5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	42
3.3. Beyin Görüntüleme	42
3.3.1. Voksel Bazlı Görüntüleme.....	42

3.3.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme	43
3.4. Psikometrik ve Sosyodemografik Değişkenler İçin İstatistiksel Analizler	44
4. BULGULAR.....	46
4.1. Çalışma Örnekleminin Sosyodemografik ve Psikometrik Değişkenleri	46
4.2. Beyin toplam hacimlerinin karşılaştırılması	47
4.3. Voxel Bazlı Görüntüleme Analizleri.....	51
4.4. Difüzyon Tensör Görüntüleme Analizleri	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
7. ÖZET	65
8. SUMMARY	66
9. KAYNAKLAR	67
10. EKLER.....	86

II. SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ

fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
BOLD	: Blood Oxygen Level-Dependent
OFK	: Orbitofrontal Korteks
MNI	: Montreal Neurological Institute
MATT	: Michigan Alkolizm Tarama Testi
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği
EEG	: Elektroensefalografi
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
AÖP	: Aile Öyküsü Pozitif
AÖN	: Aile Öyküsü Negatif
DMN	: Default Mode Network
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
OR	: Odds Ratio
ROI	: Region of Interest
GABA	: γ -Amino Bütirik Asit
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
DSM	: Mental Hastalıkların Dizimsel ve Sayımsal El Kitabı
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme

III. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Alkol bağımlılığında hastalıkla ilgili beyin bۆlgelerinin ve işlev bozukluklarının Şematik gۆsterimi	38
Şekil 2 Toplam gri madde hacimlerinin ۆ grup için karşılaştırılması.....	50
Şekil 3 Alkol bağımlılığlarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması.....	51
Şekil 4 Alkol bağımlılığlarıyla etkilenmemiş kardeşlerin karşılaştırılması.....	52
Şekil 5 Etkilenmemiş kardeşlerle sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması.....	53
Şekil 6 Superior Longitudinal Fasikۆl.....	54

IV. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 DSM-5'e göre alkol kullanım bozukluğunun tanı kriterleri	6
Tablo 2 ICD-10'a göre alkol bağımlılığının tanı kriterleri.....	8
Tablo 3 DSM-5 tanı ölçütlerine göre Alkol Kullanım Bozukluklarının 12 aylık ve yaşamboyu yaygınlığı	9
Tablo 4 Alkol bağımlılığında akrabalarla yapılmış volumetrik beyin görüntüleme çalışmalarının özeti	32
Tablo 5 Alkol bağımlılığında beyaz cevher bütünlüğüyle ilgili yapılmış akraba çalışmalarının özeti	34
Tablo 6 Katılımcıların Sosyodemografik ve Psikometrik Değişkenleri.....	48
Tablo 7 Grupların total beyaz cevher, gri cevher ve intrakranial hacim ortalamaları.....	49
Tablo 8 İkili grup karşılaştırmalarında saptanan gri cevher hacim farklılıklarının özeti.....	54

1. GİRİŞ

Alkol bağımlılığı kalıtsal ve genetik nedenlerin önemli rol oynadığı çok etkenli bir hastalıktır. Alkol bağımlılığının etyolojisinde her iki cinste de alkol bağımlılığı varyansının % 50-60'ını kalıtılabilirlik açıklamaktadır. Alkol bağımlısı babaların erkek çocuklarında alkol bağımlılığı riski normal nüfusa göre 4-5 kat daha fazladır. Ayrıca kalıtılabilirliği ve hastalık riskini araştıran çalışmalarda, alkol bağımlılarının çocuklarında aile öyküsü negatif kontrollere göre amigdala, hipokampus, parahipokampal girus gri madde hacimlerinde azalma, total intrakranial hacimde azalma ve beyaz cevher bütünlüğünde bozulma gibi birtakım yapısal değişiklikler saptanmıştır. Bu bulgular alkol bağımlılarının etkilenmemiş birinci derece akrabalarında bir takım yapısal değişiklikler olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada, alkol bağımlılığına yakınlıkla ilişkili olabilecek yapısal beyin değişikliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu amaçla, alkol bağımlısı bireyler, onlarla benzer genetik yapıya sahip, benzer sosyoekonomik ortamlarda yetişmiş, alkol bağımlılığı açısından yüksek riskli kabul edilen ancak hastalıktan etkilenmemiş kardeşleri ile ailelerinde ve kendilerinde psikiyatrik hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol grubundan elde edilen manyetik rezonans görüntüleme verileri, beyaz cevher bütünlüğü ve gri madde hacmi açısından karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Hipotezlerimiz (1) alkol bağımlılığı fenotipi ile ilişkili yapısal değişiklikler yalnızca alkol bağımlılarında, sağlıklı kontrollere göre gri madde hacminde ve beyaz cevher bütünlüğünde saptanan değişikliklerdir (2) alkol bağımlılığına ailesel yakınlık ile ilişkili yapısal değişiklikler, hem alkol bağımlılarında hem de etkilenmemiş kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre gri madde hacminde ve beyaz cevher bütünlüğünde ortak beyin bölgelerinde saptanan yapısal değişikliklerdir.

Bu hipotezlerin test edilmesi amacıyla gri cevherin değerlendirilmesi için voksel bazlı morfometri, beyaz cevherin değerlendirilmesi için de difüzyon tensör görüntüleme yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkol Bağımlılığı

2.1.1. Alkol Bağımlılığı Tarihçesi

Fermente tahıllar, meyve suyu ve bal binlerce yıldır etil alkol üretimi için kullanılmaktadır ve alkol belki de insanlığın en eski zevk verici maddesi olarak toplumlar tarafından tüketilmektedir. Örneğin arpadan bira üretiminin tarihi milattan önce 4000’li yıllara kadar gitmektedir. Bacchus Eski Roma’da, Dionisos ise Eski Yunan’da şarap tanrıları olarak bilinirler ki o dönemde şarabın da kutsal sayılmasına ve yaygın olarak tüketilmesi bununla açıklanabilir. Teknik olanakların gelişmesiyle hem damıtma teknikleri gelişmiş hem de alkollü içeceklerin çeşitleri artmıştır. Hala toplumdan topluma değişkenlik göstermekle birlikte, alkol yaygın olarak tüm dünyada tüketilmektedir (1).

Alkolün aşırı kullanımı ilk kez 1790 yılında Dr. Benjamin Rush tarafından bir hastalık olarak tanımlanmıştır. İsviçreli bir hekim olan Magnus Huss alkolizm terimini ilk kez 1849 yılında kullanmıştır ve alkolizm Jelinek tarafından 20. Yüzyılın başlarında bir hastalık olarak tanımlanmıştır (2, 3).

Günümüzde alkolizm Dünya Sağlık Örgütü tarafından alkol bağımlılığı adıyla tanımlanırken, Amerikan Psikiyatri Birliği hastalığı “Alkol Kullanım Bozukluğu” olarak tanımlamaktadır (4, 5).

2.1.2. Alkolün Metabolizması, Farmakolojisi ve Fizyolojik 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 (6).

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 (7).

Alkol karaciğerde temel olarak üç enzim sistemiyle metabolize edilir. Bunlar a. Sitozolik bir enzim olan Alkol Dehidrogenaz yolağı, b. Endoplazmik retikulum sisteminde bulunan mikrozomal enzimler ve c. Katalaz enzim sistemleridir (8):

Alkol dehidrogenaz yolağı: Alkol metabolizmasında en etkili yolaktır. Bu yolaktaki 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 (9).

Mikrozomal Enzim Yolağı: Bu yolak akut olarak fazla miktarda alkol alımında alkolün metabolizmasıyla çok ilişkili değildir. Sitokromal enzimler de denilen (Sitokrom P450 enzimleri) 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 (10).

Katalaz enzim yolağı: Bu yolağın alkol metabolizması üzerinde kayda değer bir etkisi olduğu düşünülmemektedir. Hiç katalaz enzimine sahip olmayan bireylerde bile etanole bağlı beklenmeyen etkiler görülmemektedir (8).

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 (11). Bununla birlikte alkolün glisin, 5-HT₃, nikotinik asetilkolin reseptörleri, L-tipi kalsiyum kanalları ve G-proteini aracılı potasyum kanalları üzerine de farmakolojik etkileri olduğu düşünülmektedir (12).

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 ödöl 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 stimölün etki azalmış olur. Kronik alkol kullanımında sürekli baskılanarak aşırı duyarlanmış NMDA reseptörleri, alkolün bırakılmasıyla ortamdaki glutamatla buluşur ve bu da alkol bırakılması sonrası görölen uyarılmışlık belirtilerinden sorumludur (13).

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 (14).

Alkol az miktarda alındığında başta öfori, periferik vazodilatasyona bağı 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 yağlanması altında yatan mekanizma budur. Alkolün uzun süren toksik etkisi karaciğerde hepatit ve fibrozis ile sonuçlanan patolojik bir sürece neden 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 iliğı depresyonu, makrositer anemiler gibi sağık problemleri ve sosyal, ekonomik ve yasal problemlere neden olur (15).

2.1.3. Alkol Bağımlılığında Tanı

Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-II (DSM) de alkol kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları ve psikotik olmayan diğler bozukluklar

başlığı altında “alkolizm” tanımıyla dört grupta incelenmiştir. Bunlar dönemler halinde aşırı içme, aşırı alkol içme alışkanlığı, alkol müptelalığı, tanımlanmamış alkol kullanımıdır (16). 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 (17). 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 (18).

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 (19).

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 davranışı, beyinde madde kullanım bozukluklarındakine 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 (5). Alkol Kullanım Bozukluğu’nun DSM-5’e göre tanı ölçütleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması

olan Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Sürümüne göre (ICD-10) alkol bağımlılığının tanı kriterleri Tablo 2’de gösterilmiştir (4).

Tablo 1 DSM-5’e göre alkol kullanım bozukluğunun tanı kriterleri (5)

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 kullanımını 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.

2.1.1. Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri

Alkol bağımlılığında alt tipler belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda alkol bağımlılığı klinik görünümüne göre Tip 1 ve Tip 2 şeklinde sınıflandırılmıştır. Tip 1 alkol bağımlılığında kişilerin alkole başlama yaşları daha geçtir (>25 yaş). Bu kişilerin ailesinde alkol bağımlılığı öyküsü genellikle negatiftir. Bu kişilerde hastalık daha hafif seyrederek dolayısıyla alkolle ilişkili sağlık problemleri daha seyrek ve eşlik eden psikopatoloji daha azdır. Tip 1 alkol bağımlısı bireylerde kendiliğinden alkol arama davranışına daha seyrek rastlanır ve bu bireyler alkol kullandıkları için suçluluk ve utanç duyarlar. Bu tip daha sık (%75) görülen tiptir. Tip 2 alkol bağımlılığında ise alkole başlama yaşı daha erken (< 25 yaş), alkol bağımlılığı için aile öyküsü pozitif, alkol bağımlılığının şiddeti daha ağır ve alkolle ilişkili sağlık problemleri daha fazladır. Bu tip bağımlılık örüntüsünde bireyler alkol kullanımıyla ilgili suçluluk ve utanç duymazlar (20). Cloninger'in bu sınıflamasına göre yapılan araştırmalarda, Tip 1 alkol bağımlılarının pasif, bağımlı ve kaygılı kişilik özellikleri taşıdıkları ve içe dönük kişiler oldukları saptanmış ve bu kişilerin tedaviye daha iyi yanıt verdikleri bildirilmiştir. Bunun yanında Tip 2 alkol bağımlılarının antisosyal kişilik özellikleri taşıdıkları ve dürtüsellik skorlarının yüksek olduğu görülmüştür. Bu tipte Tip 1'in aksine tedavi yanıtı daha kötüdür (21).

Tip 1 ve Tip 2 alkol bağımlılığını gerek başlama yaşı, gerek gidişi gerekse de kişilik özellikleri ve risk faktörleri açısından sırasıyla Tip A ve Tip B olarak tanımlayan araştırmalar da bulunmaktadır (22).

Tablo 2 ICD-10'a göre alkol bağımlılığının tanı kriterleri (4)

<p>F10.2 Alkol Bağımlılık Sendromu:</p> <p>Aşağıdakilerden 3 ya da daha fazlası son bir yıl içerisinde bulunuyorsa, kesin bağımlılık tanısı konabilir:</p> <p>a. Maddeyi almak için güçlü bir istek veya zorlantı</p> <p>b. Madde alma davranışını denetlemede güçlük (başlangıç, bırakma ve kullanım dozu bakımlarından)</p> <p>c. Madde kullanımını azaltıldığında ya da bırakıldığında fizyolojik bırakma sendromu; Maddenin tipik bırakma sendromu, ya da bırakma belirtilerini giderebilmek için aynı ya da benzer maddeyi kullanma</p> <p>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).</p> <p>e. Maddeyi elde etmek, kullanmak, etkilerinden kurtulmak için harcanan zamanın diğer ilgi ve uğraşlara yer bırakmayacak şekilde giderek artması</p> <p>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.</p>

2.1.2. 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 (23), alkol küresel hastalık yüküyle ilişkili risk faktörleri arasında ise 3. sırada sayılmaktadır (24). Türkiye'de ise tüm ölümler içinde alkole atfedilebilir ölümlerin oranı %4,3, alkol kullanım bozukluğuna bağlı ölümlerin oranı ise %1,9 olarak bildirilmiştir (25).

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 (26). 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) alkol kötüye kullanımının 12 aylık yaygınlığı kadınlarda % 2,55, erkeklerde % 6,93 ve tüm nüfusta % 4,65 olarak bulunurken, alkol bağımlılığının 12 aylık yaygınlığı kadınlarda % 2,32, erkeklerde % 5,42 ve tüm nüfusta % 3,81 olarak hesaplanmıştır (27). Ulusal Alkol Kötüye Kullanımı ve İlişkili Durumların Epidemiyolojik Araştırması'nın III. versiyonunda (28) ise DSM-5 tanı ölçütlerine göre saptanan 12 aylık ve yaşam boyu yaygınlık oranları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3 DSM-5 tanı ölçütlerine göre Alkol Kullanım Bozukluklarının 12 aylık ve yaşamboyu yaygınlığı (Grant et al. (28)'dan uyarlanmıştır)

	<u>12 Aylık Yaygınlık (%)</u>				<u>Yaşamboyu Yaygınlık (%)</u>			
	<u>Tüm</u>	<u>Hafif</u>	<u>Orta</u>	<u>Ağır</u>	<u>Tüm</u>	<u>Hafif</u>	<u>Orta</u>	<u>Ağır</u>
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

Dünya Sağlık Örgütü 2014 raporlarına göre ülkemizde alkol bağımlılığı sıklığı tüm nüfusta % 0,8 (kadınlarda % 0,4, erkeklerde % 1,3) olarak bildirilmiştir (23). Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan Ulusal Ruh Sağlığı Profili araştırmasında ise (29) 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 (30).

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 (31).

En sık karşılaşılan eştanılar başka bir madde kullanım bozukluğu, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu ve kişilik bozukluklarıdır (14). Alkol bağımlılığında yaşam boyu bir majör depresif epizodun eşlik etme oranı % 30-40 iken, alkol bağımlısı hastaların % 80'i depresif belirtilerden yakınmaktadır (32). Yine alkol bağımlılarında herhangi bir anksiyete bozukluğu için tanı alma olasılığı % 30'un üzerinde tespit edilmiştir (33).

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 (34). Kişilik bozuklukları arasında OR değeri birin üzerinde saptananlar ise paranoid, histriyonik ve antisosyal kişilik bozukluğudur.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada alkol bağımlılığı nedeniyle yatarak tedavi gören hastalarda başka bir 1. eksen bozukluğa eştanı konma sıklığı % 50 olarak saptanmıştır (35). Başka bir çalışmada ise 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 (36).

2.1.3. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisi

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.

Biyokimyasal Nedenler

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” (37). 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 (38). Dopaminden başka serotonin, GABA, endojen opioidler, kortikotropin salıverici faktör ve norepinefrin gibi birçok molekül de bu sistemde işlev görür (39).

Etanolün ilk metaboliti olan asetaldehidin de etanolün motivasyonel etkilerinde ve mezolimbik dopaminerjik sistemin aktivasyonunda anahtar bir role sahip olduğunu göstermektedir (40). 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 (41).

Serotonin (5-HT) reseptörleri dopamin nöronlarıyla yakın ilişkilidir ve dopaminin salınmasında düzenleyici rol oynarlar. 5-HT_{1B} reseptörleri alkolün pekiştirici etkilerinden sorumludur ve alkolün gönüllü alımıyla ilişkilidir (42). Ratlarla yapılan çalışmalarda 5-HT_{1B} 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 (42). 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 (43).

Opioid sistem ve endojen opioidler de (endorfinler 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 (44).

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 etiolojisinde bir allostatik yüke işaret etmektedir (45). Kortizol dopaminerjik nöronların ateşlenmesini artırmaktadır ki bu da madde/alkol kötüye kullanımında ödül işlemlenmesinde önemlidir (46). Hipotalamo-pitüiter-adrenal bez aksındaki değişikliklerin ve artmış glukokortikoidlerin dopaminerjik ödül yollarında etkileşimde bulunarak alkolün pekiştirici etkilerin artırdığı ve alkole öznel yanıtı etkilediği düşünülmektedir (47).

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 eksituar girdilerde (glutamaterjik aktivite) bir artış oluşmasına yol açmaktadır (48). Sonuç olarak uzun dönemde azalmış GABAerjik aktivite ve artmış glutamaterjik aktivite ile tolerans ortaya

çıkmaktadır (49). Tolerans daha fazla içmeye, intoksikasyona neden olmakta ve bağımlılık geliştiği düşünülmektedir.

Kalıtısal ve Genetik Nedenler

Alkol bağımlılığında kalıtımın etkisi ile ilgili bilgilerimiz aile, ikiz ve evlat edinme araştırmalarından gelmektedir. Yapılan araştırmalara göre alkol bağımlılığında kalıtım hastalığın tüm varyansının % 40 – 60'ını açıklarken, çevresel etkenler varyansın % 40'ını açıklamaktadır (50-52).

Alkol bağımlılığı için yapılan aile çalışmalarında alkol bağımlılığı ve birlikte görüldüğü psikiyatrik durumlar açık olarak ailesel birikim göstermektedir (53). 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 (21). Pozitif aile öyküsünün alkol bağımlılığının en iyi öngördürücüsü olduğu ileri sürülmektedir (54).

İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde riskin çift yumurta ikizlerinden daha yüksek olması (55), evlat edinme çalışmalarında evlat edinilmiş çocukların alkol kullanım bozuklukları açısından biyolojik ebeveynlerine benzerlik göstermeleri alkol bağımlılığında genetiğin etkisinin kayda değer olduğunu göstermektedir (56, 57).

Alkol bağımlılığına genetiğin etkisi alkol bağımlılığındaki farklı mekanizmalar üzerinden olabilir. Bunlar arasında alkol metabolizmasını etkileyen genler, bilişsel işlevler ve nörofizyolojik süreçler sayılabilir (58). 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 (59, 60). 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 etiyolojiyi açıklamaktan uzaktır (61-64).

Bağlantı analizlerinde elde edilen veriler ışığında yapılan aday gen çalışmalarında ise alkol metabolizmasıyla ilişkili genler üzerine yoğunlaşmıştır (61). 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 (65). 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 (66). GABA_A reseptörü α_2 altünitesini kodlayan gen (GABRA2) ile erişkin alkol bağımlılığı arasında birçok çalışmada pozitif ilişki bulunmuştur (67) ve ayrıca bu gen ergenlikten erişkinliğe geçerken artmış sarhoşluk, ergenlikte artmış kural tanımazlık ve yenilik arayışıyla ilişkilidir (68, 69). Dopamin reseptörü tip 2 (DRD2) 11. kromozom üzerinde yerleşmiştir ve alkol kullanımıyla ilişkili ödül ve pekiştirme süreçleriyle ilişkilidir (70). Bu genin polimorfizmini taşıyan bireylerin erişkinlikte alkol kullanım bozukluğu geliştirmeye yatkınlık taşıdıkları belirtilse de çelişkili sonuçlar da vardır (71). Son dönemde GABA_A reseptörü γ -1 altünitesini kodlayan genin (GABRG1) ve CYP2E1 polimorfizminin üzerinde de durulmaktadır (72, 73).

Genom boyunca yapılan ilişkilendirme çalışmalarında şüpheli bölgeler bulunsa da henüz anlamlı düzeye ulaşmış bir polimorfizmden söz edilememektedir. Heath *et al.*'ın yaptıkları araştırmada ise elde edilen bazı tek gen polimorfizimleri ile içme şiddeti, sarhoş olma sıklığı ve herhangi bir alkol kullanma dönemi sıklığı arasında anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (74).

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 (75).

Çevresel Nedenler

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 (52).

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 (76, 77).

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 (78, 79). Alkol bağımlılığı açısından pozitif aile öyküsü ve alkolle ilişkili deneyimler de risk faktörü olarak kabul edilmektedir (80). Yine ailesel çevrenin ergenlikte alkol kullanım bozukluğu geliştirmek için önemli bir çevresel etken olduğu düşünülmektedir. Ergenlik ve genç erişkinlik döneminde çevresel etkenler daha önemliken, erişkinlikte ise daha çok genetik faktörler hastalığın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (81).

Davranışsal ve Gelişimsel Nedenler

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 (82). 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 (83, 84). Davranışçı ve öğrenme modelleri işlevsel olmayan ödül işlemlenin, azalmış pekiştirme öğrenmenin,

alkolle ilişkili uyaranlara artmış alkol arama ve tüketme dürtüsünü etkilediğini öne sürmektedir (85).

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 (86, 87). Bu kişilik özelliklerinin ve davranış örüntülerinin gen-çevre etkileşimiyle düzenlendiği düşünülmektedir.

2.1.4. Alkol Bağımlılığında 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 (88).

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 (89). 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 (90, 91).

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 (92). 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 (88).

2.1.5. Alkol Bağımlılığında Tedavi

Alkol bağımlılığında çeşitli tedavi seçenekleri olmasına rağmen, tedavi arayışı oranları maalesef yüksek değildir. Alkol bağımlısı bireylerin yalnızca %15'i düzenli olarak tedavi almaktadır (93). Alkol bağımlılığının özgül tedavisi,

farmakoterapiler ve psikososyal tedaviler olarak iki ana başlıkta ele alınabilir. Daha önce yapılan tedavi araştırmalarında DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre alkol bağımlısı olarak ele alınan gruplar, DSM-5'e göre orta veya ağır alkol kullanım bozukluğu sınıfına giriyor olabilir (bkz. Tablo 1). Tedavi seçenekleri gözden geçirilirken, orta-ağır alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde mevcut ciddi alkol kullanımı ve zararlı sonuçlara yol açma riski varsa, hastanın alkolü bırakma veya azaltma yönünde motivasyonu yeterliyse öncelikle ilaç tedavileri planlanmalıdır. Hafif alkol kullanım bozukluğu olanlarda ise, bireysel düzeyde kar-zarar hesabı yaparak hastayla birlikte karar vermek en doğru ve gerçekçi seçenek olacaktır (94). Alkol bağımlılığında ilk ve asıl tedavi hedefi alkolün tamamen bırakılmasıdır. Ancak bunun sağlanamadığı durumlarda ağır içiciliği azaltmak, ayık kalınan gün sayısını artırmak da bir tedavi hedefi olarak belirlenebilir (95).

Farmakolojik tedaviler

Naltrekson: Naltrekson etkisini Mü opioid reseptörlerini bloke ederek gösterir. Alkol bağımlılığında endojen opioid sistemin pekiştirici etkileri bilinmektedir (44). Opioid reseptörlerinin bloke edilmesi alkolden alınan hazzı ve alkol içme davranışını azaltmaktadır. Naltrekson ayrıca hipotalamo-hipofiz-adrenal aksını da düzenleyerek alkol tüketimini azaltır (96). Meta-analizlere göre naltrekson ağır içicilik riskini plasebo grubunun % 83'üne kadar düşürmektedir (97). Amerika Birleşik Devletleri'nde naltreksonun depo formları da bulunmaktadır (98).

Akamprosot: Akamprosot etkisini metabotropik glutamat-5 reseptörleri üzerinden glutamatın nörotransmiyonunu düzenleyerek gösterdiği düşünölen bir ajandır (99). Birçok meta-analize göre, akamprosot plasebo grubuyla karşılaştırıldığında alkol bağımlılarında kaymayı anlamlı düzeyde önlemekte ve ayık kalma süresini ortalama % 11 artırmaktadır. Ayrıca ağır içicilik üzerine de anlamlı etkisi bulunmaktadır (100, 101).

Disölfiram: Disölfiram aldehid dehidrogenazı inhibe ederek asetaldehidin metabolize olmasını engeller. Disölfiramla birlikte alkol alınması kanda asetaldehid birikmesine ve terleme, başağrısı, dispne, hipotansiyon, flushing, sempatik aktivasyon, çarpıntı, bulantı, kusma ile karakterize "disölfiram reaksiyonu"nun ortaya çıkmasına neden olur. Rahatsız edici bu fizyolojik reaksiyonlar, bireylerde gözetim altında alınan bu ilaçla birlikte alkol alınmasından kaçınmaya neden olur.

