

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Yrd. Doç. Dr. Erdal VARDAR

**ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI ALKOL  
BAĞIMLISI HASTALARDA BÖLGESEL  
BEYİN KAN AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Esin ERDOĞAN**

EDİRNE - 2004

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, psikoterapi eğitimi görmemde katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Ercan Abay'a, eğitimim süresince gelişmemde katkıları olan ve tezimin tüm aşamalarında desteğini gördüğüm tez yöneticisi Yrd. Doç. Dr. Erdal Vardar'a, öneri ve desteklerinden dolayı hocalarım Yrd. Doç. Dr. Okan Çalıyurt ve Yrd. Doç. Dr. Cengiz Tuğlu'ya, çalışmanın beyin görüntülemesi ve değerlendirmesindeki katkıları için Nükleer Tıp AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Gülay Durmuş Altun'a, dostluklarını paylaştığım, desteklerini gördüğüm çalışma arkadaşlarıma ve diğer klinik çalışanlarına teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

Ş VE AMAÇ .....	1
EL BİLGİLER .....	3
ALKOL BAĞIMLILIĞININ TARİHÇESİ VE SINIFLANDIRILMASI .....	3
EPİDEMİYOLOJİ .....	5
ALKOL BAĞIMLILIĞININ ETYOLOJİSİ .....	6
ALKOL BAĞIMLILIĞININ NÖROBİYOLOJİSİ .....	7
ALKOL BAĞIMLILIĞI VE TİPLEMESİ .....	12
ALKOL BAĞIMLILIĞI VE BEYİN GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI ....	15
Ç VE YÖNTEMLER .....	19
ÖRNEKLEMİN OLUŞTURULMASI .....	19
DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ .....	19
ARAÇLAR .....	19
ŞLEM .....	21
STATİSTİK .....	23
KLAR .....	24
OSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER .....	24
LİNİK ÖZELLİKLER .....	26
ÖLGESEL BEYİN KAN AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....	29
İMA .....	39
LAR .....	46
E ÖZET .....	47
CE ÖZET .....	49
KLAR .....	51
.....	59
K KURUL ONAYI.....	60
GİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU.....	61

## KISALTMALAR

AA:	Adsız Alkolikler
ASKB:	Anti Sosyal Kişilik Bozukluğu
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DDÖ:	Deliryum Değerlendirme Ölçeği
DSM-II:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Second Edition (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, İkinci baskı)
DSM-III:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Third Edition (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Üçüncü baskı)
DSM-III-R:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Third Edition-Revised (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Gözden geçirilmiş üçüncü baskı)
DSM-IV:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü baskı)
EB:	Erken Başlangıçlı
GABA:	Gama Amino Bütirik Asit
GB:	Geç Başlangıçlı
G Protein:	Guanin nükleotid bağlayan proteinler
HAM-A:	Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D:	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
ICD-9:	International Classification of Diseases-Ninth Edition (Dünya Sağlık Örgütü Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Dokuzuncu baskı)
ICD-10:	International Classification of Diseases-Tenth Edition (Dünya Sağlık Örgütü Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Onuncu baskı)
KMR:	Kraniyal Manyetik Rezonans
MAO:	Mono Amino Oksidaz
MATT:	Michigan Alkolizm Tarama Testi
MEOS:	Mikrozomal Enzim Oksitleyici Sistem
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
NMDA:	N-Metil D-Aspartat
r-CBF:	regional-Cerebral Blood Flow (bölgesel beyin kan akımı)
REM:	Rapid Eye Movement

- SCID-P: Structured Clinical Interview for DSM-III-R, Clinical Version, Patient form  
SCID II: Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders  
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography  
Tc 99m-HMPAO: Technesium 99m- D,L-hexamethylpropylene amine oxime

## GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol, sosyalleşme ortamı ve keyif verici olarak kullanılmaya başlanılan maddeler arasında en eskisidir. Alkol bağımlılığı günümüzde kişisel ve toplumsal sorunlara yol açan hastalık modeli olarak değerlendirilmektedir.

Alkol bağımlılığı aktif olarak tüketilen bir madde olarak değerlendirilir. Alkol bağımlılığı, ilk yapının genetik olarak bir yarı bağımlı ve kalıtımsal olarak diğer yarı ise bağımlıya yol açan etkilerinin anlaşılması için yoğun çalışmaları.