Alkol almama motivasyonu üzerine bilinen etkisi yoktur. Araştırmalar bu ilaca uyumun düşük olduğunu, bu ilacın kayma oranlarına ve ayıklık süresine etkide plasebodan farklılık göstermediğini ortaya koymuştur (102, 103).

Alkol bağımlılığında ikinci tedavi seçeneği olarak kullanılabilir diğer ilaçlar arasında topiramet (101) ve gabapentin (104) sayılabilir. Psikiyatrik eştani olan durumlarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri alkol alımını azaltmada etkili olurken (105), erken başlangıçlı alkol bağımlılığında ondansetron bir seçenek olabilir (106).

Psikososyal tedaviler: Psikososyal tedaviler alkol tüketimini azaltmak ve ayıklığı artırmak için tek başına veya ilaç tedavisiyle birlikte kullanılabilir. Ayıklığı desteklemek veya alkol kullanımını azaltmak, akran destek gruplarına katılımı özendirmek, zevk verici aktiviteleri artırmak, aile, toplum ve mesleki olanaklara dahil etmek kısa dönemli hedefler arasında sayılırken, benlik saygısının artırılması, alkolle ilişkili sosyal problemlerin çözülmesi, bedensel sağlığın güçlendirilmesi ve ayıklığın uzatılması uzun dönemli hedefler arasında sayılmaktadır (107). Alkol bağımlılığında kullanılan kanıt dayalı psikososyal tedavi girişimleri aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

Motivasyonel Görüşme: Bu teknik hastanın değişim konusundaki ambivalansını ortaya çıkarması ve çözmesine dayalı bir tekniktir. Meta-analizlere göre motivasyonel görüşme, tedavi sırasında ve sonraki 12 ay boyunca alkol kullanımını azaltmada etkilidir (108).

Kısa Müdahaleler: Kısa müdahaleler bağımlı olmayan, riskli alkol kullanıcısı grupta etkilidir. Hastayı yakından izleme ve durumlara kısa müdahaleyi içerir (109).

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT): BDT hastaların davranış değişikliği konusunda yeni ve adaptif yollar bulmaları konusunda bilişsel ve davranışsal müdahalelerde bulunur. Meta-analizler BDT'nin plasebo grubuyla ve tedavisiz grupla karşılaştırıldığında orta etki düzeyi gösterdiğini ortaya koymuştur ancak bu psikoterapinin ilaç tedavilerine eklenmesinin etkinliği artırdığına dönük bir bulgu yoktur (110).

Akran Destek Grupları: Bunlar arasında en iyi bilineni “Adsız Alkolikler (AA)” grubudur. Alkol bağımlıların belli aralıklarla bir araya gelerek hem hastalık

sürecinde hem de tedavi sürecinde karşılaştıkları zorlukları paylaştıkları, birbirlerine önerilerde buldukları ve yardımlaştıkları bir destek programıdır (88). Ayrıntılı bilgi için “www.adsizalkolikler.com” internet sitesi incelenebilir.

2.1.6. Alkol Bağımlılığının Beyin Morfolojisine Etkileri

Alkol kullanımının beyin üzerindeki etkileri eskiden beri birçok farklı yöntemle çalışılmıştır. İlk zamanlar postmortem beyinlerin incelenmesiyle yapılan araştırmalar, teknik olanakların gelişmesiyle yerini bilgisayarlı beyin tomografisine ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerine bırakmıştır (111). Aşağıda aktarılmaya çalışıldığı şekilde, MRG ile yapılan çalışmalarda kullanılan hacim hesaplama ve analiz yöntemleri arasında farklılıklar olması ve hasta gruplarının bileşimindeki farklılıklar, sonuçların genelleştirilmesinde kimi zorluklara neden olmaktadır.

Yapısal beyin görüntüleme MRG tekniği olarak hem gri maddenin hem de beyaz maddenin incelenmesi için ilgilenilen bölge analizleri (Region of Interest – ROI) ve voksel bazlı morfometri (VBM) yaklaşımları kullanılırken, beyaz cevherin bütünlüğünün ve bağlantılarının değerlendirilmesi için Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) ve traktografi teknikleri kullanılmaktadır (112). ROI analizinde elde edilen görüntülerde, psikopatoloji ile ilgili olduğu düşünülen, daha önceden belirlenmiş bölgeler elle veya otomatize yöntemlerle çizilir ve hacim karşılaştırmaları yapılır. Bu yöntem zor ve zaman alıcı olması nedeniyle VBM analizleri zamanla daha çok kullanılır olmuştur. VBM analizinde elde edilen görüntüler bir şablona uyarlanır, daha sonra her bir voksel kendisini ve çevresindeki voksellerin ortalamasını yansıtacak şekilde yumuşatılır ve istatistiksel analizler her bir voksel temelinde yapılır (113). VBM analizi oldukça duyarlı bir yöntem olmasına karşın, şablon uygulamaları özgünlükle ilgili bazı sorunlara yol açmakta ve yalancı pozitiflikleri artırabilmektedir (114). Beyaz cevherin incelenmesinde kullanılan DTG ise kortikal alanlara bilgi taşınmasını sağlayan beyaz cevher yolaklarının hem makro hem de mikro düzeyde incelenmesine olanak tanır. Beyindeki sinir yolaklarının kalınlığı, yoğunluğu, yönleri ve miyelin kılıf kalınlığı gibi özellikler o dokudaki difüzyon hızını, yönünü ve izotropi değerini etkilemektedir. Su moleküllerinin beyaz cevher yolaklarındaki difüzyonunun incelenmesiyle beyaz cevher bütünlüğü ve miyelin kılıf yapısıyla ilgili bilgi edinilir (115). Fraksiyonel Anizotropi (FA)

terimiyle ifade edilen beyaz cevher bütünlüğü ne kadar fazlaysa FA değerleri o kadar yüksektir. Azalmış FA değerleri ise bozulmuş beyaz cevher bütünlüğüne işaret eder (116). Yolakların hasarlanması ile moleküllerin hareketini sınırlandıran bariyerler azalmakta ve diffüzyon daha izotropik hal almaktadır (117).

Alkol bağımlısı bireylerde yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında beyinde birçok morfolojik değişiklik olduğu saptanmıştır. Bunlardan en sık görüleni frontal loblarda atrofidir. Yaşla birlikte ventriküllerde ve serebral sulkuslarda genişleme, total gri madde ve beyaz madde hacminde azalma olur (118). Bu bulgular genç alkol bağımlılarında görülmez ya da daha az sıklıkla rastlanır. Bu nedenle alkolün beyin üzerindeki etkisi doz bağımlıdır ve alkol bağımlılarında bir “erken yaşlanma” sürecine işaret etmektedir (119). Yaşlı alkol bağımlılarında genç alkol bağımlılarıyla karşılaştırıldığında, alkol bağımlısı olmayan yaşlılarına göre alkolle ilişkili daha fazla beyin hasarı olmasıyla ilgili bulgular ise şöyledir: serebral korteks kan akımında azalma (120), hipokampus (121), serebellum (120), korpus kallosum (122) hacminde azalma ve beyaz cevher yolaklarında yaygın değişiklikler (116, 123).

Voksel bazlı morfometri ile yapılan bir çalışmada, tüm beyin için yapılan analizlerde alkol kullanım bozukluğu olan grupta (n=36) sağlıklı kontrollere (n=54) göre sol üst frontal girusta, sağ insulada, sol presentral kortekste, sağ putamende, sol talamusta ve bilateral üst parietal kortekste gri madde hacminde azalma tespit edilmiştir (124). VBM ile tüm beyin analizi yapılan başka bir çalışmada alkol bağımlısı kişilerin (n=50) sağlıklı kontrollere (n=66) göre bilateral insulada, sağ parahipokampal girusta, sağ amigdalada, sağ üst temporal girusta, bilateral orta ve ön singulat girusta gri madde hacmine sahip oldukları gösterilmiş. İlgi çekici bir diğer bulgu ise, 3 aylık izlemde ayık kalan hastalarla tekrarlanan görüntülemelerde bölgesel hacimlerde artış eğilimi olduğunun ancak bu artışın anlamlı bir düzeye varmadığının gösterilmiş olmasıdır (125). Başka bir VBM çalışmasında yapılan tüm beyin analizinde alkol bağımlısı bireylerde (n=22) presentral girusta, orta frontal girusta, insular kortekste, dorsal hipokampusta, ön talamusta ve serebellumda sağlıklı kontrollere göre (n=22) azalmış gri madde hacimleri tespit edilmiş (126). 3 aylık izlem yapılan ve relapsa belli beyin bölgelerinin etkisinin araştırıldığı başka bir VBM çalışmasında ise alkol bağımlılarında (n=45) sağ dorsolateral ve inferolateral prefrontal kortekste, dorsal anterior singulat girusta, üst frontal girusta, orta frontal girusta, arka singulat girusta, kuneusta ve prekuneusta sağlıklı kontrollere (n=50)

göre gri madde hacminde azalma olduğu görülmüş ve medial frontal ve arka oksipital bölgelerdeki hacim azalması oranının erken relapsla ilişkili olduğu bildirilmiş (127).

Madde bağımlılığı olmayan alkol bağımlılarıyla (n=40), hafif içicilerin (n=27) değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların total gri ve beyaz madde hacimleri ayrı ayrı total intrakranial hacme göre düzeltilmiş ve bölgesel farklılıklar incelenmiştir, alkol bağımlılarının talamik ve serebellar total gri madde hacimlerinde ve temporal beyaz madde hacimlerinde hafif içicilere göre azalma olduğu tespit edilmiştir (128). Kortikal kalınlığın ölçüldüğü başka bir çalışmada ise alkol bağımlılarıyla (n=130) sağlıklı kontroller (n=69) arasında yapılan karşılaştırmada alkol bağımlılarında total intrakranial hacme göre hesaplanan total gri madde hacmi sağlıklı kontrollere göre azalmış bulunmuş ve bölgesel analizlerde sağ medial superior frontal girus, sağ insula, sağ presentral girus, sağ prakuneus ve sol üst frontal girusta alkol bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre azalmış kortikal kalınlık saptanmış (129). Manuel çizimle yapılan başka volumetrik araştırmalarda, alkol bağımlılarında (n=8) sağlıklı kontrollere (n=8) göre sağ hipokampal hacimlerde azalma olduğu gösterilmiş (130) ve bu çalışmalardan birinde ergenlikte başlayan bağımlılardaki hacim azalmasının genç erişkinlerdekine göre daha fazla olduğu bildirilmiş (131). Yine sağ hipokampal hacimde sağlıklı kontrollere göre azalma tespit eden başka bir çalışmada Cloninger tip 1 ve tip 2 alkolikler karşılaştırılmış ve alkol bağımlılarının kendi aralarında farklılaşmadıkları bildirilmiş (121). Bu çalışmaya alınan tip 2 alkoliklerin antisosyal kişilik bozukluğu tanısı olması yorumlanması için kısıtlayıcı yanlardan birisi olarak sayılabilir. Elle çizimle çıkarılan hacimlerle yapılan başka bir çalışmada, henüz detoksifikasyona başlamış alkol bağımlılarıyla (n=56) sağlıklı kontroller (n=45) karşılaştırılmış ve alkol bağımlılarında toplam prefrontal korteks hacmi sağlıklı kontrollere göre azalmış ve üçüncü ventrikül hacmi sağlıklı kontrollere göre artmış bulunmuş (132). 1839 kişinin dahil edildiği bir alan çalışmasında bölgesel analiz yapılmamış ve sadece total beyin hacimleri hesaplanmış. Bu çalışmada ortalama alkol tüketimiyle total beyin hacmi arasında negatif bir ilişki bulunmuş ancak aynı bulgu beyaz madde hasarı için gösterilememiş (133). Yarı otomatik yöntemlerle elde edilen hacimlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ödül sistemiyle ilişkili kortikal ve subkortikal yapıların dahil edildiği analizlerde alkol bağımlılarında (n=21) total ödül sistemi hacminde azalma olduğu ve bölgesel analizlerde alkol

bağımlılarının sağlıklı kontrollere (n=21) göre dorsolateral prefrontal kortekste, ön insulada ve nukleus akkumbenste azalmış gri madde hacmine sahip oldukları gösterilmiş (134). VBM'den daha farklı bir teknik olan deformasyon tabanlı morfometri, görüntüler arasındaki farklılıkları değil, deformasyonla ortaya çıkan şekil farklılıklarını baz alarak analiz yapılan bir yöntemdir ve bu yöntemle yapılan bir çalışmada alkol bağımlılarında (n=47) sağlıklı kontrollere (n=18) göre frontal ve temporal loblarda hacim azalması gösterilmiştir (135). VBM yöntemini kullanmayan, otomatik yöntemlerle hacim çıkarma işlemi yapan ve ROI analizi yapılan başka bir çalışmada ise sol hipokampal hacimlerde sağlıklı kontrollere ve hafif içicilere göre azalma tespit edilmiş ve ağır içicilerin total gri madde hacmi ve toplam dorsolateral prefrontal ve parietal lob hacimleri hafif içicilere göre azalmış tespit edilmiştir (136). Yapılan volumetrik çalışmalarda, kullanılan yöntemler arasında farklılıklar bulunmaktadır ancak bulgular gözden geçirildiğinde, alkol bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre alkolün toksik etkilerine ikincil olduğu öne sürülen beyaz cevher ve gri cevherde hacim değişiklikleri olduğu görülmektedir.

Beyaz cevher bütünlüğünü değerlendiren DTG analizlerinde, alkol bağımlısı bireylerde sağlıklı kontrollere göre beyaz cevher bütünlüğünün daha çok frontal loblarda bozulduğu bildirilmiş ve bunun alkol bağımlılarında görülen kognitif defisitlerin bir nedeni olarak açıklanabileceği şeklinde yorumlanmış (111). Yapılan diğer çalışmalarda alkol bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre tüm beyaz cevher değerlendirmesinde (137), sağ frontal lobda (138) ve korpus kallosumda (139) azalmış FA değerleri tespit edilmiştir. Başka bir DTG çalışmasında alkol bağımlılarının sağlıklı kontrollere göre korpus kallosum, parietal, oksipital ve frontal bölgelerde azalmış FA değerleri gösterdiği tespit edilmiş ve korpus kallosumun gövdesindeki azalmış FA değerlerinin azalmış karar verme süreçleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (116). Alkol bağımlılarının beyaz madde bütünlüğünde ayıklığın erken döneminde yapılan yukarıdaki araştırmaların aksine, uzun süreli ayıklıkta beyaz maddedeki bu bozulmanın geri dönüşlü olabildiği (123, 140, 141) ve ayıklık süresinin beyaz cevherdeki hasarın büyüklüğüyle ters orantılı olduğu gösterilmiştir (142).

Tüm bu çalışmalardaki yöntemsel farklılıklar, örneklemelerin heterojenliği ve çalışmaların kesitsel olması sonuçların yorumlanmasında birtakım zorluklara neden olurlar. Bu araştırmalarda alkolün toksik etkilerinin anlaşılması ve aile öyküsü

faktörünün karıştırıcı etkisini de dışlamak için sağlıklı kontrol gruplarına aile öyküsü negatif gruplar alınmaktadır. Ancak hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı bu tür kesitsel çalışma desenleri, alkol bağımlılarında görülen yapısal anormalliklerin alkolün toksik etkilerine mi bağlı olarak geliştiğinin yoksa bu bireylerde alkol kullanımından da önce var olan ve hastalığa yatkınlık yaratan birtakım yapısal anomaliler mi olduğunun yorumlanmasına izin vermemektedir. Bu nedenle alkol bağımlılarının hastalıktan etkilenmemiş akrabaları ile yapılacak, risk grubunu değerlendiren araştırmalar yapısal değişikliklerin yorumlanması konusunda bize daha fazla ipucu verebilir.

2.2. Alkol Bağımlılığına Yaklaşımında Endofenotipler

2.2.1. Endenotip Tanımı

Hastalıklara neden olan genlerle ilişkili olarak ortaya çıkan ve hastalığı kalıtsal olarak taşıyan bireylerde taşımayanlara göre tespit edilebilen ancak o hastalığın klinik görünümdeki belirti ve bulgularına neden olmayan özelliklere endofenotip denmektedir (143). 1966 yılında John ve Lewis (144) tarafından, daha önceleri “ekzofenotip” olarak adlandırılmış açık ve dışarıdan gözlemlenebilen özellikleri tanımlamak için kullanılan kavrama karşılık, dışarıdan gözlemlenemeyen “mikroskopik ve içe ait” özellikleri tanımlamak için insekt biyolojisinde tanımlanan bir kavramdır. Psikiyatride endofenotip kavramıyla ilgili birçok araştırma yapan ve bu alana teorik katkı da sağlayan Gottesman ve Shields tarafından endofenotip kavramı daha sonra biyokimyasal veya mikroskopik yöntemlerle saptanabilen iç fenotipler olarak tanımlanmıştır (145). Araştırmaların ilerlemesiyle endofenotip kavramı bugünkü kabul gördüğü haliyle Gottesman ve Gould tarafından “çıplak gözle görülemeyen ancak hastalığın altta yatan genetiğine klinik fenotipten daha yakın bulunan ‘ölçülebilir özellik’” şeklinde tanımlanmıştır (146). Literatürde endofenotip kavramına karşılık olarak “ara fenotipler”, “biyolojik belirteç”, subklinik özellik”, “yatkınlık belirteçleri” gibi kavramlar kullanılabilir (147). Psikiyatride alkolizm gibi genetik açıdan oldukça karmaşık ve çok faktörlü hastalıkların riskinin belirlenmesinde veya etiolojisinin araştırılmasında genotipe hastalığın sendromal görünümündeki özelliklerden daha yakında duran endofenotiplerin oldukça yararlı araçlar olduğu düşünülmektedir (148).

2.2.2. Endofenotiplerin Temel Özellikleri

Bir hastalık için tanımlanan endofenotipin yaygın olarak kullanılabilir hale gelmesi için kalıtılabilir olması, genel toplumda hastalıkla ilişkili olması ve hastalık gelişmeden önce de saptanıyor olması gereklidir (149). Bir endofenotipin klinik önemi erken tanıyı kolaylaştırmasından, tedavi stratejileri ve tedavinin zamanlamasıyla ilgili klinisyenlere karar vermede yardımcı olmasından gelir. Ayrıca endofenotipler genetik bağlantı çalışmalarının daha iyi sonuç vermesine olanak sağlayabilir, risk gruplarının izlemine yardımcı olur, hastalığın evrelendirilmesine kolaylık sağlayabilir (150). İyi bir endofenotip duyarlı, özgül olmalı ve endofenotipler girişimsel olmayan, uygulanması kolay, ucuz, hızlı, stabil değerlere sahip ve tekrarlanabilir testlerle tespit edilebilir olmalıdır (13).

Bir belirteç, endofenotip olarak kabul edilmek için Gottesman ve Gould tarafından öne sürülen aşağıdaki ölçütleri karşılamalıdır (146):

- Toplumdaki dağılımının hastalıkla ilişkili olması
- Genetik kalıtımla aktarılabilir olması
- Hastalığın bulunduğu ailelerde yaygın olarak görülmesi
- Klinik durumdan bağımsız olması, klinik düzelme halindeki hastalarda da gösterilebilir olması
- Hastaların sağlıklı akrabalarında genel popülasyona oranla daha sık görülmesidir.

Cannon ve Keller tarafından ortaya atılan ölçütler de yukarıdakilerle benzerlik göstermektedir (151):

- Endofenotipler kalıtılmalıdır.
- Endofenotipler hastalığın etkilerinden çok nedenlerle ilişkili olmalıdır.
- Birçok endofenotip karmaşık bir bozukluğu etkilemelidir.
- Endofenotipler genel popülasyonda süreklilikle çeşitlilik göstermelidir.
- Endofenotipler farklı analiz yöntemleriyle kolayca ölçülebilmelidir.

- Birden çok bozukluğu etkileyen endofenotipler, genetik olarak ilişkili hastalıklar için bulunmalıdır.

Endofenotipler biyokimyasal, endokrinolojik, nörofizyolojik, nöroanatomik, nörobilişsel veya davranışsal olabilir. Bir endofenotipin tek bir genin etkisini yansıtması, hem saptanabilmesi hem de taşıyıcı bireylerin kolay anlaşılması açısından idealdir. Sinir sisteminin karmaşık yapısı nedeniyle genellikle böyle olmamaktadır ve endofenotipler birçok genin etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır. Genetik etkilerin yanında çevresel faktörlerin de etkisiyle gen-çevre etkileşimi süreci bireylerdeki endofenotiplerin ifade edilmesinde farklılıklara neden olmaktadır. Bunlar endofenotip çalışmalarının zorlukları arasında sayılabilir (146, 152).

2.2.3. Alkol Bağımlılığında Endofenotip Adayları

Alkol bağımlılığının yüksek oranda ailesel yatkınlığın olduğu bir hastalık olduğu anlaşıldığından beri, yatkınlık oluşturan nedenler üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Ailesinde alkol bağımlılığı öyküsü olan ancak kendilerinde alkol kullanım bozukluğu olmayan bireyler yüksek riskli kişiler olarak kabul edilmektedir ve yatkınlık yaratan durumların anlaşılması için iyi birer adaydırlar. Uzun yıllardır farklı alanlarda yapılan araştırmalar hem teknolojinin gelişmesiyle hem de bu alandaki verilerin birikmesiyle birlikte özellikle son yıllarda farklı bir rotaya doğru ilerlemektedir. Genetik bilgiyle, beyin görüntüleme yöntemleri, elektrofizyolojik araştırmalar, bilişsel işlevler ve çevresel faktörlerin katkısı kombine edilerek endofenotipler araştırılmakta ve risk grupları belirlenmeye çalışılmaktadır.

Genetik Endofenotipler

Genetik endofenotipleme araştırmaları daha çok yukarıda sözü edilen alkol metabolizmasıyla ilişkili enzim genleriyle, alkolün etki mekanizmasında rol oynayan reseptörlere ve nörotransmitter sistemlerine odaklanmıştır (*Bkz.* 2.1.6.2. Kalıtsal ve Genetik Nedenler). Bu genetik anormalliklerin bazıları alkol bağımlılığında koruyucu bazıları ise alkol bağımlılığına yatkınlık yaratıcı durumlardır (13). Ayrıca daha yeni araştırmalar bu genetik anormalliklerle, AÖP bireylerdeki bilişsel/davranışsal değişiklikleri ya da beyin görüntüleme yöntemlerini kombine ederek öngördürücülük/geçerlilik oranı yüksek endofenotipler tanımlamaya çalışmaktadır.

Serotonin taşıyıcısıyla ilişkili promotör bölgedeki bir polimorfizm (5-HTTLPR), serotonin metabolizmasıyla yakından ilişkilidir ve birçok ruhsal hastalığa (duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları gibi) katkısı olduğu düşünülmektedir. Bu genin L alleli için homozigot olanlarla yapılan araştırmalarda hipokampus ve amigdala hacminde azalma ve frontolimbik beyaz cevher yollarının mikroyapısında değişiklikler görülmüştür. Alkol bağımlılığının patofizyolojisinde suçlanan bu alanlar ve aynı zamanda hem duygudurum bozukluklarında hem de anksiyete bozukluklarında alkol kötüye kullanım oranlarının yüksekliği, serotonin taşıyıcı gendeki anomalilerin alkol bağımlılığıyla bir ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) için tanımlanmış bir tek gen polimorfizmi olan val66met hasarı da beyinde prefrontal korteks, hipokampus, serebellum, total gri madde hacminde azalmayla ve hayvan çalışmalarında alkolün davranışsal etkilerindeki farklılıklarla ilişkilidir (153, 154). Dopamin taşıyıcısı ve Katekol O-metiltransferazdaki genetik hasarlı bireyler ödül ilişkili fMRG ödevlerinde ventral striatumda ve prefrontal kortekste artmış BOLD sinyali sergilerler ki bu durum genetik varyasyonun ödül duyarlılığına ve bağımlılığa etkisini göstermektedir (155). 11. Kromozomdaki Dopamin 2 reseptör gen polimorfizmi yüksek riskli bireylerde görsel P300 amplitüdünde azalmayla ilişkilidir (156). Muskarinik asetilkolin reseptörü M2 tipi (CHRM2) reseptörle yapılmış çalışmalarda ise bu alt reseptör alt tipinin bozulmuş karar verme, P300 amplitüdünde bozulmalar ve alkol-madde kullanım bozukluklarıyla ilişkilidir (157).

Gelişimsel/Davranışsal/Nörokognitif Endofenotipler

Kızarma: Alkol alındıktan sonra yüzeysel damarlarda genişlemeye bağlı olarak ciltte kızarma oluşmasıdır. Alkolü metabolize eden genlerle ilişkilidir. Bu özelliği taşıyan bireyler alkolün etkilerine duyarlıdır ve bağımlılığa karşı korunurlar (158).

Alkole azalmış yanıt: Alkolün fizyolojik etkilerine azalmış yanıt oluşması durumudur. Toplumda alkole dayanıklı kişiler olarak bilinen bu durum alkolü metabolize eden genlerden kaynaklanan bir endofenotip özelliğidir ve bağımlılığa yatkınlıkla ilişkilidir. GABA gen ailesi, potasyum kanal geni (KCNMA1), serotonin taşıyıcı geni ve ikincil mesajcı sistemlerin bu azalmış yanıtla ilişkili olduğu bilinmektedir (82). Alkole azalmış yanıt için kalıtılabilirlik % 60 olarak hesaplanmıştır (159).

Düzenli içmeye başlama yaşı: Düzenli içmeye başlama yaşı erişkinlikteki alkol bağımlılığını öngördürebilir. 14 yaşından önce içmeye başlayanlarda erişkinlikte alkol bağımlılığı görülme riski % 40 iken, bu oran 20 yaş ve sonrasında içmeye başlayanlarda % 10'lara düşmektedir (160). Ailede alkol bağımlılığı yoğunluğunun (ailedeki alkol bağımlısı sayısı) fazla olması adolesanlarda içme yaşının erkenliğini öngördürürken, erken içmeye başlama yaşı da yüksek dışadönüklük ve azalmış P300 amplitüdü ile ilişkilidir. Araştırmalara göre erken içmeye başlama yaşı bir endofenotip olabilir. Genetik yatkınlık ile bir fenotip olan alkol bağımlılığı arasında bir fenotiptir (161).

Bilişsel işlevler: Aile öyküsü pozitif (AÖP) ve negatif (AÖN) bireylerde yapılmış araştırmalar, bu iki grup arasında bilişsel işlevler açısından farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur (162). Kurulum değiştirme (set shifting) araştırmalarında, AÖP erişkinlerin Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde daha fazla perseveratif hata yaptıkları ve İz Sürme Testi'nde daha yavaş reaksiyon süresi gösterdikleri bulunmuştur (163). Zayıf planlama ve soyut problem çözme yetilerinin AÖP bireylerde görülmesi, bu kişilerdeki alkol kullanımıyla ilgili bozulmuş karar süreçlerini gösteriyor olabilir (164). Dikkat sürdürme ve çatışmanın denetlenmesiyle (conflict monitoring) ile ilgili araştırmalarda AÖP bireyler Stroop testinde daha kötü performans gösterirler (165). Aynı araştırmada AÖP genç erişkinlerin daha zayıf karar verme yetileri olduğu ortaya konmuştur.

Disinhibisyon ve dürtüsellik: Bu alanda yapılan çalışmalarda AÖP kişilerin AÖN olanlara göre daha dürtüsel olduğu, yanıt inhibisyonunda zorluklar yaşadığı, ödül hazzını daha zor erteleyebildiği gösterilmiştir (166-169). Ödül işlemlenmesiyle ilgili bu durumların bu kişilerin artmış alkol kullanım bozukluklarına eğilim göstermelerini açıklayabilir. 11 yaşındaki davranım problemleri, karşıt olma, hiperaktivite ve dikkatsizlik erken ilk içme yaşını öngörmektedir ve erken ilk içme yaşı erişkinlikteki artmış alkol bağımlılığı oranlarıyla ilişkilidir. Ayrıca disinhibisyon azalmış P300 amplitüdüyle ilişkilidir (170-172).

Nörofizyolojik Endofenotipler

P300: Bu elektrofizyolojik aktivite alkolizm araştırmalarında üzerinde en çok çalışılan konulardan birisidir. P300, bir uyarının başlangıcından 300 ms sonra elde edilen pozitif bir dalgadır ve parietal elektrot üzerinde maksimum ölçülür. Görsel

veya işitsel modaliteler test sırasında kullanılabilir. İnsanlarda dikkat ve işlem belleği işlemleri ile ilişkilidir (153). Yapılan çalışmalarda alkol bağımlıların çocuklarında P300 amplitüdü düşük saptanmıştır (173-176). Başka bir izlem çalışmasında ise katılımcılar çocukluk, ergenlik ve genç erişkinliklerinde en az beş kez görülmüş ve P300 amplitüdü ölçülmüştür. Bu çalışma P300 değerinin sabit bir değer olmadığını, yaşla birlikte azaldığını ve kişiler arasında farklılıklar olduğunu göstermiştir (177). Bu konuyla ilgili, aile öyküsü pozitif yüksek riskli bireylerde yapılan iki uzunlamasına araştırmada (178, 179), çocuklukta ölçülen P300 değerinin genç erişkinlikteki alkol bağımlılığını öngördüğü saptanmıştır. Hill *et al.*'a göre (179) ileri yaşta alkol bağımlılığı geliştirecek kişiler 9 yaşında ölçülen düşük P300 dalgalarıyla ayırt edilebilir. Bir meta analizde ise düşük P300 amplitüdünün düşük saptanmasının hem yüksek riskli bireylerdeki bilişsel işlev bozukluğunu gösterdiği hem de bu bireylerdeki alkol kullanım bozukluğuna yatkınlığın nöral bir korelatı olduğu iddia edilmiştir (180).

Beta Dalga Aktivitesi: Dinlenme sırasında yapılan Elektroensefalografi (EEG) ile tespit edilen beta ritminin alkol bağımlılığı için endofenotip tanımına uyduğu belirlenmiştir (162). Beta ritmi beyinde uyarıcı piramidal hücrelerle baskılayıcı ara nöronal devreler arasındaki bir dengeyi yansıttığı düşünülür (181). Beta dalga aktivitesi yüksek kalıtım oranına (% 86) sahiptir (182) ve hem alkol bağımlılarında hem de etkilenmemiş akrabalarda yükselmiş tespit edilmiştir. Artmış beta dalga aktivitesi bu bireylerde bir santral sinir sistemi disinhibisyonu olduğunu düşündürür (183).

Beyin Görüntüleme Endofenotipleri

Volumetrik Çalışmalar

Belli beyin bölgelerinin hacimlerinin kalıtıldığı daha önce yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (184). Bu beyin bölgelerinin işlevlerinin ya da işlev bozukluklarının kalıtılması hastalıklara kalıtsal yatkınlık yaratan nörobiyolojik nedenler için ipucu verir. Alkol bağımlılığı için de ailesel yük gösteren bireylerde belli beyin bölgeleri ve bu bölgelerin fenotipe yansıması, bu bireylerde alkol bağımlılığı gelişmesi için güçlü bir zemin hazırlıyor olabilir. Örneğin bir bireyde kalıtılan karar verme işlemleriyle ilişkili nörobiyolojik yapılar bu kişilerde olumsuz sonuçlarına rağmen alkol tüketiminin devam etmesine neden olan aşermeye neden

oluyor olabilir (185). Alkolün toksik etkilerine maruz kalmış kişilerle, benzer kalıtsal ve genetik özelliklere sahip ancak hastalanmamış kardeşlerin ve aile öyküsü negatif bireylerin incelenmesi, bize beyindeki yapısal farklılıkların anlaşılması ve yorumlanması açısından fikir verecektir.

Amigdala: Memelilerde amigdala beyin birçok bölgesiyle bağlantısı olan, emosyonla yakından ilişkili bir yapıdır. Hipotalamus ve beyin sapıyla emosyona visseral yanıtlar için, frontal korteksle de emosyonel işleme ve duygudurum için bağlantılar kurar (186). Amigdala alkolizmin endofenotipleme araştırmalarında üzerinde en çok durulan beyin bölgelerindedir. Araştırmalar genellikle alkol bağımlılarının çocuklarında yapılmıştır, kardeşlerle yapılan araştırmalar yok denecek kadar azdır. Aşağıda amigdalayı içeren yapısal beyin görüntüleme çalışmalarının bulguları özetlenmeye çalışılmıştır.

Yüksek riskli akrabalarda yapılan ilk çalışma Hill *et al.* (187) tarafından ailelerinde çoklu alkol bağımlılığı olan (bu çalışma için ortalama en az 4 birinci ve ikinci derece akrabada) ergenler ve genç erişkinlerde yapılmıştır. Yüksek riskli bireylerde kontrollere göre amigdala hacimleri düşük bulunmuştur. 7,3 yıl izlenen bu grupta yapılan tüm grup analizlerinde sağ amigdala hacmi görsel P300 amplitüdüyle anlamlı olarak korelasyon göstermektedir. Yüksek riskli grupta alkol kullanım bozuklukları dışlanmamıştır. Aynı yazara ait başka bir çalışmada ise (188), genetik Serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi ve BDNF geni Val66Met polimorfizmi) ve çevresel faktörler (Aile Ortamı Ölçeği) de araştırmaya dahil edilmiş ve yüksek riskli bireylerde bilateral amigdala hacimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Genetik faktörlerin amigdala hacmi üzerinde öngördürücü bir etkisi saptanamazken, serotonin taşıyıcı gen için herhangi bir S alleli taşıyanların amigdala hacimlerinin diğer alleli taşıyanlardan daha küçük olduğu gösterilmiştir. Alkol bağımlılığı için aile öyküsü yoğunluğu (Family History Density – FHD) hesaplanarak yapılan başka bir çalışmada ise aile öyküsü pozitif ergenlerin değerlendirilmiş ve aile öyküsü yoğunluğu ile amigdala hacimleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (189). Alkol bağımlısı babaların ergen çocukları ve ailesinde alkol bağımlılığı olmayan ergenlerin karşılaştırıldığı ve kendileri alkol kullanım bozukluğu göstermeyen başka bir çalışmada ise yüksek riskli grupta düşük riskli gruba göre bilateral amigdala hacimlerinde azalma bulunmuştur (190). Bu çalışmada diğer çalışmaların aksine

katılımcıların sigara kullanımını eşitlenmiş ve alkol kullanım bozuklukları dışlanmış. Alkol bağımlılarının hem kardeşlerinin hem de çocuklarının dahil edildiği bir çalışmada ise alkol bağımlılarının etkilenmemiş (alkol bağımlılığı tanısı olmayan) birinci derece akrabalarında aile öyküsü negatif sağlıklı kontrollere göre bilateral amigdala hacimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada incelenen diğer subkortikal yapıların hepsinin anlamlı olarak kalıtılabildiği bulunmuş ancak gruplar arasında fark bulunamamıştır (191). Bu çalışmada kardeşler ve çocuklar ayrı ayrı değerlendirilmemiştir.

Hipokampus: Hipokampus prefrontal korteksle, anterior singulat korteksle, nukleus akkumbensle ve amigdalayla güçlü bağlantılara sahiptir (192). Amigdalayla bellek oluşumunda karşılıklı sıkı bir çalışma içindedir. Strese oldukça duyarlı olan hipokampus (193) işlem belleği için önemli bir bölgedir ve alkolün toksik etkilerine oldukça duyarlıdır ki kronik alkol kullanımı hipokampusta hacim azalmalarıyla sonuçlanır (194, 195).

Hipokampusla ilgili yapılan endofenotip araştırmalarında aile öyküsü pozitif genç erişkinlerde sağ parahipokampal girusta, aile öyküsü negatif olan gruba göre gri maddede azalma tespit edilmiştir (196). Bu çalışmada prefrontal kortekste, amigdalada ve singulat girusta gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın kısıtlılığı katılımcıların şimdiki psikopatoloji öykülerinin ayırt edilmemiş olmasıdır. Ergenlerle yapılan başka bir çalışmada aile öyküsü pozitif alkol kullanmayan ergenlerle aile öyküsü negatif ergenler arasında hipokampus hacimleri açısından fark bulunmamış ancak cinsiyet etkileşimi modelinde aile öyküsü pozitif erkeklerde sol hipokampusta hacim artışı tespit edilmiştir (197).

Nukleus Akkumbens: Nukleus akkumbens ödül devrelerinde anahtar rol oynar. Alkol bağımlılığında yukarıda da bahsedildiği gibi alkol kullanımına yönelik durdurulamayan dürtü, ödül işleme, pozitif ve negatif pekiştiricilerle ilgili ağlarda bir sorun olduğu birçok çalışmada incelenmiştir (134, 198). Bu bölgenin kalıtılması ve bir endofenotip adayı olması ile ilgili aile öyküsü pozitif ve negatif bireylerde yapılmış bir araştırmada incelenen ödülle ilişkili bölgeler arasında aile öyküsü pozitif grupta nukleus akkumbens hacminin aile öyküsü yoğunluğuyla pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş (189). Alkol bağımlısı babaların ergen çocukları ve ailesinde alkol bağımlılığı olmayan ergenlerin karşılaştırıldığı ve kendileri alkol

kullanım bozukluğu göstermeyen başka bir çalışmada ise yüksek riskli grupta düşük riskli gruba göre bilateral amigdala ve hipokampus hacimlerinde azalma bulunmuştur (190). Ödül işlemlenmesiyle ilgili olan bir başka bölge olan kaudat nukleusla yapılan bir araştırmada aile öyküsü pozitif ve negatif olan gruplar arasında fark bulunmazken, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) veya Davranım Bozukluğu tanısı olanlarda kaudat nukleusta hacim azalması tespit edilmiştir (199).

Orbitofrontal Korteks: OFK inhibitör karar verme süreçlerinde rol oynar ve alkolizm çalışmalarında üzerinde durulan diğer bir alandır (200). Çoklu alkol bağımlılığı öyküsü olan ailelerin çocuklarında yapılan araştırmalarda sağ hemisferde hacim azalması saptanmıştır. Ayrıca OFK lateralitesi de karar verme ve dürtü kontrol süreçlerinde önemlidir ve bağımlılıkta üzerinde durulan konulardan birisidir. Aynı çalışmada azalmış sağ/sol OFK oranı daha zayıf dürtü kontrolüyle ve karar verme kapasitesiyle ilişkilidir (201). Gruplarda alkol-madde kullanım bozuklukları dışlanmamıştır

Serebellum: Serebellum limbik sistemle yaptığı bağlantılar üzerinden özellikle kompulsif davranışlarda rol oynar. Ayrıca nörokognitif ve motor işlevlerde de görev alır. Alkol bağımlılarının çocuklarında yapılan çalışmalarda serebellum hacimleri aile öyküsü negatif kontrollere göre artmış saptanmıştır (202, 203). Her iki çalışmada da yüksek riskli grupta alkol-madde kullanım bozuklukları dışlanmamış ve gelişimsel gecikmeyle ilişki aydınlatılamamıştır.

Intrakraniyal hacim: Alkol bağımlılarında total beyin hacminde azalma olduğu daha önce gösterilmişse de bu azalmaya aile öyküsünün etkisi net değildir (204). Alkol bağımlılığı nedeniyle tedavi için başvuran hastaların aile öykülerine göre gruplara ayrılarak incelendiği bir çalışmada, aile öyküsü pozitif alkol bağımlılarında toplam intrakraniyal hacimde aile öyküsü negatif alkol bağımlılarına göre azalma olduğu saptanmıştır (205).

Alkol bağımlılığına yatkınlık yaratan beyin bölgelerinin incelenmesi için yapılan hacimsel beyin görüntüleme çalışmaları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4 Alkol bağımlılığında akrabalarla yapılmış volumetrik beyin görüntüleme çalışmalarının özeti

Çalışma (yıl)	İncelenen bölge	Yöntem	Örneklem	Ana bulgu
Hill <i>et al.</i> (2001)	Amigdala	1,5 T MRG Yarı otomatize yöntemle ROI	Yüksek riskli (n=17) ve düşük riskli (n=17) ergenler	Yüksek riskli bireylerde sağ amigdala hacminde azalma
Benegal <i>et al.</i> (2007)	Amigdala	1,5 T MRG Yarı otomatize yöntemle ROI	Yüksek riskli (n=21) ve düşük riskli ergenler	Yüksek riskli bireylerde bilateral amigdala hacminde azalma
Hill <i>et al.</i> (2013)	Amigdala	1,5 T MRG Yarı otomatize yöntemle ROI	Yüksek riskli (n=71) ve düşük riskli (n=58) ergenler ve genç erişkinler	Yüksek riskli bireylerde bilateral amigdala hacimlerinde azalma
Cservenka <i>et al.</i> (2015)	Amigdala	3 T MRG Tam otomatize ROI	Aile öyküsü pozitif ergenler (n=140)	Aile öyküsü yoğunluğu ile amigdala hacimleri arasında ilişki bulunamamış
Dager <i>et al.</i> (2015)	Amigdala	3 T MRG ROI	Alkol bağımlıların birinci derece akrabaları (n=137)	Etkilenmemiş birinci derece akrabalarda bilateral amigdala hacimlerinde azalma
Sjoerds <i>et al.</i> (2013)	Parahipokampal girus	3 T MRG Hem tüm beyin hem ROI kullanılarak VBM	Aile öyküsü pozitif (n=36) ve negatif (n=107) genç erişkinler	Pozitif aile öyküsü olanlarda sağ parahipokampal girus gri madde hacminde azalma
Hanson <i>et al.</i> (2010)	Hipokampus	1,5 T MRG Yarı otomatize yöntemle ROI	Aile öyküsü pozitif (n=15) ve negatif (n=15) ergenler	Hipokampus hacimlerinde gruplar arasında fark yok
Benegal <i>et al.</i> (2007)	Hipokampus	1,5 T MRG Yarı otomatize yöntemle ROI	Yüksek riskli (n=21) ve düşük riskli ergenler	Yüksek riskli bireylerde bilateral hipokampus hacminde azalma
Cservenka <i>et al.</i> (2015)	Nukleus Akkumbens	3 T MRG Tam otomatize ROI	Aile öyküsü pozitif ergenler (n=140)	Nukleus akkumbens hacimleriyle aile öyküsü yoğunluğu

				arasında pozitif korelasyon
Hill <i>et al.</i> (2013)	Kaudat nukleus	1,5 T MRG Yarı otomatize yöntemle ROI	Yüksek riskli (n=71) ve düşük riskli (n=59) ergenler ve genç erişkinler	Gruplar arasında fark yok
Hill <i>et al.</i> (2009)	Orbitofrontal Korteks	1,5 T MRG Yarı otomatize yöntemle ROI	Yüksek riskli (n=63) ve düşük riskli (n=44) ergenler ve genç erişkinler	Azalmış sağ/sol OFK oranı
Hill <i>et al.</i> (2007)	Serebellum	1,5 T MRG Yarı otomatize yöntemle ROI	Yüksek riskli (n=17) ve düşük riskli (n=16) ergenler ve genç erişkinler	Yüksek riskli grupta serebellum hacimlerinde artış
Hill <i>et al.</i> (2011)	Serebellum	1,5 T MRG Yarı otomatize yöntemle ROI	Yüksek riskli (n=71) ve düşük riskli (n=60) ergenler ve genç erişkinler	Yüksek riskli grupta serebellum hacimlerinde artış
Gilman <i>et al.</i> (2007)	İntrakraniyal hacim	1,5 T MRG Otomatize ve elle çizim birlikte kullanılarak ROI	Aile öyküsü pozitif (n=146) ve aile öyküsü negatif (n=85) alkol bağımlısı ve sağlıklı kontrol grubu (n=114)	Aile öyküsü pozitif grupta aile öyküsü negatif gruba ve sağlıklı kontrollere göre azalmış total gri madde hacmi

Beyaz Cevher Bütünlüğünü İnceleyen Çalışmalar

Ergenlikte ve genç erişkinlikte büyük olasılıkla gelişimini sürdürmekte olan frontal korteksteki yeniden düzenlenme sonucu bu bölgeyle beynin diğer bölgeleri arasındaki bağlantılar artar. Artmış aksonal çap, daha kalın myelin kılıf veya nöronal yolakların daha iyi organizasyonu daha iyi sinyal iletimiyle ilişkilidir. Beyaz madde bütünlüğünün artması ergenlikte ve genç erişkinlikte yürütücü işlevlerde iyileşmeyle ilişkilidir (206). Tersî şekilde bu bütünlükteki azalma kognitif yetersizliklere dolayısıyla da alkol kullanım bozukluklarına yatkınlıkla ilişkili olabilir (207). Beyaz cevher bütünlüğünü alkol bağımlılarının akrabalarında inceleyen araştırmalar aşağıda ele alınmıştır.

Alkol bağımlılığı için aile öyküsü pozitif ergenlerle yapılan bir çalışmada, AÖP ergenlerde AÖN ergenlere göre dorsomedial prefrontal, dorsolateral prefrontal,

temporal, oksipital loblarda ve subkortikal alanlarda azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) gösterdikleri tespit edilmiştir (208). Başka bir çalışmada ise alkol kullanım düzeyi ile aile öyküsü etkileşiminin beyaz cevher bütünlüğüne etkisi incelenmiş ve AÖP ergenler ve genç erişkinlerde beyaz cevher bütünlüğünde alkol kullanımına bağlı bozulmanın sol inferior longitudinal fasikülde, sol superior longitudinal fasikülde ve superior longitudinal fasikülün sol temporal loba yayılan parçasında AÖN bireylere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (209). AÖP ergenlerin ve genç erişkinlerin ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışmada ise pozitif aile öyküsü olanlarda AÖN gruba göre frontokortikal, frontostriatal, parietokortikal, parietooksipital ve subkortikal alanlarda azalmış FA tespit edilmiştir (210). AÖP ve AÖN gruplar arasında beyaz cevher bütünlüğü açısından fark bulan çalışmaların aksine, 12 – 14 yaş arası ergenlerle yapılan bir çalışmada yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve pubertal olgunlaşma için kontrol edilen analizlerde iki grup arasında FA değerleri açısından fark bulunamamıştır (211). Bu çalışmada iki grup arasında bilişsel işlevsellik açısından da fark görülmemiştir. Alkol bağımlılığında beyaz cevher bütünlüğüyle ilgili yapılan akraba çalışmalarının bir özeti Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5 Alkol bağımlılığında beyaz cevher bütünlüğüyle ilgili yapılmış akraba çalışmalarının özeti

<u>Çalışma (yıl)</u>	<u>Örneklem</u>	<u>Ana bulgu</u>	<u>Yorum</u>
Herting <i>et al.</i> (2010)	Aile öyküsü pozitif (n=14) ve aile öyküsü negatif (n=18) ergenler	Prefrontal, temporal, oksipital loblarda ve subkortikal alanlarda azalmış FA	Beyaz cevher bütünlüğündeki azalma AÖP grupta daha impulsif karar verme paterniyle ilişkili
Hill <i>et al.</i> (2013)	Yüksek riskli (n=44) ve düşük riskli (n=37) ergenler ve genç erişkinler	Sol inferior longitudinal fasikül, sol superior longitudinal fasikül ve superior longitudinal fasikülün sol temporal loba yayılan parçasında azalmış FA	Beyaz cevher bütünlüğünde azalma AÖP bireylerde alkol kullanımıyla ilişkili
Acheson <i>et al.</i> (2014)	Aile öyküsü pozitif ergenler (n=105), aile öyküsü negatif ergenler ve genç erişkinler (n=64)	Aile öyküsü pozitif grupta frontokortikal, frontostriatal, parietokortikal, parietooksipital ve subkortikal alanlarda azalmış FA	Psikopatoloji dışlanmamış

Squeglia <i>et al.</i> (2014)	Aile öyküsü pozitif (n=48) ve aile öyküsü negatif ergenler (n=46)	AÖP ergenlerde 19 bölgede azalmış FA	Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve pubertal olgunlaşmaya göre düzeltme yapılırca beyaz cevher anlamlılık ortadan kalkmış
-------------------------------	---	--------------------------------------	---

İşlevsel Çalışmalar

Yanıt İnhibisyonu ve Dürtüsellik: Alkol bağımlılarının etkilenmemiş çocuklarında daha dürtüsel özellikler gözlemlendiğinden (168) işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında yanıt inhibisyonunu ölçen ödevlerle dürtüsellik incelenmeye çalışılmaktadır. Bu alanda motor dürtüsellik ölçen GoNoGo ödevi sıkça kullanılmaktadır ve bu ödevin frontostriatal döngü işlevlerini değerlendirdiği düşünülür. Aile öyküsü pozitif etkilenmemiş ergenlerle ve çocuklarla yapılan çalışmalarda, AÖP grupta AÖN gruba göre frontoparietal döngünün aktivitesinde azalma (212), ventral kaudat aktivitesinde baskılanamama olduğu (213) ve ödevin başarılması için daha fazla nöral çaba harcandığı (214) görülmüştür. GoNoGo ödeviyle yapılan uzunlamasına bir çalışmada aile öyküsü pozitif ve negatif çocuklar 5 yıl izlenmiş ve 2 – 4 kez fMRG incelemesine alınmışlardır. Bu çalışmada AÖN çocukların tekrarlayan görüntülemelerde singulat korteks aktivitesinde azalma olduğu ancak aile öyküsü pozitif çocuklarda zamanla singulat korteks aktivitesinin söndürülemediği bulunmuştur (215). İnhibisyon kontrolünün ölçüldüğü başka bir test olan renkli Stroop testinde de aile öyküsü pozitif ergenlerde temporoparietal aktivitede artış olduğu görülmüştür (216).