Alkol bağımlıların farklı klinik özellikleri ve farklı işlevsel davranışları gözlemlenmektedir. Farklı alkol bağımlıları olduğu görülmüş ve bu yönüyle alkol bağımlıların kişisel özelliklerine göre alt tipleri sınıflandırılmıştır. Özellikle içim davranışları, bağımlıya, yağ, stres, sosyal ilişkileri ve diğer etkenlerle ilgili olarak farklı davranışlar (1-3). 20 yaşından önce "erken", 20 yaşından sonra "geç" olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmada en az bir bağımlı tipi mevcuttur. Erken başlayan ve uzun süreli alkol bağımlılığı genellikle alkol tüketimiyle ilgili olarak yüksek miktarda alkol tüketimi ve alkol bağımlılığı açısından yüksek miktarda alkol tüketimiyle ilgili olarak bağımlıların ise sıklıkla psikososyal sorunlar ile karşılaşmaktadır. Özellikle alkol bağımlıların genetik (4).

Alkol bağımlılığı klinik ve davranışsal özellikleri, bağımlıların sosyalleşme ortamı ve keyif verici olarak kullanılmaya başlanılan maddeler arasında en eskisidir. Alkol bağımlılığı günümüzde kişisel ve toplumsal sorunlara yol açan hastalık modeli olarak değerlendirilmektedir.

Alkol bağımlılığı aktif olarak tüketilen bir madde olarak değerlendirilir. Alkol bağımlılığı, ilk yapının genetik olarak bir yarı bağımlı ve kalıtımsal olarak diğer yarı ise bağımlıya yol açan etkilerinin anlaşılması için yoğun çalışmaları.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol, bağımlılık yapan ve keyif verici olarak kullanılan maddeler arasında en eskisidir. Alkol bağımlılığı, günümüzde kişisel ve toplumsal sorunlara yol açan hastalık modeli içinde değerlendirilmektedir.

Alkol bağımlılığı aktif olarak mücadele edilen önemli bir sağlık sorunudur. Alkol bağımlılığı ile yapılan mücadelenin bir yanı bağımlının tedavisi ve rehabilitasyonu, diğer yanı ise bağımlılığa yol açan etkenlerin anlaşılması üzerine yoğunlaşmıştır.

Alkol bağımlılarının farklı klinik özellikler ve farklı içme davranışı göstermesi birbirinden farklı alkol bağımlıları olduğu görüşünü ortaya koymuştur. Bu görüş çerçevesinde alkol bağımlılığının çeşitli özelliklerine göre alt tipleri önerilmiştir. Sorunlu içme davranışının başladığı yaş, sınıflandırma sistemlerinde en önemli ayırt ettirici özellik olarak görülmektedir (1-3). 20 yaş öncesinin "erken", 20 yaş sonrasının ise "geç" başlangıç olarak sınıflandırılması önerilmiştir. Bu açıdan bakıldığında en az iki bağımlı tipi mevcuttur. Erken başlangıç yaşı olan alkol bağımlıları gençlik döneminde alkol içme sorunu geliştirir, ciddi davranış sorunları yaşar ve alkol bağımlılığı açısından yüksek ailesel ya da genetik yüklülük gösterirler. Geç başlangıçlılar ise sıklıkla psikososyal nedenler ile erişkinlik döneminde alkol sorunu gösterirler (1,4).

Alkol bağımlılığını klinik alt tiplerine göre sınıflandırarak, hastalığın nedenselliği ve seyriyle ilgili etkenleri belirlemek de olasıdır. Sınıflandırma yaklaşımı ayrıca optimal farmakolojik, psikoterapötik ya da bileşik tedavi seçeneklerini uygun olan alt tipe uygulama imkanını da vermektedir.

Fonksiyonel beyin görüntülemesi ve beyin kan akımının değerlendirilmesi, alkol bağımlılığının alt tipleri ile sınıflandırılması ve değerlendirilmesinde önemli araçlardan biri olarak görülmektedir (5-7). Alkolün, MSS'deki (Merkezi Sinir Sistemi) etkilerinin özellikle

frontal lob üzerine olduğu bildirilmiştir (8-10). Alkolikler üzerine yapılan bölgesel beyin kan akımı çalışmaları, alkol çekilme döneminde dolaşan katekolaminlerdeki artışa bağlı olarak kan akımının azaldığını bildirmiş, diğer bazı çalışmalarda ise anlamlı değişiklikler bulunmamıştır (7,11). Alkol ekilme dönemindeki hastalarla yapılmış bölgesel beyin kan akımı çalışmalarında en tutarlı olan bulgu, diğer kortikal alanların da etkilenmesine rağmen frontal hipoperfüzyon olarak saptanmıştır (5,8,12). Bu alışmalar arasında Kuruoğlu ve ark. antisosyal kişilik bozukluğu olan hastaların diğerlerinden daha belirgin frontal hipoperfüzyon gösterdiğini bildirmiştir (8).

Bu çalışmada erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılığının farklı klinik alt tipler ve farklı biyolojik belirleyicileri olduğu varsayımının sınanması amacıyla, bölgesel beyin kan akımı farklılıklarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Erken başlangıçlı alkol bağımlıların antisosyal kişilik bozukluğu ve genetik-biyolojik yatkınlık nedeniyle farklı beyin kan akımı değişikliği gösterebileceği düşünülebilir.

Bu çalışmadan elde edilecek verilerin alkol bağımlılığının klinik alt tiplerini ayırmada, uygun tedaviyi belirlemede yol gösterici olacağı ve alkol bağımlılığının MSS zerine biyolojik etkilerini anlamada yararlı olacağı öngörülmektedir.



## GENEL BİLGİLER

### ALKOL BAĞIMLILIĞININ TARİHÇESİ VE SINIFLANDIRILMASI

Alkol şekerin fermantasyonu ile oluşan ve kimyasal yapı olarak OH grubu taşıyan doymuş karbon atomlu moleküllerin ortak adıdır. Alkollü içecekler etil alkolün endüstriyel işlemlerden geçirilmesiyle oluşur. Alkolün düşünce, yargılama, bastırma gibi psişik alanlar, istemli motor hareketler, uyku ritmi, gastrointestinal, kardiyak, hematolojik, nörolojik sistemler başta olmak üzere hemen hemen tüm vücut sistemleri üzerinde etkisi vardır. Bu etkilerin bir kısmı kronik alkol kullanımı sonucu yavaş gelişmekte, bir kısmı ise yüksek kan alkol düzeyleriyle ani olarak ortaya çıkmakta ve bazıları da geri dönüşümsüz olabilmektedir.

Alkolizm sözünü ilk kullanan, olağan sarhoşluğu, deliryum tremens ve kronik alkolizmi tanımlayan Magnus Huss'tur (13). Mark Keller (14), alkolizmin sürekli bir davranış bozukluğu olduğunu, bozuk bir beslenme düzeni ile birlikte kişinin bedensel, ruhsal ve toplumsal sağlığını bozduğunu ifade etmiştir. Alkol bağımlılığı ve alkol kullanımına bağlı ruhsal bozukluklar sistemli olarak DSM-II (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Second edition) ve ICD-9 (International Classification of Diseases, Ninth edition) ile sınıflandırılmaya başlamış, DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third edition), DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third edition-Revised), DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition) ve ICD-10 (International Classification of Diseases, Tenth edition) ile geliştirilerek bugünkü tanı ölçütlerine ulaşılmıştır.

DSM-IV, alkolle ilgili bozuklukları "Alkol kullanım bozuklukları" ve "Alkolün yol açtığı bozukluklar" olarak ayırmıştır. Alkol kullanım bozuklukları, "alkol bağımlılığı", ve

“alkol kötüye kullanımı”dır. Bunlar alkol kullanım biçimi ile ilgili bozukluklardır. Sosyal içicilik, kötüye kullanım ve bağımlılık arasındaki farklar nedeniyle tanı ölçütleri sürekli tartışılmaktadır (15). DSM-III-R’de kötüye kullanım ölçütlerinin güvenilirliğinin kabul edilebilecek düzeyde olmaması nedeniyle bağımlılıkta sözü edilmeyen sosyal, adli ve kişiler arası ilişkilerle ilgili sorunlara odaklanan dört farklı düzey kötüye kullanım ölçütlerine eklenmiştir (16).

ICD-9’da alkol bağımlılığı; “Nevrotik bozukluk, kişilik bozukluğu ve diğer psikotik olmayan mental bozukluklar” ana kategorisinde incelenmiştir. ICD-10’da alkol kullanım bozuklukları, “Psikoaktif madde kullanımına bağlı mental ve davranışsal bozukluklar” ana başlığı altında yer almıştır (17).