İşlem Belleği: İşleyen bellekteki yetersizlikler zayıf karar vermeye neden olabilir ve bu da aile öyküsü pozitif bireylerde adaptif karar vermede güçlükler ve riskli karar verme ile alkol kullanım bozukluklarına yatkınlığa yol açabilir (217). Yapılan çalışmalarda, aile öyküsü negatif olan genç erişkinlerin aile öyküsü pozitif olanlara göre, işlem belleği ödevlerinde sözel işlem belleğinde ve uzamsal işlem belleğinde dikkat kontrolü koşullarına göre daha fazla frontal lob katılımı gösterdikleri saptanmıştır (218, 219). Görsel işlem belleği çalışmalarında AÖP alkol kullanım bozukluğu olmayan genç erişkinlerin düşük frontoparietal aktivite gösterdiği (220) ve frontoparietal bağlantıda azalma gösterdikleri bildirilmiştir (221). Bunların tersine uzamsal işleyen belleği değerlendiren ödevlerle yapılan bir fMRG

çalışmasında AÖP bireylerin artmış frontoparietal bağlantısallık gösterdikleri bulunmuş (222). Dinlenme durumu MRG (resting state) çalışmasında ise medial prefrontal kortekste ve posterior singulatta varsayılan mod ağının (Default Mode Network – DMN) efektif olmayan katılımının olduğu görülmüş (223). Tüm bu bulgular AÖP bireylerde aile öyküsü negatif olanlara göre bilgiyi işleme, sürdürme ve güncellemeyle ilgili sorunlar olabileceğini göstermektedir.

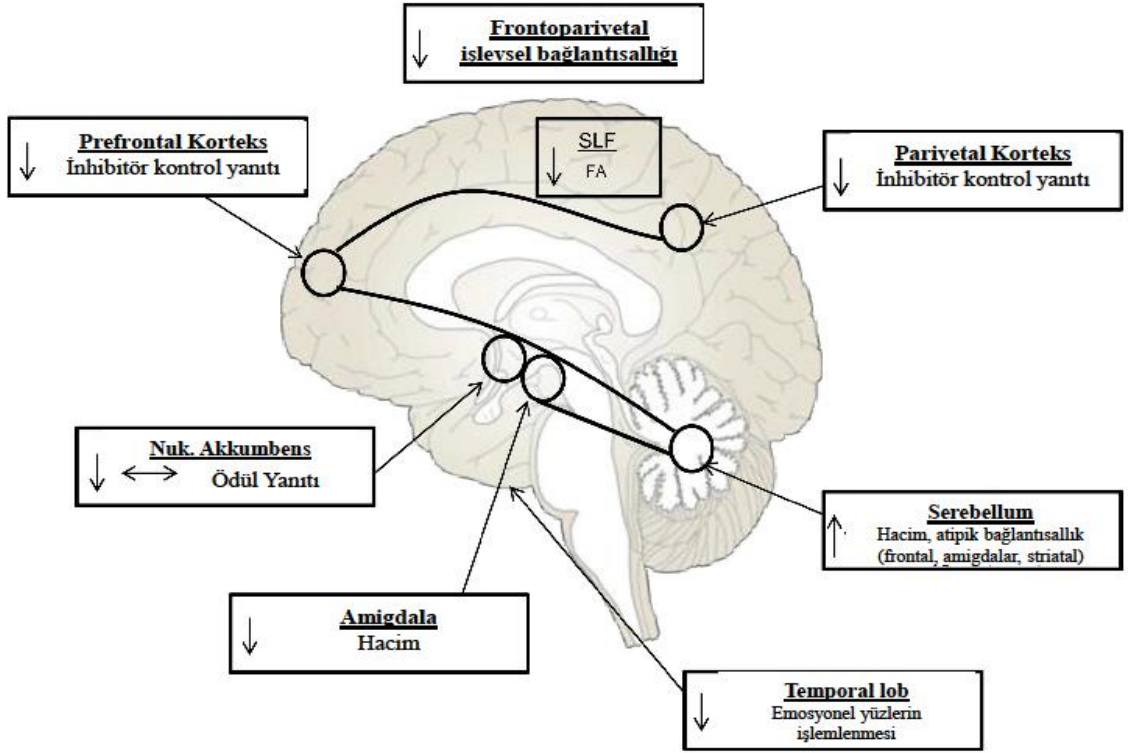
Ödül İşleme ve Karar Verme: Alkol kullanım bozukluklarında mezolimbik yolakta değişiklikler olduğundan, ödülle ilişkili işlevlerin alkol bağımlılığına yatkınlık yaratan durumların incelenmesinde önemli olabileceği düşünülmüştür (134). Yapılan çalışmalar diğer alanlara göre daha heterojen sonuçlar vermiştir. Parasal ödüllerin olduğu bir ödevde nukleus akkumbens aktivitesi için aile öyküsü pozitif bireylerle negatif olanlar arasında bir fark bulunmazken (224), yemek ödülleriyle yapılan bir çalışmada da gruplar arasında fark bulunamamıştır (225). Karar verme süreçleriyle ilgili yapılan bir çalışmada da katılımcıların fMRG ödevi sırasında ödülle ilişkili nukleus akkumbens aktivitesinde artış gösterdiği ancak bu artışın aile öyküsü ile ilişkili olmadığı bulunmuş (226). Risk alma, riskli davranışları devam ettirme veya riskli davranışlardan uzak durma durumlarında karar vermeyle ilişkili bir davranış örüntüsüdür. Iowa Kumar Testi ile yapılan bir fMRG çalışmasında AÖP katılımcıların aile öyküsü negatif olanlara göre anterior singulat kortekslerinde ve kaudat nukleuslarında artmış aktivite saptanmıştır (227). Risk almanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise alkol ve madde kullanım bozukluğu olmayan aile öyküsü pozitif kişilerde negatif olanlara göre karar vermeyle ilişkili alanlardan olan dorsolateral prefrontal kortekste ve serebellumda azalmış aktivite tespit edilmiştir (228).

İpucu Reaksiyonu: Alkol kullanım bozukluğu olan bireyler alkolle ilişkili koku, resim, ortam gibi ipucu uyaranlara beynin ödülle ilişkili alanlarında ve prefrontal kortekste fMRG’de artmış BOLD sinyal yanıtı verirler (85). Alkolizme yatkınlıkta alkolle ilişkili ipucu uyaranlara verilen yanıt da çalışılan konulardan birisidir. Bir Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmasında alkol kullanım bozukluğu olmayan katılımcılara alkol tattırılmış ve aile öyküsü pozitif olanların negatif olanlara göre striatumda daha fazla dopamin salgıladıkları gösterilmiştir (229). Amfetaminle yapılan aynı desendeki çalışmada ise bu dopamin artışı

gösterilememiştir (230). Önceki alkol kullanımının alkolle ilgili ipuçlarına verilen tepkiyle aile öyküsünün ayırt edilmesi için yapılan bir araştırmada ağır içici olan bireylere alkol koklatılmış ve aile öyküsü pozitif olanlarda medial prefrontal kortekste fMRG ile artmış aktiviteye rastlanmıştır (231). Yine aile öyküsü pozitif ve alkol kullanım bozukluğu olmayan bireyler aile öyküsü negatif olanlara göre alkolle ilişkili görsel uyaranlara maruz kaldıklarında görsel dikkat ve bellek ile ilişkili bölgelerde BOLD sinyalinde artış tespit edilmiştir (232).

Emosyon işlenmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada disinhibe kişilik özellikleri taşıyan, aile öyküsü pozitif ergenlerin aile öyküsü negatif olanlara göre, fMRG ödevinde emosyonel yüzlere daha az bilateral amigdala aktivasyonu gösterdikleri rapor edilmiştir. Bu aktivasyon azalmasının da bu bireylerde riskli davranışlardan kaçınmada yetersizlikle ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (233).

Beyin görüntüleme çalışmaları, kognitif ve davranışsal fenotipler ve nörobilimin diğer alanlarından elde edilen verilerle, alkol bağımlılığında sorumlu beyin bölgeleri ve bu bölgelere ait bozulmuş olduğu düşünülen alanlar Şekil – 1’de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1 Alkol bağımlılığında hastalıkla ilgili beyin bölgelerinin ve işlev bozukluklarının şematik gösterimi (162)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Örnekleme

Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Amatem polikliniğine başvuran ya da Amatem servisinde yatarak tedavi göre 32 alkol bağımlısı hasta taranmış ve bunlardan aşağıda sayılan çalışmaya alınma kriterlerine uyan 17 hasta araştırmaya alınmıştır. Aynı birimlere başvuran hastalar erkek kardeşlerinin olup olmaması açısından sorgulanarak ulaşılan 28 erkek kardeşten dahil edilme kriterlerine uyan 10 tanesi çalışmaya alınmıştır. Hastanenin diğer yataklı birimlerinde yatan hastalar, sosyal medya, internet siteleri, kişisel ağlar kullanılarak çalışmaya alınma ölçütlerine uyan 17 kişi de sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmiştir. Araştırmanın yürütülmesi için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Bkz. Ek-1).

3.1.1. Çalışmaya Katılım Ölçütleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Tüm gruplar için:

- Çalışmaya katılmayı kabul ediyor olmak
- 18-55 yaş arasında olmak
- Baskın olarak sağ elini kullanıyor olmak
- Erkek olmak

Hasta grubu:

- DSM-IV-TR'ye göre alkol bağımlılığı tanısı almak
- En az 10 yıldır, zamanın büyük çoğunluğunda bu düzeyde alkol kullanıyor olmak
- En az 3 haftadır, en fazla 6 aydır ayık olmak

Kardeş grubu:

- Öz kardeşlerinden birinde DSM-IV-TR'ye göre alkol bağımlılığı tanısı olmak
- Kendisinde yaşamboyu riskli alkol kullanımı veya alkol bağımlılığı tanısına sahip olmamak (MATT < 5)

Kontrol grubu:

- Ebeveynlerden birisinde ya da öz kardeşlerden birisinde riskli alkol kullanımı veya alkol bağımlılığı bulunmamak
- Kendisinde yaşamboyu riskli alkol kullanımı veya alkol bağımlılığı tanısına sahip olmamak (MATT < 5)

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Tüm gruplar için:

- Geçmişte psikotik bozukluk veya bipolar bozukluk tanısı almış olmak
- Birinci ve ikinci derece akrabalar arasında bipolar bozukluk veya psikotik bozukluk tanısı almış birey bulunmak
- HAM-Depresyon ölçek skorunun 7 ve üzerinde olmak
- HAM-Anksiyete ölçek skorunun 5 ve üzerinde olması
- Daha önce kafa travması geçirmiş olmak veya 2 dakikadan daha uzun süreli bilinç kapanması yaşamış olmak
- Epilepsi veya başka bir santral sinir sistemi hastalığına sahip olmak
- Disregüle ciddi bedensel bir hastalığı bulunmak
- Baskın olarak sol elini kullanıyor olmak
- MRG yapılmasına kontrendikasyon oluşturan bir durumu bulunmak

Kardeş grubu:

- Şu anda psikotrop ilaç kullanıyor olmak
- Aktif ruhsal bozukluğa sahip olmak

Kontrol grubu:

- Özgeçmişinde ve şimdi ruhsal bir bozukluk bulunmak
- Şu anda psikotrop ilaç kullanıyor olmak

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Sosyodemografik veri formunda kişisel bilgilerin yanında alkolü ilk tatma yaşı, düzenli içmeye başlama yaşı, ayıklık süresi, kullanılan psikotrop veya diğer ilaçlar, sigara kullanıcılığı ve miktarı gibi bilgiler edinilmiştir. Sosyodemografik Veri Formu Ek-2'de incelenebilir.

3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Bkz. Ek-3) 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir ve amacı depresyonun şiddetini ölçmektir (234). Şu anda kullanılan şekli 17 maddelidir ve maddeler 0 – 2 veya 0 – 4 arasında değerlendirilir. 0 o belirti için en hafif durumu veya o belirtinin yokluğunu gösterirken, 2 veya 4 puan o belirti için en şiddetli durumu gösterir. Ölçek psikopatoloji bilgisi olan bir psikiyatrist veya psikolog tarafından uygulanabilir.

Türkçe'ye uyarlanan ve geçerlilik - güvenilirlik çalışması (235) yapılan bu ölçekte en fazla 53 puan alınabilmektedir. Ölçekten elde edilen 25 ve üzeri puan şiddetli, 17 – 24 puan orta şiddetli, 7 – 16 puan hafif şiddetli depresyonu gösterirken, 0 – 6 arası puanlar depresyonun olmadığını gösterir (236).

3.2.3. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) (Bkz. Ek-4) 1959 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir (237). Son 72 saat içindeki anksiyete düzeylerini ölçer. 14 maddeden oluşan bu ölçekte her bir madde 0 – 4 arasında (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli) puanlanır. Somatik ve psikik anksiyeteyi ölçen ayrı maddeleri vardır. Ölçek psikopatoloji bilgisi olan bir psikiyatrist veya psikolog tarafından uygulanabilir.

Türkçe'ye uyarlanan ve geçerlilik – güvenilirlik çalışması yapılan ölçekte en fazla 56 puan alınır. 15 puan ve üzeri şiddetli anksiyeteyi, 6 – 14 puan hafif anksiyeteyi gösterirken, 5 puan ve altındaki değerler anksiyete olmadığını gösterir (238).

3.2.4. Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)

MATT (Bkz. Ek-5), Gibbs tarafından geliştirilmiş bir öz değerlendirme tarama ölçeğidir (239). Toplam 25 sorudan oluşur ve 0 – 4 arasındaki puanlar sorunsuz içiciliği gösterirken, 5 – 9 arasındaki puanlar riskli alkol kullanımını gösterir. 10 ve üzerinde alınan puanlar ise alkol bağımlılığını gösterir. Alkol kullanım bozukluklarının taranması ve bağımlılığın erken aşamalarında kullanımının

uygun olduğu, psikiyatri birimlerinde alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımını saptamada yüksek duyarlılık (% 87,7) ve orta derecede özgüllük (% 68,1) gösterdiği bildirilmiştir (240). Testin Türkçe uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması da yapılmıştır (241).

3.2.5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılımcıların olurlarının alınması için hazırlanan bu formda, araştırmanın amacı, kullanılan tekniklerle ilgili kısa bilgilendirme, olası yan etkiler ve zararlar, araştırmacıların iletişim bilgileri bulunmaktadır. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun önerdiği şablona göre hazırlanan bu metin Ek-6'de incelenebilir.

3.3. Beyin Görüntüleme

3.3.1. Voksel Bazlı Görüntüleme

Görüntülerin Elde Edilmesi

Voksel Bazlı Morfometri (VBM) analizi için kullanılan yapısal MRG incelemeleri 8 kanallı kafa sargısının kullanıldığı 1.5 Tesla MR cihazı (GE Signa HDxt, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) ile yapıldı. Rutin kranial MR sekansları dışında yüksek rezolusyonlu T1 yapısal görüntüler elde etmek amacıyla SPGR (spoiled gradient recalled echo) sekansı uygulandı. Bu sekansda voksel boyutu 1mm x 1mm x 1mm olarak ayarlandı ve izotropik vokseller elde edildi. Görüntülerin elde edilmesi sırasında kullanılan diğer parametreler ise şöyledir: TR = 1900 ms, TE = 2.26 ms, matrix = 256 x 256, kesit sayısı = 176, FOV = 256 x 256 mm².

Görüntülerin İşlenmesi

Görüntülerin işlenmesi için SPM8 (Statistical Parametric Mapping) yazılımı (Welcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK-www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) ve VBM8 Toolbox (<http://www.neuro.uni-jena.de/vbm/>) adlı araç kutusu kullanıldı. Ön işlemeden önce tüm görüntüler görüntü artefaktları ve yapısal anomaliler açısından incelendi. Daha sonra tüm görüntülerin MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatları $x = 0$, $y = 0$, $z = 0$ olacak şekilde anterior

kommissüre elle ayarlandı. Daha sonra VBM Toolbox'ın önceden ayarlanmış parametreleriyle görüntüler standart MNI-uzayına yüksek boyutlu DARTEL normalizasyon kullanılarak registre edildi (242). Analizlerde kullanılmak üzere gri madde, beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısı olarak segmente edilen görüntüler modüle edildi. Daha sonra sapmış veriler olup olmadığı örneklem homojenitesiyle kontrol edildi. Sapmış data olmaması üzerine modüle edilmiş görüntüler FWHM 8 mm Gaussian kernel ile uzaysal olarak düzleştirildi.

Grup karşılaştırmaları

İkili grup karşılaştırmaları (alkol bağımlıları ve sağlıklı kontroller, alkol bağımlıları ve bağımlı olmayan kardeşleri, alkol bağımlılarının bağımlı olmayan kardeşleri ve sağlıklı kontroller) için SPM ile *ANCOVA* analizi, yaş, sigara içme durumu ve total gri madde hacimleri kovaryant olarak tanıtılarak yapıldı. Karşılaştırmalarda $p < 0.01$ eşik değeriyle ve 50 vokselde büyük kümeler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hacim farklılıklarının görüldüğü voksel gruplarının MNI koordinatları WFU-PickAtlas'a (<http://fmri.wfubmc.edu/software/pickatlas>, v. 3.0.5) kaydedilerek, bu koordinatların hangi bölgeye ait olduğu tespit edildi.

Total intrakraniyal hacmin hesaplanması

Ön işlemleri yapılmış görüntülerden VBM Toolbox'ın daha önceden ayarlanmış fonksiyonu ('Read Raw Volumes for GM/WM/CSF') kullanılarak toplam intrakraniyal hacim, gri madde, beyaz cevher ve serebrospinal sıvı hacimleri çıkarıldı. Her bir katılımcı için elde edilen bu hacimler SPSS'e aktararak tek yönlü varyans analizine sokuldu, *post-Hoc* analizler için ise Tukey testi kullanıldı.

3.3.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme

Görüntülerin Elde Edilmesi

İnceleme General Electric 1.5 Tesla Signa HDXT cihazında yapıldı. Rutin kranyal MR sekansları dışında yüksek rezolüsyonlu T1 yapısal görüntüler elde etmek amacıyla SPGR (spoiled gradient recalled echo) sekansı uygulandı. Bu sekansda voksel boyutu 1mmx1mmx1mm olacak, izotropik vokseller elde edildi (TR = 1900 ms, TE = 2.26 ms, matrix = 256x256, kesit sayısı = 176, FOV = 256x256mm²).

Daha sonra single shot eko planar yöntem ile difüzyon tensor görüntüler elde edildi. $b = 100 \text{ s/mm}^2$ ve difüzyona hassaslaştıran gradyanlar 30 yönde çalıştırıldı. İnceleme parametreleri şöyledir: TR = 6800ms, TE = 93ms, matrix = 128x128, FOV = 240x240 mm², kesit kalınlığı 3 mm, kesit sayısı 45, NEX = 2.

Görüntülerin İşlenmesi ve İstatistikler

DTG verileri FSL (FMRIB's Software Library) program paketinin bir parçası olan "FMRIB's (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) Diffusion Toolbox" yazılımı ile analiz edildi (243). Hareket artefaktının düzeltilmesi için "FSL EDDY CORRECT" kullanıldı. FSL "Brain Extraction Tool" (244) kullanılarak difüzyon ağırlıklı olmayan görüntünün maskesi oluşturulup daha sonra FSL DTIFIT kullanılarak tüm beyin için FA, λ_{II} (λ_1) ve λ^\perp ($(\lambda_2 + \lambda_3)/2$) haritaları çıkartılarak TBSS analizinde kullanıldı. Voksel karşılaştırmalı istatistik analizler için TBSS yöntemi kullanıldı. Kişilerin FA verileri doğrusal olmayan regresyon algoritması kullanılarak (FSL FNIRT) MNI kalıbının içindeki $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ FA şablonuna normalize edildi ve her katılımcının uzaysal olarak normalize edilmiş görüntülerinden ortalama FA görüntüleri elde edilip, tüm katılımcılarda ortak olan yolakların iskeleti çıkarıldı. Daha sonra ortalama FA iskeletindeki FA eşik seviyesi, katılımcılar arasında anlamlı değişkenlik gösteren periferik yolakların ve gri cevhere ait voksellerin dışlanması amacıyla 0.2'nin üstüne yükseltildi ve her katılımcının FA görüntüleri ortalama FA iskeleti üzerine yansıtıldı. Ayrıca her katılımcı için ortalama difüzivite (MD), aksiyal difüzivite (AD) ve radyal difüzivite (RD) hesaplandı ve tüm hastaların difüzivite dataları (sırasıyla MD, AD ve RD) standart şablona kaydedilerek, MNI şablonuna uyarlandı.

Gruplar hasta-kontrol, hasta-kardeş ve kardeş-kontrol olarak t-test kullanılarak karşılaştırıldı. Karşılaştırmalarda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Psikometrik ve Sosyodemografik Değişkenler İçin İstatistiksel Analizler

Katılımcıların sosyodemografik ve psikometrik değişkenlerinin veri analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) yazılım paketi 16. versiyon kullanıldı. Üçlü grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için tek yönlü varyans

analizi (ANOVA) ve *post-Hoc* Tukey ve Games-Howell testleri, kategorik değişkenli veriler için ise Ki-Kare testi uygulandı. İkili grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için *t*-test ve kategorik değişkenli veriler için ise Ki-Kare testi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Örnekleminin Sosyodemografik ve Psikometrik Değişkenleri

Çalışmaya dahil edilmek üzere görüşülen 32 alkol bağımlısı hastadan 15 kişi dahil edilme kriterlerine uymadığı için çalışmaya alınamamıştır. Araştırmaya dahil edilen 17 kişiden iki tanesinin VBM analizinde, üç tanesinin de DTG analizinde istatistiğe alınmasına engel olacak derecede bozukluk saptandığından çalışma dışı bırakılmıştır. Ulaşılan 28 kardeştan 12 tanesi araştırmaya katılmayı kabul etmemiş, kabul edenlerden de 6 kişi dahil edilme kriterlerine uymaması gerekçesiyle araştırmaya alınmamış böylece kardeş grubuna toplam 10 kişi dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna alınan 17 kişiden iki kişinin görüntü analizine alınmasına engel olacak düzeyde kalite sorunu saptandığından ve bir katılımcı da yapısal beyin anomalisi saptandığından araştırmanın dışında bırakılmıştır. Katılımcıların tümü erkekti (n = 39). Gruplar arasında yaş ($F_{2,36} = 1,37, p = 0,265$), eğitim süresi ($F_{2,36} = 0,31, p = 0,73$), alkolü ilk deneme yaşı ($F_{2,31} = 0,807, p = 0,455$) ve beden kitle indeksleri ($F_{2,36} = 2,53, p = 0,093$) açısından bir fark bulunmamıştır. Katılımcıların beşi yaşamı boyunca hiç alkol almamıştı. Medeni durum ve sigara içme oranları açısından ise gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (sırasıyla χ^2 : 10,914, df: 2, $p = 0.004$; χ^2 : 15,128, df: 4, $p = 0.004$). Alkol bağımlılarının düzenli içmeye başladıkları yaş, bugünkü yaşlarından çıkarılarak içme süreleri hesaplanmış ve ortalaması $12,4 \pm 6,8$ yıl olarak bulunmuştur. Ortalama ayıklık süreleri ise $43,46 \pm 30,32$ gündür. Katılımcıların sosyodemografik değişkenleri ile ilgili bilgiler Tablo 6'da incelenebilir.

Katılımcılara uygulanan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği puanları arasında gruplar arasında fark bulunmadı (sırasıyla $F_{2,36} = 2,94, p = 0,066$, $F_{2,36} = 1,59, p = 0,217$) katılımcıların hiçbirisi sendromal düzeyde bir anksiyete bozukluğu veya depresif bozukluğu karşılayacak düzeyde skorlar almadı. Katılımcılara uygulanan Michigan Alkolizm Tarama Testi sonuçlarına göre alkol bağımlılığı grubundaki tüm hastalar 10 ve üzerinde puan (aralık: 13 – 50) aldılar. Kardeş ve sağlıklı kontrol grubundaki tüm katılımcılar 4 ve altında skorlar aldı ve tümü sorunsuz içicilik kategorisindeydi.

Yapılan ANOVA analizinde gruplar arasında MATT puanları açısından anlamlı fark bulunurken ($F_{2,36} = 108,95, p < 0,001$), varyansların homojenliği testiyle null hipotezi reddedilmiştir ($p < 0,001$) ve *post-Hoc* Games-Howell testinde alkol bağımlısı grup ile etkilenmemiş kardeşler arasında ve alkol bağımlısı grup ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulundu (her ikisi için de $p < 0,001$). Etkilenmemiş kardeşlerin ve sağlıklı kontrollerin arasında ise MATT skorları açısından fark yoktu ($p = 0,223$). Katılımcıların psikometrik değişkenleri ile ilgili sonuçlar Tablo 6'da incelenebilir.

4.2. Beyin toplam hacimlerinin karşılaştırılması

Beyaz madde, gri madde ve toplam intrakraniyal hacimlerin üç grup arasında karşılaştırılması için yapılan ANOVA analizinde üç grup arasında beyaz madde ($F_{2,36} = 0,40, p = 0,671$) ve toplam intrakraniyal hacim ($F_{2,36} = 1,54, p = 0,226$) için anlamlı fark bulunmazken, toplam gri madde hacimleri gruplar arasında anlamlı olarak fark göstermektedir ($F_{2,36} = 4,90, p = 0,013$). Gri madde için varyansların homojenliği testiyle null hipotezi reddedilememiştir ($p = 0,68$) ve *post-Hoc* analiz için uygulanan Tukey testiyle alkol bağımlısı kişilerle (564 ± 42) sağlıklı kontroller arasında (609 ± 51) ve sağlıklı kontrollerle (609 ± 51) alkol bağımlılarının kardeşleri (565 ± 25) arasında ortalama gri madde hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,019$ ve $p = 0,048$). Ancak bu farklılık alkol bağımlılıkları ile alkol bağımlılarının kardeşleri arasında görülmemiştir (Tablo 7; Şekil 2).

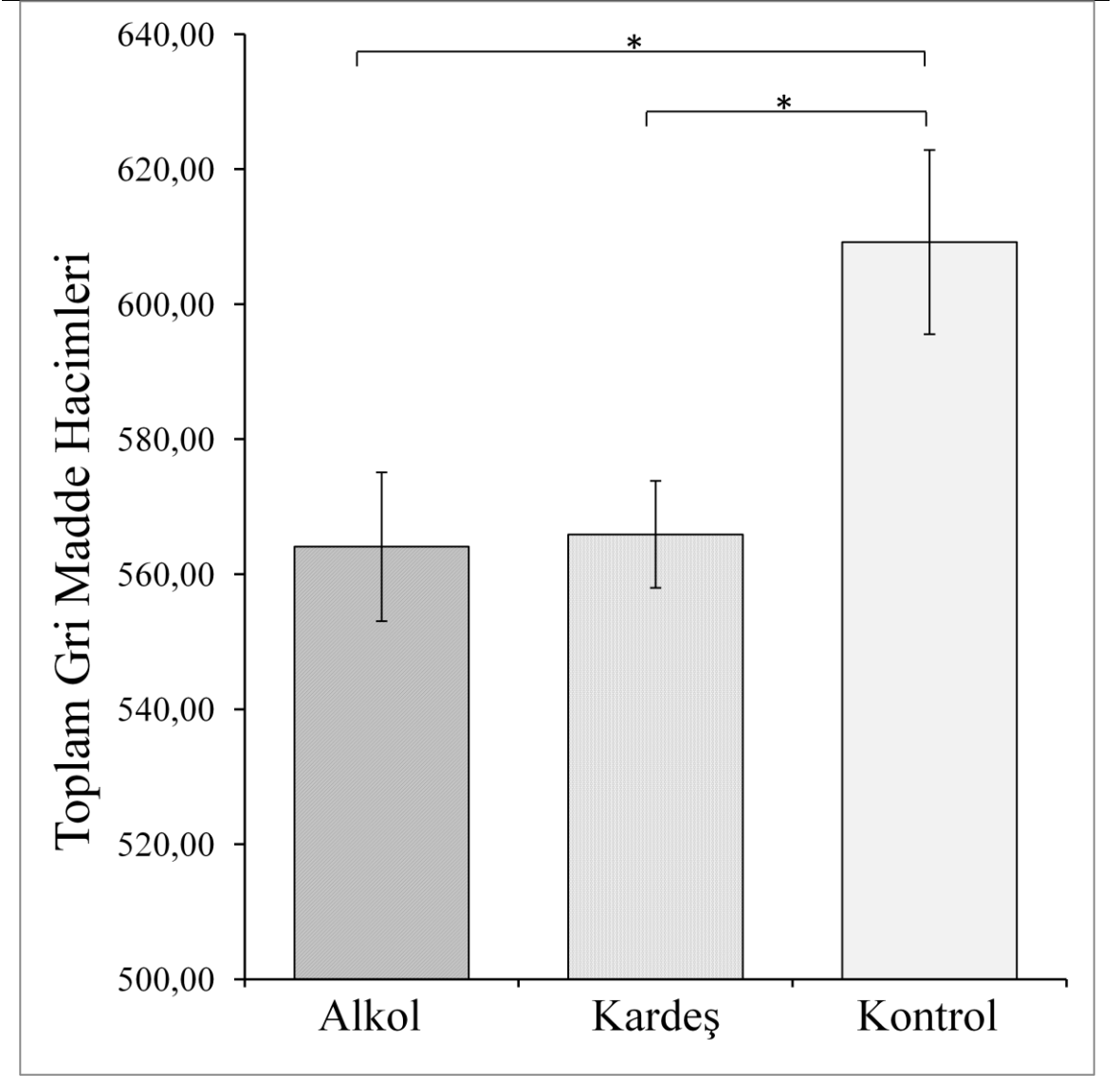
Tablo 6 Katılımcıların Sosyodemografik ve Psikometrik Değişkenleri

	<u>Alkol (n=15)</u>	<u>Kardeş (n=10)</u>	<u>Kontrol (n=14)</u>	<u>İstatistik</u>
Yaş (ort ± SS)	41,2 ± 6,51	46 ± 6,03	42,57 ± 8,40	$F_{2,36} = 1,37$ $p = 0,265$
Medeni durum				
<i>Evli</i>	4	11	9	$\chi^2: 10,91$
<i>Bekar</i>	5	3	0	df: 2
<i>Boşanmış</i>	6	0	1	$p = 0,004$
Eğitim süresi (ort ± SS)	9,06 ± 4,83	7,80 ± 3,52	9 ± 3,98	$F_{2,36} = 0,31$ $p = 0,73$
Beden Kitle İndeksi (ort ± SS)	24,26 ± 2,27	27,67 ± 5,91	26,27 ± 3,23	$F_{2,36} = 2,53$ $p = 0,093$
İlk Deneme Yaşı[‡] (ort ± SS)	17,13 ± 6,04	19 ± 8,38	20,2 ± 2,61	$F_{2,31} = 0,81$ $p = 0,455$
İçme Süresi (ort ± SS)	12,4 ± 6,81	-	-	-
Ayıklık süresi (ort ± SS)	43,46 ± 30,22	-	-	-
Sigara (E/H)	14/1	5/9	5/5	$\chi^2: 15,13$ df: 4 $p = 0,004$
HAM-D (ort ± SS)	2,93 ± 1,62	1,80 ± 1,03	1,71 ± 1,59	$F_{2,36} = 2,94$ $p = 0,066$
HAM-A (ort ± SS)	2,73 ± 2,21	1,50 ± 1,26	1,79 ± 1,76	$F_{2,36} = 1,59$ $p = 0,217$
MATT (ort ± SS)	34,47 ± 10,86	1,80 ± 1,81	0,71 ± 0,82	$F_{2,36} = 108,95$ $p < 0,001$

[‡] $n=34$, **HAM-D**: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, **HAM-A**: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, **MATT**: Michigan Alkolizm Tarama Testi

Tablo 7 Grupların total beyaz cevher, gri cevher ve intrakraniyal hacim ortalamaları

	<u>Alkol (n=15)</u>	<u>Kardeş (n=10)</u>	<u>Kontrol (n=14)</u>	<u>İstatistik</u>
Toplam beyaz cevher (ort ± SS)	504,33 ± 56,26	503,20 ± 64,94	520,43 ± 64,94	$F_{2,36} = 0,40$ $p = 0,671$
Toplam gri cevher (ort ± SS)	564,07 ± 42,74	565,9 ± 25,07	609,21 ± 51,03	$F_{2,36} = 4,90$ $p = 0,013$
Toplam İntrakraniyal Hacim (ort ± SS)	1354,21 ± 16,14	1325 ± 54,03	1401,64 ± 126,8	$F_{2,36} = 1,54$ $p = 0,226$

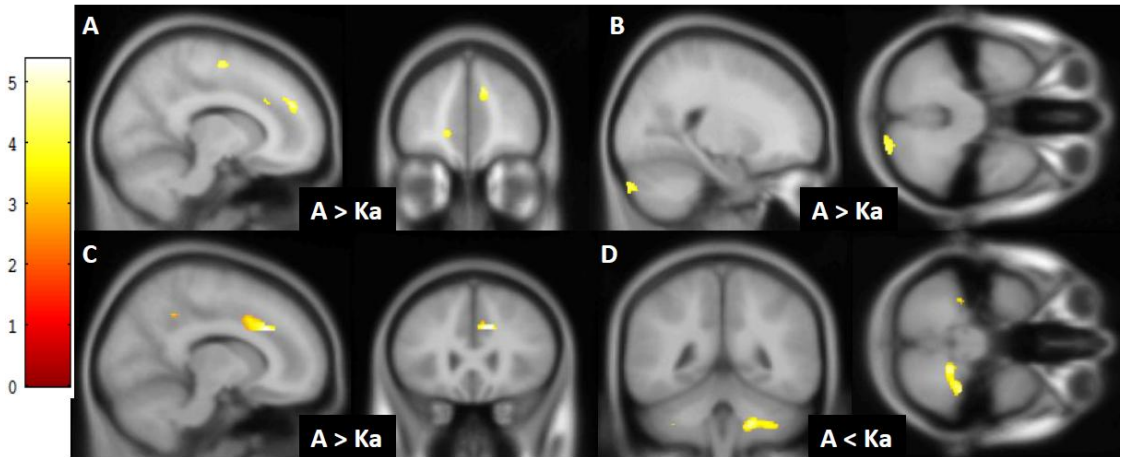


*: $p < 0.05$

Şekil 2 Toplam gri madde hacimlerinin üç grup için gösterilmesi

4.3. Voksel Bazlı Görüntüleme Analizleri

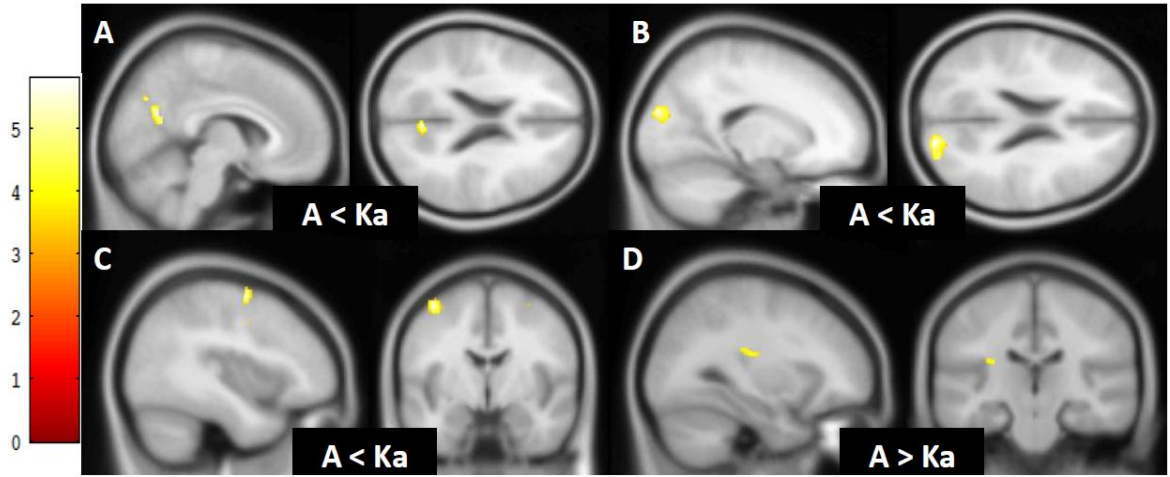
a. *Alkol bağımlısı grupta sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması:* Alkol bağımlısı grupta sağ superior frontal girus, sağ uvula ve sağ ön singulat girustaki gri cevher hacmi sağlıklı kontrollere göre daha fazlayken, sağ serebellar tonsilde gri cevher hacmi azalmış bulunmuştur ($p < 0,01$, küme büyüklüğü > 50 ; Şekil 3). MNI koordinatları, voksel büyüklükleri ve T değerleri Tablo 8’den incelenebilir.



Şekil 3 Alkol bağımlılarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması ($p < 0.01$, Küme büyüklüğü: 50)

A: Üst frontal girus (MNI: $x = 12, y = 48, z = 27$) **B:** Uvula (MNI: $x = 24, y = -90, z = -36$)
C: Ön singulat girus (MNI: $x = -16, y = -49, z = 28$) **D:** Serebellar Tonsil (MNI: $x = 21, y = -49, z = 42$)
A: Alkol bağımlısı grup, **Ko:** Sağlıklı kontroller

b. *Alkol bağımlısı grupta kardeşlerin karşılaştırılması:* Alkol bağımlısı grupta sağ kuneusta, sağ prekuneusta ve sol orta frontal girusta gri madde hacmi kardeşlere göre azalmışken, sol insuladaki gri madde hacmi kardeşlere göre artmış bulundu ($p < 0,01$, küme büyüklüğü > 50 ; Şekil 4). MNI koordinatları, voksel büyüklükleri ve T değerleri Tablo 8’den incelenebilir.

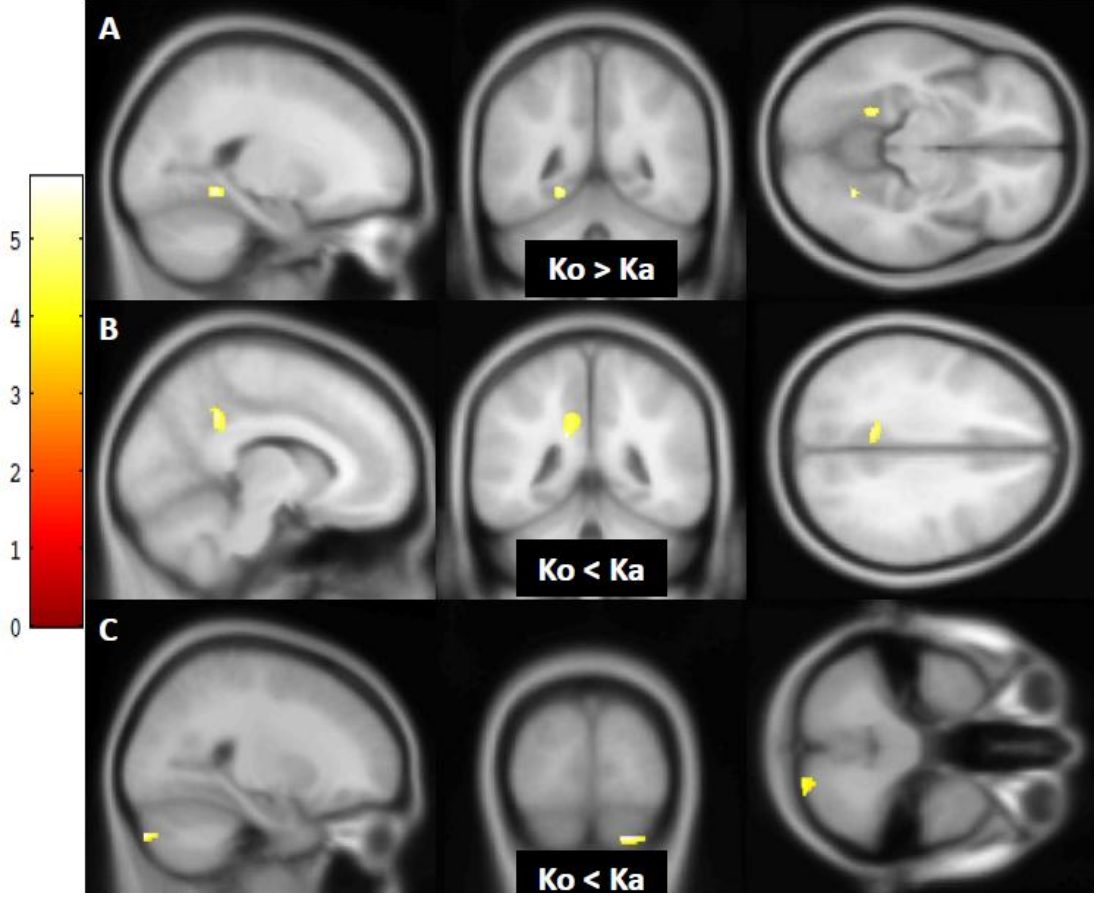


Şekil 4 Alkol bağımlılarının etkilenmemiş kardeşlerle karşılaştırılması ($p < 0.01$, küme büyüklüğü: 50)

A: Prekuneus (MNI: $x = 4, y = -66, z = 24$) **B:** Kuneus (MNI: $x = 18, y = -88, z = 22$) **C:** Orta frontal girus (MNI: $x = -42, y = -3, z = 61$) **D:** İnsula (MNI: $x = -30, y = -22, z = 19$)
A: Alkol bağımlısı grup, **Ka:** Kardeş grubu

c. Alkol bağımlılarının kardeşleri ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması:

Alkol bağımlılarının kardeşlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre sol parahipokampal girusta gri madde hacmi azalmışken, sol posterior singulat kortekste ve sağ tuber serebellumda gri madde hacimleri artmış bulundu ($p < 0,01$, küme büyüklüğü > 50 ; Şekil 5). MNI koordinatları, vksel büyüklükleri ve T değerleri Tablo 8'den incelenebilir.



Şekil 5 Etkilenmemiş kardeşlerle sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması ($p < 0.01$, küme büyüklüğü 50)

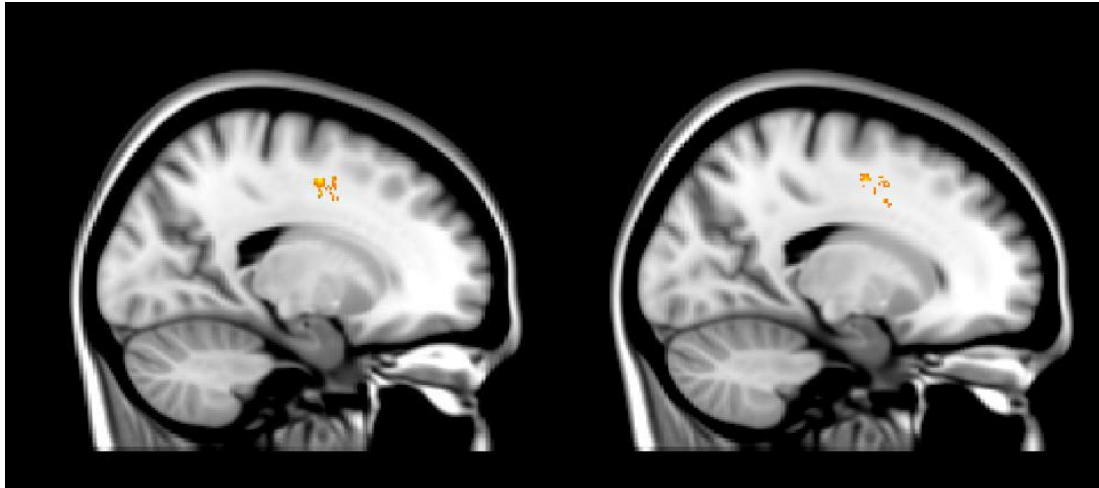
A: Parahipokampal girus (MNI: $x = -21, y = -48, z = 2$) **B:** Arka singulat girus (MNI: $x = -14, y = -43, z = 25$) **C:** Tuber Cerebellum (MNI: $x = 22, y = -90, z = -38$)
Ko: Sağlıklı kontrol grubu, **Ka:** Kardeş grubu

4.4. Difüzyon Tensör Görüntüleme Analizleri

Elde edilen beyaz cevher haritalarında FA değerleri alkol bağımlıların etkilenmemiş kardeşleriyle ($0,56 \pm 04, n = 10$) sağlıklı kontroller ($0,68 \pm 04, n = 14$) karşılaştırıldığında sağ superior longitudinal fasikülde kardeşlerin FA değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (MNI: $x = 72, y = 131, z = 108$, vokal kümesi: 91, $p_{FWE} = 0.033$) (Şekil 6). Alkol bağımlılarıyla ($n = 14$) kardeşler arasında ve alkol bağımlılarıyla sağlıklı kontroller arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 8 İkili grup karşılaştırmalarında saptanan gri madde hacim farklılıklarının özeti ($p < 0.01$, küme büyüklüğü: 50)

<u>Karşılaştırma</u>	<u>Bölgeler</u>	<u>MNI Koordinatları</u>			<u>Voksel sayısı</u>	<u>T değeri</u>	<u>Sonuç</u>
		<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>			
Alkol - Kontrol	Sup. Frontal Gyrus (sağ)	12	48	27	100	4,88	A > Ko
	Uvula (sağ)	24	-90	-36	148	4,21	A > Ko
	Anterior Singulat Gyrus (sağ)	-16	-49	28	141	3,52	A > Ko
	Serebellar Tonsil (sağ)	21	-49	42	450	4,26	A < Ko
Kardeş - Kontrol	Parahipokampal Gyrus (sol)	-21	-48	2	83	3,34	Ka < Ko
	Post. Singulat Gyrus (sol)	-14	-43	25	1021	5,37	Ka > Ko
	Tuber Serebellum (sağ)	22	-90	-38	348	4,09	Ka > Ko
Alkol - Kardeş	Insula (sol)	-30	-22	19	1031	3,96	A > Ka
	Cuneus (sağ)	18	-88	22	567	4,33	A < Ka
	Precuneus (sağ)	4	-66	24	400	4,57	A < Ka
	Mid. Frontal Gyrus (sol)	-42	-3	61	224	4,47	A < Ka



Şekil 6 Superior Longitudinal Fasikül

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada alkolün toksik etkilerini ve alkol bağımlılığı açısından yüksek risk altındaki bireylerin düşük risk altındaki bireylerle olan nöral farklılıklarını inceledik. Bulgular özetle şöyle sıralanabilir: 1) alkol bağımlısı bireyler ve etkilenmemiş kardeşlerin total gri madde hacimleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında azalmıştır, 2) alkol bağımlılığı fenotipi ile ilişkili olarak alkol bağımlılığı olan bireyler aile öyküsü negatif sağlıklı kontrollere göre superior frontal girusta, ön singulat girusta ve uvulada artmış gri madde hacmine, serebellar tonsilde ise azalmış gri madde hacmine sahiptirler, 3) alkol bağımlılığı olan bireyler, hastalıktan etkilenmemiş kardeşlere göre insulada artmış, kuneus, prekuneus ve orta frontal girusta azalmış gri madde hacmine sahiptirler, (4) alkol bağımlılığına ailesel yatkınlık ile ilişkili olarak etkilenmemiş kardeşler aile öyküsü negatif sağlıklı kontrollere göre parahipokampal girusta azalmış, arka singulat girusta ve tuber cerebellumda artmış gri madde hacmine sahiptirler. Beyaz cevher bütünlüğü ise bu grupta sağlıklı kontrollere göre sağ superior longitudinal fasikülde bozulmuş olarak saptanmıştır.

Daha önce total intrakraniyal hacmin aile öyküsü pozitif ve alkol bağımlılığı geliştirmiş bireylerde aile öyküsü negatif ve alkol bağımlılığı geliştirmiş bireylere göre azalmış olduğu gösterilmiştir (205). Aynı çalışmada bu fark total gri madde hacimleri ve beyaz madde hacimleri için ise gösterilememiştir. Adı geçen çalışmada iki grupta da alkol bağımlıları incelenmiştir. Bu açıdan çalışmamız etkilenmemiş kardeşlerde total gri madde hacminin incelendiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada etkilenmemiş kardeşlerle alkol bağımlıları arasında total gri madde hacmi açısından fark bulunmaması, bu durumun ailesel yatkınlıkla ilgili değil ama alkolün beyin üzerindeki doğrudan ya da dolaylı etkileriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Genetik etkenler gri madde hacimlerindeki bireysel farklılıkların % 82'sini açıklamaktadır (245). Bunun yanında santral sinir sisteminin gelişimi üzerine çevresel etkenlerin de rolü vardır. Uyarandan zengin çevrede yetişmek beyin gelişimini olumlu etkilerken (246), stresli ortamda büyümek, kronik strese maruz kalmak ve artmış bazal kortizol düzeyleri beyin gelişimini ve total intrakraniyal hacmi olumsuz etkiler (247). Dolayısıyla benzer genetik yapıya sahip ve benzer

gelişimsel çevreye maruz kalan bireyler kardeşlerden birinde hastalık gelişmiş olsa bile farklı genetik-çevresel etkenlere maruz kalmış aile öyküsü negatif bireylerden farklılık gösterirler. Ayrıca beynin gelişimsel döneminde maruz kaldığı ve aynı zamanda kalıtılan yapısı, alkol bağımlılığı gibi mental hastalıklara yatkınlık yaratıyor olabilir.

Alkol bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre sağ üst frontal girusta artmış gri madde hacmi saptanmıştır. Alkol bağımlılığında kortikal hacimlerle ilgili yapılan çalışmalarda orta, üst frontal ve prefrontal kortekste hacim azalması görülmüştür (118, 127). Bu hacim azalması ayıklıkla birlikte geri dönüşlü de olabilir (248). Bu çalışmada alkol bağımlılarında saptanan, kardeşlere göre sol orta frontal kortekste gri madde hacmi azalması literatürdeki daha önceki bulgularla uyumludur ve alkolün toksik etkilerine ikincil ortaya çıktığı söylenebilir. Ancak alkol bağımlısı grupta sağ üst frontal girustaki gri madde hacminin sağlıklı kontrollere göre artmış olması beklenmedik bir bulgudur. Bu hacim artışının alkolün bırakılmasının ardından kortikal yenilenmeyle birlikte oluşan nöroplastik değişiklikler ve rejenerasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir. Ancak bu bulgunun daha geniş örneklemlerle bir çalışmada yinelenmesine ihtiyaç vardır.

Alkol bağımlılığının fenotipi ile ilişkili diğer bulgumuz ise alkol bağımlılarında sağ ön singulat girusta saptanan sağlıklı kontrollere göre gri madde hacmindeki artıştır. 2015 yılına ait bir meta-analize alınan dokuz voksel bazlı morfometri çalışmasının tümünde anterior singulat korteksi de içeren orbitofrontal kortekste gri madde hacminde anlamlı azalma tespit edilmiştir (249). Başka çalışmalarda ayıklığın ilk bir haftasında gri madde kaybında iyileşmeler başladığı, bu iyileşmenin zamanla arttığı ve ön singulat girusun da bu iyileşmeye en duyarlı bölgelerden birisi olduğu da bildirilmiştir (135). Örneklemimizin ayıklık süresinin ortalama 43 gün yani 6 haftadan daha uzun süreli olduğu düşünülürse, bu hacim artışı kompensatuar bir iyileşme reaksiyonu olarak değerlendirilebilir. Bunların yanında ön singulat korteks karar verme, emosyon işleme, risk değerlendirme, çatışmanın gözlemlenmesi ve değerlendirilmesi gibi bilişsel işlevlerde rol oynar ve bağımlılık da bu alanlarda az ya da çok bir bozulmayla ilişkilidir. Bu bölgeye ait hacim ve işlev değişikliklerinin alkol bağımlısı kişilerde görülmesi bu bireylerdeki kişisel yatkınlıkla da açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda alkol bağımlılarında sağlıklı

kontrollere göre alkolün toksik etkilerine ikincil gelişen hacim değişiklikleri beynin sağ hemisferindedir ve bu daha önce bildirilmiş olan, beynin sağ tarafının alkolün toksik etkilerine daha duyarlı olduğu bulgusu ile de uyumludur (250).

Alkol bağımlılarında etkilenmemiş kardeşlerine göre artmış sol insular korteks hacmi, ailesel yatkınlıktan çok, alkol kullanımı sonucu ortaya çıkan bir yapısal bir değişiklik olarak yorumlanabilir. İnsulanın sosyal biliş, empati kurabilme, ağrı algısı, vücudun içsel duyuları, homeostasis ile ilişkili olduğu bilinmektedir (251). Özellikle ön singulat korteksle birlikte emosyon regülasyonu ve önem atfetme (salience) süreçlerinde kritik rol oynadığı düşünülmekte ve “salience ağı”nın önemli bir parçası olarak adlandırılmaktadır (252). Bu noktada insulanın madde alımıyla ilişkili içten gelen uyarılarla ilgili bellek oluşturulması ve bu maddelere karşı aşermeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir ki aşermeyle ilgili yapılan araştırmalar sigara ve kokain bağımlılarında aşermenin artmış bilateral insula aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (253, 254). Alkol bağımlılarında yapılan bir çalışma ise bilateral insular aktivasyonun alkolle ilişkili ipuçlarıyla karşılaşmada sosyal içicilere göre artmış olduğunu göstermiştir (255). Volumetrik çalışmalar ise madde bağımlılarında insula hacimlerinin sağlıklı popülasyona göre azaldığını bulmuştur (251). Bizim bulgularımızda alkol bağımlılarında etkilenmemiş kardeşlere göre insula hacimlerindeki artış, benzer genetik yapıya sahip, benzer çevresel etkenlere maruz kalmış bu bireylerin alkol bağımlısı olmalarında etkili olabilecek madde kullanımıyla ilgili karar verme ve önem atfetme süreçleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu hacimsel değişim kalıcı değil, erken remisyon döneminde olan alkol bağımlıları için aşerme sürecinde ortaya çıkan bir değişiklik olarak da yorumlanabilir. Bunun yanında insulanın serebrovasküler olaylarda hasar görmesi sigara aşermesinin azalmasına neden olmakta veya hayvanlarda yapılan lezyon çalışmalarında madde arama davranışını azaltmaktadır (256). Bu verilerle insulanın bağımlılık tedavilerinde, belki nöromodulator yöntemlerle, yeni ve üzerinde durulması gereken bir bölge olduğu söylenebilir.

Bir diğer bulgu ise alkol bağımlısı grupta etkilenmemiş kardeşlere göre sağ kuneus ve prekuneusta gözlemlenen hacim azalmasıdır. Bu bulgu daha önce alkolün toksik etkileriyle ilişkili olarak kuneus ve prekuneusta gösterilmiş azalmış gri madde hacmi bulgusuyla benzerdir (127). Prekuneus varsayılan mod ağının prefrontal

korteks, ön singulat korteks ile birlikte önemli bir parçasıdır ve bu ağa yetersiz katılımı daha önce AÖP bireylerde gösterilmiş ve alkol bağımlılığına yakınlıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (223). En az 3 yıldır madde kullanmayan eroin bağımlılarıyla yapılan bir çalışmada eroin bağımlılarının sağlıklı kontrollere göre kuneus ve prekuneusta azalmış gri madde hacmine sahip oldukları ve varsayılan mod ağında azalmış katılım gösterdikleri bulunmuştur (257). Bipolar I bozukluk tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada artmış kuneus gri madde hacmi daha iyi inhibisyon yanıtıyla ilişkili bulunmuştur (258). Başka bir fMRG çalışmasında patolojik kumar oynaması olan kişilerin sağlıklı kontrollere göre kumarla ilişkili görsel uyarılar sırasında kuneusta ve prekuneusta artmış aktivasyon gösterdikleri bulunmuş ve bu durum patolojik kumar oynaması olan kişilerin ipuçlarına artmış önem atfetme ve bu ipuçlarını ödülle ilişkilendirmeleriyle ilgili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (259).

Alkol bağımlılığına yakınlık ile ilgili olarak etkilenmemiş kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre azalmış sol parahipokampal girus hacmi, artmış sol arka singulat girus ve sağ tuber serebellum hacmi saptanmıştır. Alkol bağımlılığında aile öyküsü pozitif bireylerde, hastalıktan etkilenmemişken yapılan ailesel risk çalışmalarında alkol bağımlılığına yakınlıkla ilişkili olarak, amigdalada (187-191), hipokampus / parahipokampal girusta (190, 196, 197), nukleus akkumbenste (189), orbitofrontal kortekste azalmış gri madde hacmi (201), artmış total serebellum hacmi (202, 203) ve azalmış total intrakraniyal hacim (205) önerilmiştir. Bu çalışmaların tümünde yüksek riskli gruba sadece alkol bağımlılarının ergen veya genç erişkin çocukları alınmıştır. Birçok araştırmacıya göre beyin maturasyonu 25 yaş civarına kadar sürer (260) ve alkol bağımlılığı için pozitif aile öyküsü olan kişilerde de “gelişimsel gecikmeden” bahsedilmektedir (261). Bu çalışmalarda gelişimsel gecikmenin dışlanamamış olduğunu söylemek mümkündür. Sadece Dager *et al.*'ın çalışmasına kardeşler de dahil edilmiş ancak bu çalışmada analizler çocuklar ve kardeşlerden oluşan birinci derece akrabaların tümü için yapılmıştır (191). Parahipokampal girusta hacim azalmasını alkol bağımlılığına yakınlıkla ilişkili riskli bir bölge olarak öneren Sjoerds *et al.*'ın yaptığı çalışmada yüksek riskli bireylerde sağ parahipokampal girus hacimlerinde düşük riskli bireylere göre anlamlı hacim azalması saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek riskli gruba sadece alkol bağımlılarının

çocukları alınmıştır ve katılımcılardaki psikopatoloji dışlanmamıştır (196). Bu çalışma sadece kardeşleri dahil etmesi açısından literatürdeki ilk çalışmadır.

Bu çalışmada hem alkol bağımlılarında, hem etkilenmemiş kardeşlerinde serebellum hacminde değişiklikler saptanmıştır. Alkol bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre sağ serebellar tonsilde azalmış gri madde hacmi, sağ uvulada artmış gri madde hacmi ve etkilenmemiş kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre sağ tuberde artmış gri madde hacmi olduğu belirlenmiştir. Alkolün beyin üzerindeki toksik etkilerini inceleyen bir derlemede, postmortem çalışmalardaki volumetrik ve histopatolojik incelemelerde, bilgisayarlı tomografi ve MRG ile yapılmış ROI analizlerinde, serebellumun alkolün toksik etkilerine oldukça duyarlı olduğu ve vermiste daha fazla olmak üzere tüm serebellumda yaygın atrofi görüldüğü bildirilmiştir (112). Serebellar tonsildeki azalmış gri madde hacmi alkolün toksik etkilerine ikincil ortaya çıkmış olabilir. Daha önce ROI metodu kullanılan ve alkol bağımlılarının ergen ve genç erişkin çocuklarında yapılan iki çalışmada da etkilenmemiş bireylerdeki serebellar hacimlerde artış saptanmış ve alkol-madde maruziyetinin etkisi çıkarıldığında, bu bireylerin sağlıklı kontrollere göre hala artmış serebellar gri madde hacmine sahip oldukları bildirilmiştir (202, 203). Ergenlerde ve genç erişkinlerde alkol ve madde alımı olmadan da serebellum hacimlerinde artış gösterilmesi, genetik açıdan yüklü bu popülasyonda, serebellar hacim artışının bağımlılığa yatkınlık yaratan yapısal bir bulgu olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Bu çalışmada gri madde hacminde artış saptanan uvula ve tuber, vermiş serebellinin bir parçasıdır ve serebellumun arka alt kısmında yer alırlar. Bu yapıları da kapsayan orta hat serebellar yapıların limbik sistemde ödül ilişkili yapılarda dopamin salınımını modüle ettiği gösterilmiştir (262). Serebellumun limbik sistemle ilişkisini ve davranışsal değişimlerle bağlantısını gösteren başka bir çalışmada ise obsesif kompulsif bozukluk tanılı hastalarda ön serebellum gri madde hacminde artış ve amigdala hacminde azalma olduğu gösterilmiştir (263). Daha önce alkol bağımlılığı için genetik risk altındaki bireylerde alkol bağımlılığına yatkınlıkla ilişkili olduğu belirtilen artmış total serebellum hacimleri ve azalmış amigdala hacimleri saptanması (187, 202, 203) bu iki durum arasındaki benzerliğe dikkati çekmektedir. Bu benzerlik genetik açıdan yüklülüğü olan bireylerin alkol bağımlılığına yatkınlıklarının kompulsif bir davranış paternine yatkınlıkla

açıklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca serebellumdaki, özellikle vermal bölgedeki, hacim değişiklikleri çevresel etkenlere de açık gibi görünmektedir. Çocukluk çağında fiziksel kötü muameleye maruz kalmış genç erişkinlerde vermal serebellum hacimleri artmış alkollü içecek tüketim miktarıyla pozitif ilişkili bulunmuştur (264). Başka bir çalışmada ise anne karnında fetal alkol sendromuna neden olmayacak düzeyde alkole maruz kalmanın vermal morfolojiyi bozduğu ve bunun kognitif defisitlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (265). Serebellumun alkol bağımlılığındaki davranışsal değişiklikler ve kognitif yetersizliklerle bağlantısına ilişkin bulgular, serebellar gri madde hacmindeki değişikliklerin alkol bağımlılığına yakınlıkla ilişkili olası bir yapısal endofenotip adayı olabileceğini düşündürmektedir.

Kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre saptanan diğer bulgular ise sol parahipokampal girus gri madde hacminde azalma ve sol arka singular korteks gri madde hacminde artıştır. Parahipokampal girus, hipokampal oluşumun bir parçasıdır ve epizodik bellek oluşumunda anahtar role sahiptir (266). Ayrıca parahipokampal girus dürtü denetimini ve emosyon regülasyonunu sağlayan nöral sistemler içinde de önemli bir yerde durmaktadır (267). Dürtüsellik ile bağımlılık davranışı arasındaki ilişki ise çok defa çalışılmıştır ve pozitif aile öyküsü olan bireylerde dürtüsellik skorları daha yüksektir, bu bireyler yanıt inhibisyonunda zorluklar yaşarlar ve dürtüsellik bir davranışsal endofenotip adayı olduğu düşünülmektedir (166-169). Parahipokampal girus amigdala ile yaptığı bağlantılarla motivasyonla ilişkili davranışların oluşturulması ve sürdürülmesinde de rol alır ve hayvanlarda kendi kendine madde uygulamasıyla ilişkili bulunmuştur (268). Ayrıca parahipokampal girus beyinde genişletilmiş ödül ağının kortikal bileşenleri arasındadır ve ödül işlemlenmesine katkı koyar (134). Alkol bağımlılığı için yüksek riskli ve düşük riskli kişilerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, sol parahipokampal girus hacminin dışavurum belirtileriyle (ihmkar ve agresif davranışlar gibi) negatif korelasyon gösterdiği ve yüksek riskli bireylerde düşük riskli bireylere göre hacimlerin daha düşük olduğu bulunmuştur (190). Parahipokampal girusun alkol bağımlılığı açısından yüksek riskli bireylerde azalmış hacimleri bu kişilerdeki emosyon regülasyonu ile ilgili sorunlar, stres duyarlılığı, yanıt inhibisyonunda yetersizlik, ödül işlemlenmesi ve artmış dürtüsellik üzerinden bu bireylerin bağımlılığa yakınlıklarını açıklayan bir beyin bölgesi olduğu düşünülebilir.

Bir diğere bulgu ise arka singulat kortekste etkilenmemiş kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre saptadığımız gri madde hacmindeki artıştır. Arka singulat korteks, beyindeki varsayılan mod ağında merkezi rolü olan bir bölgedir ve beyinin birçok bölgesiyle bağlantılar yapar (269). Varsayılan mod ağı, bir kişi dış dünyaya odaklanmadığında ve beyin uyanıklık halindeyken en aktif halindedir. Hayal kurma, dalgınlık hali, kendinle ilgili düşünme, geçmişi hatırlama veya gelecekle ilgili plan yapma gibi işlevler sırasında aktifleşir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ödevin gösterilmediği ve aktif uyarının olmadığı sırada aktive olur (270). Aile öyküsü pozitif kişilerle yapılan bir dinlenme durumu fMRG çalışmasında arka singulat girusla ilişkili varsayılan mod ağında yetersiz katılım gösterilmiştir (223). Bunun dışında arka singulat korteks ağı işlemlenmesi ve epizodik belleğin geri çağırılmasında da rol oynar (271). Bir çalışmada artmış arka singulat korteks hacminin işlem belleği performansında azalmayla ilgili olduğu gösterilmiştir (272). Daha önce alkol bağımlılığı açısından yüksek riskli bireylerle yapılan çalışmalarda arka singulat korteks hacimlerinde farklılık bulan bir araştırma bulunmamaktadır. Bizim bulgumuz ise arka singulat korteksin işlevleri ve alkol bağımlılığına yatkınlık yaratan kognitif durumlar (işlem belleği ödevlerinde yetersizlik ve beyinde işlevsel değişiklikler, buna bağlı karar vermede güçlükler ve riskli davranışlara karar verme gibi) düşünüldüğünde arka singulat korteksteki hacim artışının alkol bağımlılığına yatkınlık ilişkili bir bölge olabileceği ancak bunun aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Etkilenmemiş kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre saptadığımız bu hacim değişikliklerinin bir kısmının alkol bağımlısı grupta gösterilememiş olması örneklemin küçük olmasına, alkol bağımlılarının kullanmakta olduğu ilaçların ve alkolün etkilerinin alkol bağımlısı gruptaki yapısal değişiklikleri maskeleyebilmesine bağlı olabilir.

Bu çalışma alkol bağımlılarının etkilenmemiş kardeşleriyle, aile öyküsü negatif sağlıklı kontroller arasında beyaz cevher bütünlüğünde de (sağ superior longitudinal fasikülde) farklılıklar saptamıştır. Bu çalışma, daha önce yapılan DTG araştırmalarından farklı olarak, ergen ve genç erişkin grupla değil etkilenmemiş erişkin kardeşlerle yapılan ilk çalışmadır.

Çalışmada alkol bağımlılığına yatkınlık oluşturan beyaz cevher bozulmalarıyla ilişkili yaptığımız karşılaştırmada etkilenmemiş kardeşlerin, sağlıklı

kontrollere göre superior longitudinal fasikülde (SLF) azalmış FA değerleri gösterdikleri bulunmuştur. SLF esas olarak frontal lob ile oksipital lobu birbirine bağlar, bunun yanında parietal ve temporal loblar ile de bağlantı kurar (209). SLF'deki FA değerleri ile nöropsikolojik performans arasında pozitif ilişki bildirilmiştir. Bu yolaktaki yeterli maturasyon dikkat, bellek, yürütücü işlevler ve motor becerilerin gelişimi açısından önem taşır. SLF'nin prefrontal korteksle olan bağlantıları üzerinden, yüksek riskli gruptaki bireyler bu yolaktaki gelişimsel sorunlar sonucunda planlama, önem atfetme, ve dış dünyaya kendi içsel hedeflerine uygun yanıtlar geliştirme gibi alanlarda davranışsal sorunlar yaşayabilirler (208). Sol hemisferdeki azalmış FA değerleri verbal performans ile ilişkilirken, sağ hemisferdeki beyaz cevher bütünlüğü visiyospasyal yapı bozuklukları ile ilişkilidir (273). Visiyospasyal yapılar temel bilişsel işlevlerdendir ve bir şekli bütünü bir parçası olarak görebilme yetisi, orijinal bir şeklin kopyasını çıkarabilme, birleştirilmemiş bir eşyanın montajını yapabilme yeteneklerini ifade eder (274). Bu çalışmada etkilenmemiş kardeşlerde aile öyküsü negatif sağlıklı kontrollere göre sağ SLF'de FA değerlerinin azaldığını saptadık. Daha önceki çalışmaların ikisinde sol SLF'de aile öyküsü pozitif grupta azalmış FA değerleri saptanmışken (208, 209), iki çalışmada bilateral SLF'lerde aile öyküsü pozitif bireylerde FA azalması saptanmıştır (210, 211). Acheson *et al.*'in (210) yaptığı çalışmada, SLF'deki FA farklılıkları ergenlerde tespit edilmişken, erişkin kohortlarında bu farklılığın devam ettiği gösterilememiştir. Squeglia *et al.*'in (211) yaptığı çalışmada ise analizler yaş, eğitim ve sosyoekonomik durum için düzeltilince gruplar arasındaki farkın ortadan kalktığı belirtilmiştir. Bu verilerin hepsi birlikte düşünüldüğünde, SLF'deki azalmış FA değerleri alkol bağımlılığına yatkınlıkla ilişkili bir beyaz cevher anomalisi olabilir ancak bu verinin yorum gücünün artırılması için daha geniş örneklemli çalışmalarla replike edilmesine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın daha önce yapılan araştırmalara göre güçlü yanlarından birisi sadece ergenlerde veya genç erişkinlerde değil beyin maturasyonunu tamamlamış olduğu kabul edilen yaş grubunda ve yaşamboyu alkol kullanım bozukluklarının dışlanarak yapılmış olmasıdır.

Çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri örnekleminin küçük olmasıdır. Bu durum istatistiksel gücü zayıflatarak gruplar arası karşılaştırmalarda yalancı

pozitifliklere yol açmış olabilir. Bu nedenle çalışmanın sonuçları bu alanda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle bir ön veri olarak kabul edilerek örneklemin genişletilmesi planlanmıştır. Bunun yanında çalışma kesitsel bir çalışmadır ve özellikle alkol bağımlılığında tedavi arayışı olan hasta grubunu yansıtmaktadır. Oysa alkol bağımlılığında hastaların önemli bir kısmı tedavi arayışında değildir. Bu, çalışmamızın genel popülasyona uyarlanmasını güçleştirmektedir. Ayrıca tanısal açıdan alkol bağımlılığı tanı kriterleri dışında diğer 1. Eksen ruhsal bozukluklara dönük yapılandırılmış bir görüşme kılavuzu uygulanmaması göz önünde bulundurulması gereken başka bir kısıtlılıktır. Aynı şekilde aile öyküsünün de öz bildirime dayalı olması yanlış bildirimlere neden olmuş olabilir. Aile öyküsünün kardeşler dışında diğer birinci ve ikinci derece akrabalarda da sorgulanması aile öyküsü indeksi çıkarılmasına ve grupların kendi içinde karıştırıcı bir faktör olabilecek çoklu alkol bağımlılığı durumlarının belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca hem total gri madde miktarını hem de bölgesel farklılıkları etkilediği bilinen zeka düzeyinin ölçülmemiş olması çalışmamızın başka bir kısıtlılığıdır. Sonuçların yorumlanırken, etkilenmemiş kardeş grubunda alkol bağımlılığı için genetik penetransın farklı düzeylerde olabileceği göz önünde bulundurulması gereken bir başka faktördür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma alkol bağımlılığına ailesel yatkınlıkla ilişkili beyin yapısal değişikliklerini incelemek üzere, alkol bağımlılığı bulunan bireylerin yanısıra hastalıktan etkilenmemiş erişkin kardeşlerinin de incelendiği ilk beyin görüntüleme çalışmasıdır. Alkol bağımlılarında saptanan üst frontal girusta, ön singulat girusta, uvulada hacim artışı ve sağ serebellar tonsilde hacim azalması alkol bağımlılığı fenotipiyle ilişkili gri madde değişiklikleri olarak yorumlanabilir. Etkilenmemiş kardeşlerde sağlıklı kontrollere göre azalmış parahipokampal girus hacmi, artmış arka singulat hacmi ve artmış sağ tuber serebellum hacmi saptanmıştır. Serebellum, hem alkol bağımlılarında, hem etkilenmemiş kardeşlerinde hacimsel değişiklikler göstermektedir, bu açıdan alkol bağımlılığı için potansiyel bir yapısal endofenotip adayı olduğu düşünülebilir. Bulguların daha geniş örneklemlerle, uzunlamasına çalışmalarda tekrarlanmasına ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

ALKOL BAĞIMLILARINDA VE KARDEŞLERİNDE BEYAZ CEVHERİN VE GRİ MADDE HACMİNİN İNCELENMESİ

Alkol bağımlılığı, genetik geçiş gösteren bir hastalıktır ve alkol bağımlılarında beyinde beyaz ve gri cevherde çeşitli yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Etkilenmemiş birinci derece akrabalarındaki yapısal beyin görüntüleme bulguları alkolün nörotoksik ve metabolik etkilerinden bağımsız olarak hastalığa yatkınlıkla ilişkili beyin yapılarını belirlemede önemli veriler sağlayabilir.

Çalışmada 15 alkol bağımlısı hasta (AB), 10 etkilenmemiş kardeş ve 14 alkol bağımlılığı için aile öyküsü bulunmayan sağlıklı kontrolden (SK) elde edilen beyin görüntüleme verileri gri madde hacmi ve beyaz cevher bütünlüğü açısından voksel bazlı morfometri ve difüzyon tensör görüntüleme yöntemiyle karşılaştırmalı olarak analiz edildi. Voksel bazlı analizde $p < 0,01$ ve küme büyüklüğü > 50 voksel; DTG analizinde ise $p_{FWE} < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

AB'de, SK grubuna göre sağ üst frontal girus, ön singulat girus, sağ insula hacmi artmış, sağ serebellar tonsil hacmi azalmış olarak bulundu. AB'de kardeşlere göre sol insulada artmış, sağ kuneus, prekuneus ve orta frontal girusta azalmış gri madde hacmi saptandı. Kardeşler SK ile karşılaştırıldığında, arka singulat girusta ve tuber serebellumda artmış, sol parahipokampal girusta da azalmış gri madde hacmi saptandı. Kardeşlerde üst longitudinal fasikülde fraksiyonel anizotropi sağlıklı kontrollere göre azalmışken, AB'lerde SK'ya göre fark bulunmamıştır.

Hem alkol bağımlılarında hem de etkilenmemiş kardeşlerde saptanan sağ serebellum hacmindeki değişiklikler, alkol bağımlılığına ailesel yatkınlıkla ilişkili potansiyel bir endofenotip adayı olabileceğini düşündürmektedir. Alkol bağımlılığı fenotipi ile ilişkili gri madde hacmi değişikliklerisağ üst frontal girus, uvula, ön singulat korteks ve serebellar tonsilde saptanmıştır. Alkol bağımlılığına ailesel yatkınlıkla ilgili olabilecek bir yapısal farklılık ise superior longitudinal fasikülde azalmış beyaz cevher bütünlüğüdür. Bu bulguların uzunlamasına ve geniş örneklemli çalışmalarda tekrar edilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alkol Bağımlılığı, Beyin Görüntüleme, Voksel Bazlı Morfometri, Difüzyon Tensör Görüntüleme, Endofenotipler

8. SUMMARY

ANALYSIS OF BRAIN WHITE AND GRAY MATTER CHARACTERISTICS IN ALCOHOL DEPENDENT PATIENTS AND IN THEIR SIBLINGS

Alcohol dependence is a hereditary disorder and several structural deficits has been shown in gray matter (GM) and in white matter (WM) in patients (ADP). Structural brain abnormalities in unaffected first-degree siblings may reveal neuroanatomical structures that are associated with vulnerability without the confounding effects of neurotoxic and metabolic effects due to alcohol use.

Brain imaging data that had been collected from 15 ADP, 10 unaffected siblings and 14 healthy controls (HC) with no family history of alcohol dependence was analyzed using voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging methods. Group comparisons were controlled with a threshold of $p < 0,01$ and minimum cluster size of 50 voxels for voxel-based analysis and of $p_{FWE} < 0,05$ for DTI.

Increased GM volume in right superior frontal gyrus, right uvula, anterior cingulate gyrus and decreased GM volume in right cerebellar tonsil was detected in ADP compared to HC. Increased GM volume in left insula and decreased GM volume in right precuneus, left middle frontal gyrus, right cuneus was detected in ADP compared to siblings. Comparing siblings to HC, increased GM volume in posterior cingulate gyrus, right tuber cerebellum and decreased GM volume was detected. While fractional anisotropy in superior longitudinal fasciculus (SLF) in siblings was lower than HC, there were no WM differences between ADP and HC.

Volumetric differences observed in right cerebellum in both ADP and in unaffected siblings might be a potential endophenotype candidate that is related to familial vulnerability to alcohol dependence. Increased GM volumes in the right superior frontal gyrus, right uvula, right anterior cingulated gyrus and decreased GM volume in the right cerebellar tonsil was detected regarding alcohol dependence phenotype. Decreased WM integrity in the right SLF may be related to genetic vulnerability to alcohol dependence. However, these findings are needed to be replicated in longitudinal studies with larger sample size.

Keywords: Alcohol Dependence, Brain Imaging, Voxel-Based Morphometry, Diffusion Tensor Imaging, Endophenotypes

9. KAYNAKLAR

1. Adams R, Victor M. Alcohol and Alcoholism in Principles of Neurology. 1990 ed. New York: McGrawHill; 1990.
2. Işık E, Taner E, Işık U. Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara: Psimetrik Yay; 2008.
3. Yapıcı A. Alkol bağımlılarında depresyon ve anksiyetenin yetiyitimi ve yaşam kalitesine etkisi [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi; 2006.
4. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 1992.
5. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan. 5th ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
6. Türkcan A. Alkolün Biyolojik Etkileri, Farmakolojisi, Emilimi, Dağılımı, Metabolizması ve Organ Sistemleri Üzerine Etkileri. Türkiye Klinikleri psikiyatri Özel Dergisi. 2010;3(3):30-6.
7. 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.
8. İlater T, Tekin F. Alkol Metabolizması. Güncel Gastroenteroloji. 2005;9(1):58-62.
9. Yin SJ, Bosron WF, Magnes 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.
10. Ariyoshi T, Takabatake E, Remmer H. Drug metabolism in ethanol-induced fatty liver. Life sciences. 1970;9(7):361-9.
11. 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.
12. Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R. Neuropharmacology of alcohol addiction. British journal of pharmacology. 2008;154(2):299-315.
13. 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 : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2013;14(8):549-64.
14. Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry Türkçe çeviri. 8th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.
15. 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.
16. Ceylan M, Göka E. Alkol kullanım bozuklukları ve tedavisi, Araştırmada ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri içinde. İstanbul,2004.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III). 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1980.

18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 3rd edition, revised (DSM-III-R). Washington DC: American Psychiatric Association; 1987.
19. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR). 4th ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.
20. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*. 1987;236(4800):410-6.
21. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. 2nd ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.
22. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS, et al. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Archives of general psychiatry*. 1992;49(8):599-608.
23. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health. Luxembourg: World Health Organization, 2014.
24. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health. Luxembourg: World Health Organization, 2011.
25. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Hastalık Yükü Çalışması. Ankara: RSHMB Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü; 2006.
26. Grant B, Peterson A, Dawson D, Chou S. Source and accuracy statement for the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLAES). Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1994.
27. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, Chou SP, Dufour MC, Pickering RP. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug and alcohol dependence*. 2004;74(3):223-34.
28. 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.
29. Erol N, Kılıç C, M; U, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, 1998.
30. Ünal B, Ergör G, Dinç Horasan G, Kalaça S, Sözman K. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2013.
31. 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.
32. Shivani R, Goldsmith R, Anthenelli R. Alcoholism and psychiatric disorders: Diagnostic challenges. *Alcohol Research & Health*. 2002;26(2):90-2.
33. Anthenelli RM. Focus on: Comorbid mental health disorders. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2010;33(1-2):109-17.
34. 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.

35. Türkçapar M, Akdemir A, Elverici Ş, İşcan N, Göka E, Özbay M. Yatarak tedavi gören bir grub alkol bağımlısında ek psikiyatrik hastalıklar, kişilik bozuklukları, depresyon ve kaygı düzeyleri. *3P Dergisi*. 1997;5(1):29-34.
36. Öner H, Tamam L, Levent B, Öner S. Alkol bağımlılığı olan yatan hastalarda eksen-1 ve eksen-2 eştanılarının değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2002;12(1):14-22.
37. Volkow N, Wang G, Telang F, Fowler J, Logan J, Jayne M, et al. Profounddecreases in dopamine release in striatum in detoxifiedalcoholics: Possible orbitofrontal involvement. *The Journal of Neuroscience*. 2007;27(46):12700-6.
38. Engel J, Jehrlag E. Alcohol: mechanisms along the mesolimbic dopamine system. *Progress in Brain Research*. 2014;211:201-33.
39. Blum K, Braverman E, Holder J, Lubar J, Monastra V, Miller D, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2000;32(Suppl:i-iv):1-112.
40. Melis M, Enrico P, Peana AT, Diana M. Acetaldehyde mediates alcohol activation of the mesolimbic dopamine system. *The European journal of neuroscience*. 2007;26(10):2824-33.
41. 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. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2013;7:104.
42. 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 research*. 2005;1060(1-2):126-37.
43. Grant KA. The role of 5-HT3 receptors in drug dependence. *Drug and alcohol dependence*. 1995;38(2):155-71.
44. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*. 1997;129(2):99-111.
45. Koob G. The neurocircuitry of addiction: Implications for treatment. *Clinical Neuroscience Research*. 2005;5(2):89-101.
46. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka R. Drugs ofabuse and stress trigger a common synaptic adaptationin dopamine neurons. *Neuron*. 2003;37(4):577-82.
47. Melis M, Diana M, Enrico P, Marinelli M, Brodie M. Ethanol andacetaldehyde action on central dopamine systems:Mechanisms, modulation, and relationship to stress. *Alcohol*. 2009;43(7):531-9.
48. Tabakoff B, Hoffman PL. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2013;113:20-37.
49. Nevo I, Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochemistry international*. 1995;26(4):305-36; discussion 37-42.
50. 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. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(9):929-37.

51. Enoch M, Goldman D. Genetics of alcoholism and substance abuse. *Psychiatry Clinics of North America*. 1999;22(2):289-99.
52. Prescott C, Kendler K. Genetic and Environmental Contributions to Alcohol Abuse and Dependence in a Population-Based Sample of Male Twins. *The American journal of psychiatry*. 1999;156(1):34-40.
53. Zeng Y, Heagerty P, Hsu L, Newcomb P. On combining family-based and population-based case-control data in association studies. *Biometrics*. 2010;66(4):1024-33.
54. 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.
55. Heath A, Bucholz K, Madden P, Dinwiddie S, Slutske W, Bierut L, et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological medicine*. 1997;27(6).
56. Bohman M, Sigvardsson S, Cloninger C. Maternal inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted women. *Archives of general psychiatry*. 1981;38(9):965-9.
57. Cloninger C, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of general psychiatry*. 1981;38(8):861.
58. Hines LM, Ray L, Hutchison K, Tabakoff B. Alcoholism: the dissection for endophenotypes. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2005;7(2):153-63.
59. 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. *Journal of studies on alcohol*. 1996;57(4):368-77.
60. Pollock VE. Meta-analysis of subjective sensitivity to alcohol in sons of alcoholics. *The American journal of psychiatry*. 1992;149(11):1534-8.
61. 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 and alcohol dependence*. 2011;113(2-3):125-32.
62. 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. *American journal of medical genetics*. 1998;81(3):216-21.
63. 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. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(12):1246-56.
64. 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. *American journal of medical genetics*. 1998;81(3):207-15.
65. Ehlers CL. Variations in ADH and ALDH in Southwest California Indians. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2007;30(1):14-7.

66. 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. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1997;21(7):1272-7.
67. 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. *Human genetics*. 2013;132(6):657-68.
68. 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. *Behavior genetics*. 2006;36(4):577-90.
69. Soyka M, Preuss UW, Hesselbrock V, Zill P, Koller G, Bondy B. GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *Journal of psychiatric research*. 2008;42(3):184-91.
70. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2003;116B(1):103-25.
71. 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. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2007;31(10):1645-53.
72. 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. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2011;35(1):10-8.
73. Ray LA, Hutchison KE. Associations among GABRG1, level of response to alcohol, and drinking behaviors. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2009;33(8):1382-90.
74. 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. *Biological psychiatry*. 2011;70(6):513-8.
75. Miranda RC, Pietrzykowski AZ, Tang Y, Sathyan P, Mayfield D, Keshavarzian A, et al. MicroRNAs: master regulators of ethanol abuse and toxicity? *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2010;34(4):575-87.
76. Enoch MA. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*. 2011;214(1):17-31.
77. Clark DB, Lesnick L, Hegedus AM. Traumas and other adverse life events in adolescents with alcohol abuse and dependence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997;36(12):1744-51.
78. Dawson DA, Grant BF, Li TK. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2005;29(5):902-8.
79. 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. *Addictive behaviors*. 2012;37(12):1314-24.

80. Warner LA, White HR, Johnson V. Alcohol initiation experiences and family history of alcoholism as predictors of problem-drinking trajectories. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2007;68(1):56-65.
81. 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. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(6):674-82.
82. Hagele 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.
83. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research Brain research reviews*. 1993;18(3):247-91.
84. Robinson TE, Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2008;363(1507):3137-46.
85. Charlet K, Beck A, Heinz A. The dopamine system in mediating alcohol effects in humans. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2013;13:461-88.
86. 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. *Journal of studies on alcohol*. 2002;63(3):305-15.
87. Chartier KG, Hesselbrock MN, Hesselbrock VM. Development and vulnerability factors in adolescent alcohol use. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2010;19(3):493-504.
88. Öztürk M, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Yenilenmiş 11th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2011.
89. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*. 1997;278(5335):45-7.
90. Kirshenbaum AP, Olsen DM, Bickel WK. A quantitative review of the ubiquitous relapse curve. *Journal of substance abuse treatment*. 2009;36(1):8-17.
91. Seo S, Mohr J, Beck A, Wustenberg T, Heinz A, Obermayer K. Predicting the future relapse of alcohol-dependent patients from structural and functional brain images. *Addiction biology*. 2015.
92. 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, 3rd edition. *Lancet*. 2015.
93. Cohen E, Feinn R, Arias A, Kranzler HR. Alcohol treatment utilization: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug and alcohol dependence*. 2007;86(2-3):214-21.
94. Ernst DB, Pettinati HM, Weiss RD, Donovan DM, Longabaugh R. An intervention for treating alcohol dependence: relating elements of Medical Management to patient outcomes with implications for primary care. *Annals of family medicine*. 2008;6(5):435-40.
95. Gastfriend DR, Garbutt JC, Pettinati HM, Forman RF. Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence. *Journal of substance abuse treatment*. 2007;33(1):71-80.

96. Williams KL, Broadbear JH, Woods JH. Noncontingent and response-contingent intravenous ethanol attenuates the effect of naltrexone on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in rhesus monkeys. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2004;28(4):566-71.
97. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(12):CD001867.
98. Johnson BA. Naltrexone long-acting formulation in the treatment of alcohol dependence. *Therapeutics and clinical risk management*. 2007;3(5):741-9.
99. Harris BR, Prendergast MA, Gibson DA, Rogers DT, Blanchard JA, Holley RC, et al. Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2002;26(12):1779-93.
100. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(9):CD004332.
101. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;311(18):1889-900.
102. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *Jama*. 1999;281(14):1318-25.
103. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *Jama*. 1986;256(11):1449-55.
104. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2014;174(1):70-7.
105. Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *Jama*. 2004;291(15):1887-96.
106. Kranzler HR, Pierucci-Lagha A, Feinn R, Hernandez-Avila C. Effects of ondansetron in early- versus late-onset alcoholics: a prospective, open-label study. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2003;27(7):1150-5.
107. McCrady BS, Owens MD, Borders AZ, Brovko JM. Psychosocial approaches to alcohol use disorders since 1940: a review. *Journal of studies on alcohol and drugs Supplement*. 2014;75 Suppl 17:68-78.
108. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrom KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, et al. Motivational interviewing for substance abuse. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(5):CD008063.
109. U.S. Preventive Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2004;140(7):554.
110. Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2009;70(4):516-27.

111. Sullivan EV, Harris RA, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on brain and behavior. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2010;33(1-2):127-43.
112. de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta neuropathologica*. 2014;127(1):71-90.
113. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*. 2000;11(6 Pt 1):805-21.
114. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage*. 2010;53(3):1135-46.
115. Buhler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2011;35(10):1771-93.
116. Zorlu N, Gelal F, Kuserli A, Cenik E, Durmaz E, Saricicek A, et al. Abnormal white matter integrity and decision-making deficits in alcohol dependence. *Psychiatry research*. 2013;214(3):382-8.
117. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2006;30(6):749-61.
118. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1997;21(3):521-9.
119. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2003;27(2):125-33.
120. Harris GJ, Oscar-Berman M, Gansler A, Streeter C, Lewis RF, Ahmed I, et al. Hypoperfusion of the cerebellum and aging effects on cerebral cortex blood flow in abstinent alcoholics: a SPECT study. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1999;23(7):1219-27.
121. Laakso MP, Vaurio O, Savolainen L, Repo E, Soininen H, Aronen HJ, et al. A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. *Behavioural brain research*. 2000;109(2):177-86.
122. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Dymorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiology of aging*. 2006;27(7):994-1009.
123. Zorlu N, Karavul Ucman T, Gelal F, Colak Kalayci C, Polat S, Saricicek A, et al. Abnormal white matter integrity in long-term abstinent alcohol dependent patients. *Psychiatry research*. 2014;224(1):42-8.
124. van Holst RJ, de Ruiter MB, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. A voxel-based morphometry study comparing problem gamblers, alcohol abusers, and healthy controls. *Drug and alcohol dependence*. 2012;124(1-2):142-8.
125. Demirakca T, Ende G, Kammerer N, Welzel-Marquez H, Hermann D, Heinz A, et al. Effects of alcoholism and continued abstinence on brain volumes in both genders. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2011;35(9):1678-85.

126. Mechtcheriakov S, Brenneis C, Egger K, Koppelstaetter F, Schocke M, Marksteiner J. A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(6):610-4.
127. Rando K, Hong KI, Bhagwagar Z, Li CS, Bergquist K, Guarnaccia J, et al. Association of frontal and posterior cortical gray matter volume with time to alcohol relapse: a prospective study. *The American journal of psychiatry*. 2011;168(2):183-92.
128. Mon A, Durazzo TC, Abe C, Gazdzinski S, Pennington D, Schmidt T, et al. Structural brain differences in alcohol-dependent individuals with and without comorbid substance dependence. *Drug and alcohol dependence*. 2014;144:170-7.
129. Momenan R, Steckler LE, Saad ZS, van Raelghem S, Kerich MJ, Hommer DW. Effects of alcohol dependence on cortical thickness as determined by magnetic resonance imaging. *Psychiatry research*. 2012;204(2-3):101-11.
130. Beresford TP, Arciniegas DB, Alfors J, Clapp L, Martin B, Du Y, et al. Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2006;30(11):1866-70.
131. Ozsoy S, Durak AC, Esel E. Hippocampal volumes and cognitive functions in adult alcoholic patients with adolescent-onset. *Alcohol*. 2013;47(1):9-14.
132. Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Frommann N, Wolwer W, Gaebel W. Effects of abstinence on brain morphology in alcoholism: a MRI study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2009;259(3):143-50.
133. Paul CA, Au R, Fredman L, Massaro JM, Seshadri S, Decarli C, et al. Association of alcohol consumption with brain volume in the Framingham study. *Archives of neurology*. 2008;65(10):1363-7.
134. 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.
135. Cardenas VA, Studholme C, Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *NeuroImage*. 2007;34(3):879-87.
136. Fein G, Di Sclafani V, Cardenas VA, Goldmann H, Tolou-Shams M, Meyerhoff DJ. Cortical gray matter loss in treatment-naive alcohol dependent individuals. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2002;26(4):558-64.
137. Yeh PH, Simpson K, Durazzo TC, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ. Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) of diffusion tensor imaging data in alcohol dependence: abnormalities of the motivational neurocircuitry. *Psychiatry research*. 2009;173(1):22-30.
138. Harris GJ, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy D, Caviness VS, Marinkovic K, et al. Frontal white matter and cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2008;32(6):1001-13.
139. Pfefferbaum A, Sullivan EV. Disruption of brain white matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: evidence from diffusion tensor imaging.

Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2005;30(2):423-32.

140. Agartz I, Brag S, Franck J, Hammarberg A, Okugawa G, Svinhufvud K, et al. MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study. *Alcohol and alcoholism*. 2003;38(1):71-8.
141. Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence*. 2005;78(3):263-73.
142. Monnig MA, Tonigan JS, Yeo RA, Thoma RJ, McCrady BS. White matter volume in alcohol use disorders: a meta-analysis. *Addiction biology*. 2013;18(3):581-92.
143. Leboyer M, Quintin P, Manivet P, Varoquaux O, Allilaire JF, Launay JM. Decreased serotonin transporter binding in unaffected relatives of manic depressive patients. *Biological psychiatry*. 1999;46(12):1703-6.
144. John B, Lewis KR. Chromosome variability and geographic distribution in insects. *Science*. 1966;152(3723):711-21.
145. Gottesman, II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1973;122(566):15-30.
146. Gottesman, II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(4):636-45.
147. Özçetinkaya S. Genetik Araştırmalarda Bir Klinik Fenotipleme olarak "Endofenotip". 46 Ulusal Psikiyatri Kongresi; İzmir.Ekim 2010.
148. Flint J, Munafò MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological medicine*. 2007;37(2):163-80.
149. Schuckit MA. Biological markers in alcoholism. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 1986;10(2):191-9.
150. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophrenia bulletin*. 2007;33(4):893-904.
151. Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annual review of clinical psychology*. 2006;2:267-90.
152. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biological psychiatry*. 1999;45(5):551-8.
153. Hill SY. Neural plasticity, human genetics, and risk for alcohol dependence. *International review of neurobiology*. 2010;91:53-94.
154. Janak PH, Wolf FW, Heberlein U, Pandey SC, Logrip ML, Ron D. BIG news in alcohol addiction: new findings on growth factor pathways BDNF, insulin, and GDNF. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2006;30(2):214-21.
155. Yacubian J, Sommer T, Schroeder K, Glascher J, Kalisch R, Leuenberger B, et al. Gene-gene interaction associated with neural reward sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(19):8125-30.

156. Hill SY, Locke J, Zezza N, Kaplan B, Neiswanger K, Steinhauer SR, et al. Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biological psychiatry*. 1998;43(1):40-51.
157. Dick DM, Agrawal A. The genetics of alcohol and other drug dependence. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2008;31(2):111-8.
158. Wall T, Ehlers C. Genetic influences alcohol use among Asians. *Alcohol Health & Research World*. 1995;19(3):184-9.
159. Viken RJ, Rose RJ, Morzorati SL, Christian JC, Li TK. Subjective intoxication in response to alcohol challenge: heritability and covariation with personality, breath alcohol level, and drinking history. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2003;27(5):795-803.
160. Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of substance abuse*. 1997;9:103-10.
161. Hill SY, Shen S, Lowers L, Locke J. Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism. *Biological psychiatry*. 2000;48(4):265-75.
162. Cservenka A. Neurobiological phenotypes associated with a family history of alcoholism. *Drug and alcohol dependence*. 2015.
163. Gierski F, Hubsch B, Stefaniak N, Benzerouk F, Cuervo-Lombard C, Bera-Potelle C, et al. Executive functions in adult offspring of alcohol-dependent probands: toward a cognitive endophenotype? *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2013;37 Suppl 1:E356-63.
164. Drejer K, Theilgaard A, Teasdale TW, Schulsinger F, Goodwin DW. A prospective study of young men at high risk for alcoholism: neuropsychological assessment. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1985;9(6):498-502.
165. Lovallo WR, Yechiam E, Sorocco KH, Vincent AS, Collins FL. Working memory and decision-making biases in young adults with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2006;30(5):763-73.
166. Acheson A, Richard DM, Mathias CW, Dougherty DM. Adults with a family history of alcohol related problems are more impulsive on measures of response initiation and response inhibition. *Drug and alcohol dependence*. 2011;117(2-3):198-203.
167. Acheson A, Vincent AS, Sorocco KH, Lovallo WR. Greater discounting of delayed rewards in young adults with family histories of alcohol and drug use disorders: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2011;35(9):1607-13.
168. Nigg JT, Glass JM, Wong MM, Poon E, Jester JM, Fitzgerald HE, et al. Neuropsychological executive functioning in children at elevated risk for alcoholism: findings in early adolescence. *Journal of abnormal psychology*. 2004;113(2):302-14.
169. Saunders B, Farag N, Vincent AS, Collins FL, Jr., Sorocco KH, Lovallo WR. Impulsive errors on a Go-NoGo reaction time task: disinhibitory traits in relation to a family history of alcoholism. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2008;32(5):888-94.

170. McGue M, Iacono WG, Legrand LN, Elkins I. Origins and consequences of age at first drink. II. Familial risk and heritability. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2001;25(8):1166-73.
171. McGue M, Iacono WG, Legrand LN, Malone S, Elkins I. Origins and consequences of age at first drink. I. Associations with substance-use disorders, disinhibitory behavior and psychopathology, and P3 amplitude. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2001;25(8):1156-65.
172. Kuperman S, Chan G, Kramer JR, Bierut L, Bucholz KK, Fox L, et al. Relationship of age of first drink to child behavioral problems and family psychopathology. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2005;29(10):1869-76.
173. Steinhauer SR, Hill SY. Auditory event-related potentials in children at high risk for alcoholism. *Journal of studies on alcohol*. 1993;54(4):408-21.
174. Hill SY, Muka D, Steinhauer S, Locke J. P300 amplitude decrements in children from families of alcoholic female probands. *Biological psychiatry*. 1995;38(9):622-32.
175. Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science*. 1984;225(4669):1493-6.
176. Berman SM, Whipple SC, Fitch RJ, Noble EP. P3 in young boys as a predictor of adolescent substance use. *Alcohol*. 1993;10(1):69-76.
177. Hill SY, Shen S, Locke J, Steinhauer SR, Konicky C, Lowers L, et al. Developmental delay in P300 production in children at high risk for developing alcohol-related disorders. *Biological psychiatry*. 1999;46(7):970-81.
178. Carlson SR, Iacono WG, McGue M. P300 amplitude in nonalcoholic adolescent twin pairs who become discordant for alcoholism as adults. *Psychophysiology*. 2004;41(6):841-4.
179. Hill SY, Steinhauer SR, Locke-Wellman J, Ulrich R. Childhood risk factors for young adult substance dependence outcome in offspring from multiplex alcohol dependence families: a prospective study. *Biological psychiatry*. 2009;66(8):750-7.
180. Polich J, Pollock VE, Bloom FE. Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychological bulletin*. 1994;115(1):55-73.
181. Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH. Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2000;38(3):315-36.
182. van Beijsterveldt CE, Molenaar PC, de Geus EJ, Boomsma DI. Heritability of human brain functioning as assessed by electroencephalography. *American journal of human genetics*. 1996;58(3):562-73.
183. Rangaswamy M, Porjesz B. Understanding alcohol use disorders with neuroelectrophysiology. *Handbook of clinical neurology*. 2014;125:383-414.
184. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Carmelli D. Morphological changes in aging brain structures are differentially affected by time-linked environmental influences despite strong genetic stability. *Neurobiology of aging*. 2004;25(2):175-83.

185. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(10):1642-52.
186. Price JL. Comparative aspects of amygdala connectivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;985:50-8.
187. Hill SY, De Bellis MD, Keshavan MS, Lowers L, Shen S, Hall J, et al. Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism. *Biological psychiatry*. 2001;49(11):894-905.
188. Hill SY, Wang S, Carter H, McDermott MD, Zezza N, Stiffler S. Amygdala Volume in Offspring from Multiplex for Alcohol Dependence Families: The Moderating Influence of Childhood Environment and 5-HTTLPR Variation. *Journal of alcoholism and drug dependence*. 2013;Suppl 1.
189. Cservenka A, Gillespie AJ, Michael PG, Nagel BJ. Family history density of alcoholism relates to left nucleus accumbens volume in adolescent girls. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2015;76(1):47-56.
190. Benegal V, Antony G, Venkatasubramanian G, Jayakumar PN. Gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addiction biology*. 2007;12(1):122-32.
191. Dager AD, McKay DR, Kent JW, Jr., Curran JE, Knowles E, Sprooten E, et al. Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015;40(2):412-20.
192. Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Progress in neurobiology*. 2005;75(2):143-60.
193. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of aging*. 2002;23(5):921-39.
194. Lundqvist C, Alling C, Knoth R, Volk B. Intermittent ethanol exposure of adult rats: hippocampal cell loss after one month of treatment. *Alcohol and alcoholism*. 1995;30(6):737-48.
195. Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Archives of general psychiatry*. 1999;56(4):356-63.
196. Sjoerds Z, Van Tol MJ, Van den Brink W, Van der Wee NJ, Van Buchem MA, Aleman A, et al. Family history of alcohol dependence and gray matter abnormalities in non-alcoholic adults. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2013;14(8):565-73.
197. Hanson KL, Medina KL, Nagel BJ, Spadoni AD, Gorlick A, Tapert SF. Hippocampal volumes in adolescents with and without a family history of alcoholism. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2010;36(3):161-7.
198. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wustenberg T, Bermanpohl F, Kahnt T, et al. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *NeuroImage*. 2007;35(2):787-94.

199. Hill SY, Lichenstein S, Wang S, Carter H, McDermott M. Caudate Volume in Offspring at Ultra High Risk for Alcohol Dependence: COMT Val158Met, DRD2, Externalizing Disorders, and Working Memory. *Advances in molecular imaging*. 2013;3(4):43-54.
200. Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*. 2002;40(10):1675-89.
201. Hill SY, Wang S, Kostelnik B, Carter H, Holmes B, McDermott M, et al. Disruption of orbitofrontal cortex laterality in offspring from multiplex alcohol dependence families. *Biological psychiatry*. 2009;65(2):129-36.
202. Hill SY, Muddasani S, Prasad K, Nutche J, Steinhauer SR, Scanlon J, et al. Cerebellar volume in offspring from multiplex alcohol dependence families. *Biological psychiatry*. 2007;61(1):41-7.
203. Hill SY, Wang S, Carter H, Tessner K, Holmes B, McDermott M, et al. Cerebellum volume in high-risk offspring from multiplex alcohol dependence families: association with allelic variation in GABRA2 and BDNF. *Psychiatry research*. 2011;194(3):304-13.
204. Bjork JM, Grant SJ, Hommer DW. Cross-sectional volumetric analysis of brain atrophy in alcohol dependence: effects of drinking history and comorbid substance use disorder. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(11):2038-45.
205. Gilman JM, Bjork JM, Hommer DW. Parental alcohol use and brain volumes in early- and late-onset alcoholics. *Biological psychiatry*. 2007;62(6):607-15.
206. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of neurology*. 1994;51(9):874-87.
207. Treit S, Chen Z, Rasmussen C, Beaulieu C. White matter correlates of cognitive inhibition during development: a diffusion tensor imaging study. *Neuroscience*. 2014;276:87-97.
208. Herting MM, Schwartz D, Mitchell SH, Nagel BJ. Delay discounting behavior and white matter microstructure abnormalities in youth with a family history of alcoholism. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2010;34(9):1590-602.
209. Hill SY, Terwilliger R, McDermott M. White matter microstructure, alcohol exposure, and familial risk for alcohol dependence. *Psychiatry research*. 2013;212(1):43-53.
210. Acheson A, Wijtenburg SA, Rowland LM, Winkler AM, Gaston F, Mathias CW, et al. Assessment of whole brain white matter integrity in youths and young adults with a family history of substance-use disorders. *Human brain mapping*. 2014;35(11):5401-13.
211. Squeglia LM, Jacobus J, Brumback T, Meloy MJ, Tapert SF. White matter integrity in alcohol-naive youth with a family history of alcohol use disorders. *Psychological medicine*. 2014;44(13):2775-86.
212. Schweinsburg AD, Paulus MP, Barlett VC, Killeen LA, Caldwell LC, Pulido C, et al. An FMRI study of response inhibition in youths with a family history of alcoholism. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1021:391-4.

213. Heitzeg MM, Nigg JT, Yau WY, Zucker RA, Zubieta JK. Striatal dysfunction marks preexisting risk and medial prefrontal dysfunction is related to problem drinking in children of alcoholics. *Biological psychiatry*. 2010;68(3):287-95.
214. DeVito EE, Meda SA, Jiantonio R, Potenza MN, Krystal JH, Pearlson GD. Neural correlates of impulsivity in healthy males and females with family histories of alcoholism. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013;38(10):1854-63.
215. Hardee JE, Weiland BJ, Nichols TE, Welsh RC, Soules ME, Steinberg DB, et al. Development of impulse control circuitry in children of alcoholics. *Biological psychiatry*. 2014;76(9):708-16.
216. Acheson A, Franklin C, Cohoon AJ, Glahn DC, Fox PT, Lovallo WR. Anomalous temporoparietal activity in individuals with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2014;38(6):1639-45.
217. Nagel B, Herting M, Cservenka A. Working memory and addictive behavior *in Working Memory: The Connected Intelligence*. East Sussex, UK: Psychology Press; 2012.
218. Cservenka A, Herting MM, Nagel BJ. Atypical frontal lobe activity during verbal working memory in youth with a family history of alcoholism. *Drug and alcohol dependence*. 2012;123(1-3):98-104.
219. Mackiewicz Seghete KL, Cservenka A, Herting MM, Nagel BJ. Atypical spatial working memory and task-general brain activity in adolescents with a family history of alcoholism. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2013;37(3):390-8.
220. Rangaswamy M, Porjesz B, Ardekani BA, Choi SJ, Tanabe JL, Lim KO, et al. A functional MRI study of visual oddball: evidence for frontoparietal dysfunction in subjects at risk for alcoholism. *NeuroImage*. 2004;21(1):329-39.
221. Wetherill RR, Bava S, Thompson WK, Boucquey V, Pulido C, Yang TT, et al. Frontoparietal connectivity in substance-naïve youth with and without a family history of alcoholism. *Brain research*. 2012;1432:66-73.
222. Spadoni AD, Simmons AN, Yang TT, Tapert SF. Family history of alcohol use disorders and neuromaturation: a functional connectivity study with adolescents. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2013;39(6):356-64.
223. McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *Journal of cognitive neuroscience*. 2003;15(3):394-408.
224. Bjork JM, Knutson B, Hommer DW. Incentive-elicited striatal activation in adolescent children of alcoholics. *Addiction*. 2008;103(8):1308-19.
225. Muller KU, Gan G, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde AL, Buchel C, et al. No differences in ventral striatum responsivity between adolescents with a positive family history of alcoholism and controls. *Addiction biology*. 2015;20(3):534-45.

226. Yarosh HL, Hyatt CJ, Meda SA, Jiantonio-Kelly R, Potenza MN, Assaf M, et al. Relationships between reward sensitivity, risk-taking and family history of alcoholism during an interactive competitive fMRI task. *PloS one*. 2014;9(2):e88188.
227. Acheson A, Robinson JL, Glahn DC, Lovallo WR, Fox PT. Differential activation of the anterior cingulate cortex and caudate nucleus during a gambling simulation in persons with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Drug and alcohol dependence*. 2009;100(1-2):17-23.
228. Cservenka A, Nagel BJ. Risky decision-making: an FMRI study of youth at high risk for alcoholism. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2012;36(4):604-15.
229. Oberlin BG, Dziedzic M, Tran SM, Soeurt CM, Albrecht DS, Yoder KK, et al. Beer flavor provokes striatal dopamine release in male drinkers: mediation by family history of alcoholism. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013;38(9):1617-24.
230. Munro CA, McCaul ME, Oswald LM, Wong DF, Zhou Y, Brasic J, et al. Striatal dopamine release and family history of alcoholism. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2006;30(7):1143-51.
231. Kareken DA, Bragulat V, Dziedzic M, Cox C, Talavage T, Davidson D, et al. Family history of alcoholism mediates the frontal response to alcoholic drink odors and alcohol in at-risk drinkers. *NeuroImage*. 2010;50(1):267-76.
232. Dager AD, Anderson BM, Stevens MC, Pulido C, Rosen R, Jiantonio-Kelly RE, et al. Influence of alcohol use and family history of alcoholism on neural response to alcohol cues in college drinkers. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2013;37 Suppl 1:E161-71.
233. Glahn DC, Lovallo WR, Fox PT. Reduced amygdala activation in young adults at high risk of alcoholism: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Biological psychiatry*. 2007;61(11):1306-9.
234. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23:56-62.
235. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar M, İşcan N, Özbay M. Hamilton Depreseyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliliği - güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
236. Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. Rating Scales for Depression in *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health*. Baer L, Blais M, editors. LLC: Humana Press; 2009.
237. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *The British journal of medical psychology*. 1959;32(1):50-5.
238. Yazıcı M, Demir B, Tanrıverdi, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1998;9(2):114-7.
239. Gibbs LE. Validity and reliability of the Michigan alcoholism screening test: a review. *Drug and alcohol dependence*. 1983;12(3):279-85.

240. Teitelbaum L, Mullen B. The validity of the MAST in psychiatric settings: a meta-analytic integration. *Michigan Alcoholism Screening Test. Journal of studies on alcohol.* 2000;61(2):254-61.
241. Coşkunol H, Bağdiken İ, Sorias S, Saygılı R. Michigan Alkolizm Tarama Testi'nin (MATT) geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi.* 1995;34:15-8.
242. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage.* 2007;38(1):95-113.
243. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage.* 2004;23 Suppl 1:S208-19.
244. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping.* 2002;17(3):143-55.
245. Baare WF, Hulshoff Pol HE, Boomsma DI, Posthuma D, de Geus EJ, Schnack HG, et al. Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cerebral cortex.* 2001;11(9):816-24.
246. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nature reviews Neuroscience.* 2000;1(3):191-8.
247. Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science.* 1996;273(5276):749-50.
248. van Eijk J, Demirakca T, Frischknecht U, Hermann D, Mann K, Ende G. Rapid partial regeneration of brain volume during the first 14 days of abstinence from alcohol. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2013;37(1):67-74.
249. Xiao P, Dai Z, Zhong J, Zhu Y, Shi H, Pan P. Regional gray matter deficits in alcohol dependence: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Drug and alcohol dependence.* 2015;153:22-8.
250. Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Rohlfing T, Sullivan EV. Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. *Biological psychiatry.* 2009;65(8):680-90.
251. Droutman V, Read SJ, Bechara A. Revisiting the role of the insula in addiction. *Trends in cognitive sciences.* 2015;19(7):414-20.
252. Downar J, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. The Neural Crossroads of Psychiatric Illness: An Emerging Target for Brain Stimulation. *Trends in cognitive sciences.* 2015.
253. Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl HL, et al. Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2002;26(3):376-86.
254. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Childress AR, Lee GS, Bota RG, et al. Brain metabolic changes during cigarette craving. *Archives of general psychiatry.* 2002;59(12):1162-72.
255. Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Drobos D, Voronin K, et al. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2004;29(2):393-402.

256. Suner-Soler R, Grau A, Gras ME, Font-Mayolas S, Silva Y, Davalos A, et al. Smoking cessation 1 year poststroke and damage to the insular cortex. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(1):131-6.
257. Wang L, Zou F, Zhai T, Lei Y, Tan S, Jin X, et al. Abnormal gray matter volume and resting-state functional connectivity in former heroin-dependent individuals abstinent for multiple years. *Addiction biology*. 2015.
258. Haldane M, Cunningham G, Androustos C, Frangou S. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *Journal of psychopharmacology*. 2008;22(2):138-43.
259. Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biological psychiatry*. 2005;58(10):787-95.
260. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(21):8174-9.
261. Corral M, Holguin SR, Cadaveira F. Neuropsychological characteristics of young children from high-density alcoholism families: a three-year follow-up. *Journal of studies on alcohol*. 2003;64(2):195-9.
262. Snider SR, Snider RS. Alterations in forebrain catecholamine metabolism produced by cerebellar lesions in the rat. *Journal of neural transmission*. 1977;40(2):115-28.
263. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(7):720-30.
264. Anderson CM, Rabi K, Lukas SE, Teicher MH. Cerebellar lingula size and experiential risk factors associated with high levels of alcohol and drug use in young adults. *Cerebellum*. 2010;9(2):198-209.
265. O'Hare ED, Kan E, Yoshii J, Mattson SN, Riley EP, Thompson PM, et al. Mapping cerebellar vermal morphology and cognitive correlates in prenatal alcohol exposure. *Neuroreport*. 2005;16(12):1285-90.
266. Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*. 2004;14(2):198-202.
267. Gray J, McNaughton N. *The neuropsychology of anxiety, an enquiry into the function of the septo-hipocampal system*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
268. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2001;24(2):97-129.
269. Braga RM, Sharp DJ, Leeson C, Wise RJ, Leech R. Echoes of the brain within default mode, association, and heteromodal cortices. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013;33(35):14031-9.
270. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1124:1-38.

271. Nielsen FA, Balslev D, Hansen LK. Mining the posterior cingulate: segregation between memory and pain components. *NeuroImage*. 2005;27(3):520-32.
272. Kozlovskiy S, Vartanov A, Nikonova E, Pyasik M, Velichoskiy B. The Cingulate Cortex and Human Memory Processes. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2012;5:231-43.
273. Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD. Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2008;63(5):512-8.
274. Mervis CB, Robinson BF, Pani JR. Visuospatial construction. *American journal of human genetics*. 1999;65(5):1222-9.

10. EKLER

Ek – 1: Etik Kurul Onayı

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alkol bağımlılarında ve kardeşlerinde beyaz cevherin ve grü madde hacminin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234
	FAKS	0 232 245 04 38
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Barış Nuri DÜNDAR
İmza:



BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Aybala SARIÇEKER AYDOĞAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Güzelimsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diger ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17.04.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ ÇÖZÜMLÜ ÖLÇER FORMU	17.04.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	17.04.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROSÜRÜ	-		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alkol bağımlılarında ve kardeşlerinde beyaz cevherin ve gn madde hacminin incelenmesi.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN DEĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 27.04.2015
	BYÖLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	PLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	Diğer	<input type="checkbox"/>
KARAR BELGELERİ	Karar No:90	Tarih: 13.05.2015
	Yakarıda belirtilen verilerin kapsamı dışında, üç ilgili belgeler değerlendirilerek, amac, yaşlağı ve yöntemleri dikkate alınarak, incelenmiş ve uygun bulunmuş olup programın başlatılması amacıyla belirlenen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel olarak başarılıdır olup buna ilişkin karar etik kurul toplantısında günlük ile kabul edilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN İSMI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Bamin Nuri DÜNDAR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Bamin N. DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TÜRE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Tepcek EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. M. İsa KARA	Ağız-Diş ve Çene Cerrahi	İKÇÜDHF	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel AYIK (ÖKTEM)	Göğüs Hastalıkları	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ülkü Kırsal ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Melih Kano SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Dentoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Meral MEHREKULA	Sivri	İKÇÜ Atatürk EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Ek – 2: Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcı Kayıt Formu

İsim:

Tarih:

Katılımcı kodu:

- GRUP: 1. ALKOL
2. KARDEŞ
3. KONTROL

Araştırmaya dahil etme kriterleri

50 yaşın üzerinde mi?	Evet	Hayır
18 yaşın altında mı?	Evet	Hayır
Psikiyatrik bozukluk (psikotik bozukluk VEYA bipolar bozukluk)	Var	Yok
Görme Bozukluğu	Var	Yok
Bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsü	Var	Yok
Sol el kullanımı	Var	Yok
Ciddi/kontrolsüz tıbbi hastalık	Var	Yok
Ailede psikotik bozukluk VEYA Bipolar bozukluk öyküsü	Var	Yok
Şu anda psikotrop ilaç kullanıyor mu? <i>(kardeş ve kontrol grubu için cevaplanacak)</i>	Evet	Hayır
Ailede alkol-madde bağımlılığı öyküsü <i>(sadece kontrol grubu için cevaplanacak)</i>	Var	Yok
Geçmişte psikotrop ilaç kullanımı <i>(sadece kontrol grubu için cevaplanacak)</i>	Var	Yok
MR görüntüleme için kontrendikasyon <ul style="list-style-type: none">kardiyak pacemaker	Var	Yok

<ul style="list-style-type: none"> • serebral anevrizma klipsleri • şarapnel gibi metalik yabancı cisimler • vena kava filtreleri • IV stent <p>(Tüm gruplar için cevaplanacak)</p>		
---	--	--

Yukarıdaki sorulara “yok” veya “hayır” yanıtını verdiyseniz devam ediniz.

HAM-D skoru 15 veya 15’in altında	Evet	Hayır
HAM-A skoru 17 veya 17’nin altında	Evet	Hayır

Yukarıdaki sorulara “evet” yanıtını verdiyseniz devam ediniz.

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitim süresi (yıl):

Medeni durum:

Aylık gelir (TL):

Toplam kardeş sayısı:

Çocuk sayısı:

Alkolü ilk denediği/içmeye başladığı yaş:

Düzenli kullanımın başladığı yaş:

En son ne zaman alkol kullandı?:

Aktif Sigara İçicisi mi?: evet hayır

Günlük sigara kullanımı (adet):

Ek madde kullanımı:

HAM-D ölçeği uygulandı mı?	Evet	Hayır	
HAM-A ölçeği uygulandı mı?	Evet	Hayır	
MATT uygulandı mı? (Sadece hasta grubuna uygulanacak)	Evet	Hayır	

MR için randevu alındı mı? evet hayır

Tarih:

Saat:

Ek – 3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)	0. Yok 1. Yalnızca soruların cevapları olarak anlaşılıyor. 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor. 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.
2. Suçluluk duyguları	0. Yok 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor. 2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor. 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırma. Suçluluk hezeyanları. 4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
3. İntihar	0. Yok. 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor. 3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor. 4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).
4. Uykuya dalamamak	0. Bu konuda zorluk çekmiyor. 1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi. 2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.
5. Geceyanı uyanmak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi. 2. Gece yanısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).
6. Sabah erken uyanmak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor. 2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
7. Çalışma ve aktiviteler	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor. 2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor). 3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yarımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
8. Retardasyon
(düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
9. Ajitasyon
10. Psikik anksiyete
11. Somatik anksiyete
12. Somatik semptomlar
Gastrointestinal
13. Somatik semptomlar
Genel
14. Genital semptomlar
(libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
15. Hipokondriyalık
16. Zayıflama
(A ya da B'yi doldurunuz)
0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda.
0. Yok.
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkulannı daha sorulmadan anlatıyor.
0. Yok.
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:*
Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geçirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma
Terleme
0. Yok.
1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
0. Yok.
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
0. Yok.
1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşamadı.
0. Yok.
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyalık delüzyonları.
- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok.
1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

- B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.
17. Durumu hakkında görüşü

Ek – 4: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A)

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

Birini İşaretleyin

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. ANKSIYETELİ MIZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. GERILIM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancıardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkular. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. DEPRESİF MIZAÇ: İlgü yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. BEDENSEL: (Muskütler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, kannıcalanma duyumu. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. KARDIOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırıma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzofthalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:

SOMATİK

(1,2,3,5,6)

(4,7,8,9,10,11,12,13)

Değerlendiren Dr:

Ek – 5: Michigan Alkolizm Tarama Testi

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. Birkaç kadeh attıktan sonra mücadele etmeden içki içmeyi durdurabiliyor musunuz? (*)	_____	_____
(1)	5. İçki içtiğiniz için hiç suçluluk duydunuz mu ?	_____	_____
(2)	6. Arkadaşlarınız ve yakınlarınız sizin normal bir içici olduğunuzu düşünüyorlar mı? (*)	_____	_____
(2)	7. İstediginizde 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 birkaç gün sorumluluklarınızı, ailenizi veya işinizi ihmal ettiğiniz oldu mu?	_____	_____
(1)	16. İçki içmeye sıklıkla öğleden önce mi başlarsınız?	_____	_____

- (2) 17. Hiç alkolle bağlantılı bir karaciğer sorununuzun olduğu söylendi mi? _____
- (2) 18. Aşırı içki içtikten sonra hiç Deliryum Tremens veya aşırı titreme tablosuna girdiniz mi, gerçekte olmadığı halde sesler işitip, hayaller gördüğünüz oldu mu? (**)
- (5) 19. İçmeniz konusunda başkasından yardım istediniz mi? _____
- (5) 20. İçki nedeniyle hastaneye yattığınız oldu mu? _____
- (2) 21. Bir psikiyatri kliniğine hiç yattınız mı? Eğer yattıysanız içki içmenizin yatışta rolü var mıydı? _____
- (2) 22. Sinirsel sorunlarınızdan dolayı psikiyatri polikliniğine, bir psikolog veya doktora başvurduunuz mu? Eğer başvurduysanız içki içmenizin bunda rolü var mıydı? _____
- (2) 23. Aşırı alkollü olarak veya alkollü içeceklerin etkisi altında araba kullandığınız için hiç tutuklandınız mı? _____
(Evet ise kaç kere?: __ __) (***)
- (2) 24. İçkiliyken diğer davranışlarınızdan dolayı tutuklandığınız veya birkaç saat dahi olsa gözaltına alındığınız oldu mu? _____
(Evet ise kaç kere? : __ __) (***)

(*) Alkol bağımlılarının yanıtı olumsuzdur.

(**) Alkol yoksunluğu deliryumunda 5 puan.

(***) Her tutuklanma için 2 puan.

Ek-6: Bilgilendirilmiş Olur Formu

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Alkol kullanımının beynin beyaz ve gri cevherinde ne gibi değişikliklere yol açtığı ve beyaz cevher bütünlüğüne olan etkisinin görüntülenebilmesi amaçlanmaktadır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için daha önce alkol bağımlılığı tanısı almış olmanız ve son 3 haftadır alkol kullanmıyor olmanız veya bir kardeşinizin alkol bağımlısı olması ve sizin alkol kullanmıyor olmanız veya hem sizin hem de ailenizde herhangi birisinin alkol bağımlılığı olmaması, MR'a girmenize engel olacak bir rahatsızlığınızın olmaması, sağ elinizi kullanıyor olmanız ve daha önceden tanımlanmış bir beyin hastalığınızın olmaması gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Gönüllülere beyin MR çekilecektir. Yaklaşık 30 dakika süren radyasyon riski olmayan bir işlemdir. Diğer madde kullanımlarını dışlamak için idrar testi yapılacaktır. Herhangi bir ilaç ya da başka işlem uygulanmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak MR çekilirken hareket etmemek sizin sorumluluğunuzdadır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 90'dır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre yaklaşık 2 MR çekim süresi kadardır (30 dakika).

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar alkol kullanmanın beyinde yarattığı değişikliklerin gösterilebilmesidir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çalışmaya bağlı istenmeyen hiçbir yan etki yoktur. Ancak çalışmaya katılan gönüllülerin klostrofobisinin (kapalı alanda bulunma korkusu) olması durumunda kalp hızının artması, terleme ve benzeri durumlar ortaya çıkabilir. Böyle bir durumda çekim sonlandırılacaktır. Ayrıca hastanın 120 kg'ın üzerinde olması durumunda katılımcı MR çekimine alınmayacaktır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Beyin görüntüleme açısından sakınca oluşturabilecek olan psitotrop (psikiyatri ve nöroloji ilaçlarının bir kısmı) kullanıyor olma dışlama kriterleri arasında olduğundan çalışma sırasında alınacak diğer ilaçlar sakıncalı değildir. Çalışmayı etkileyecek sakıncalı besinler bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya bir yan etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

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 hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın araştırmacılar karşılanacağı bana bildirildi.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

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.

Yrd. Doç .Dr. .Aybala Sarıççek Aydoğan

1.Telefon:. 0232 244 44 44 – 2484

As. Dr. Necip apraz

1. Telefon : 0232 244 44 44 - 2620

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŐILANACAK MIDIR?

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

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum İzmir Katip elebi niversitesi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŐTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aŐamada araŐtırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. AraŐtırıcı, uygulanan tedavi Şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araŐtırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araŐtırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaŐabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaŐabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya baŐlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araŐtırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamıŐ

bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI ve SOYADI		
TARİH		