ICD-10 alkol kullanım bozukluklarını ise “alkol bağımlılık sendromu” ve “alkol zararlı kullanımı” olarak ayırmaktadır. ICD-10’a göre zararlı kullanımda, alkol kullanımının fiziksel ya da ruhsal sağlığa zarar verecek şekilde oluşu tanı koymak için yeterlidir. Alkol bağımlılık sendromu ya da alkol kullanımına bağlı başka bir bozukluk varsa zararlı kullanım tanısı konamayacağı bildirilmektedir. ICD-10 ve DSM-IV tanı ölçütleri aşağıda verilmiştir.

#### **ICD-10’a göre Alkol Bağımlılığı Sendromu Tanı Ölçütleri**

Alkol kullanımı sırasında ortaya çıkan ve kişinin önceden değer verdiği davranışlara öncelik kazanan birçok fizyolojik, davranışsal ve bilişsel değişikliklerle belirli bir durumdur. Bağımlılık sendromunun ana tanımlayıcı özelliği alkol almak için arzu (sıklıkla güçlü, bazen önüne geçilmez) duymadır.

Aşağıdakilerden üç ya da daha fazlası son bir yıl içinde bulunuyorsa kesin bağımlılık tanısı konulabilir:

1. Alkolü almak için çok güçlü bir istek veya zorlantı
2. Alkol alma davranışını denetlemede güçlük (başlangıç, bırakma ve kullanım miktarı bakımından)
3. Alkol kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında fizyolojik bırakma sendromu ortaya çıkması, ya da bırakma belirtilerini giderebilmek için alkol kullanma
4. Dayanıklılık (tolerans) belirtileri, daha düşük dozlarda ortaya çıkan etkilerin ortaya çıkabilmesi için daha yüksek madde dozlarına gereksinim duyulması
5. Alkolü elde etmek, kullanmak, etkilerinden kurtulmak için harcanan zamanın diğer ilgi ve uğraşlara yer bırakmayacak şekilde giderek artması
6. Aşırı alkol nedeniyle fizik ve ruh sağlığının bozulması gibi zarar gördüğüne ilişkin açık verilere karşı alkol kullanımını sürdürme (17).



### DSM-IV'e Göre Alkol Bağımlılığı Tanı Ölçütleri

12 aylık bir dönem içinde herhangi bir zaman ortaya çıkan aşağıdakilerden üçü (ya da daha fazlası) ile kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz alkol kullanım davranışdır.

1. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere tolerans gelişmiş olması:

a) Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için, belirgin olarak artmış miktarlarda alkol kullanma gereksinimi

b) Sürekli olarak aynı miktarda alkol kullanımı ile belirgin olarak azalmış etki sağlanması

2. Aşağıdakilerden biri ile tanımlanmış olmak üzere yoksunluk gelişmiş olması:

a) Alkole özgü yoksunluk sendromu

b) Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için alkol alınması

3. Alkol, çoğu kez tasarlanandan daha yüksek miktarlarda veya daha uzun bir dönem sürecinde alınır.

4. Alkol kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak üzere sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar vardır.

5. Alkolü sağlamak, alkolü kullanmak ya da alkolün etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcamak.

6. Alkol kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanlarda yapılan etkinlikler bırakılır ya da azaltılır.

7. Alkolün neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorunun olduğu bilinmesine karşı alkol kullanımını sürdürülür.

Varsa belirtiniz:

Fizyolojik bağımlılık gösteren: Direnç artımı ya da yoksunluğun kanıtı vardır.

Fizyolojik bağımlılık göstermeyen: Direnç artımı ya da yoksunluğun kanıtı yoktur (15).

### EPİDEMİYOLOJİ

Alkol kullanımı ile ilgili bozukluklarda kadın/erkek oranı batı ülkelerinde 1/2-1/3; doğu ülkelerinde ise 1/10 dolayındadır. Kadınlarda erkeklere oranla alkole başlama yaşı daha geçtir. Ancak son 15 yılda kadınlar arasında da alkol tüketimi artış göstermektedir. Alkole başlama genellikle ergenlik dönemindedir. 10'lu yaşların ortaları en sık alkole başlanılan



yaşlardır (12-17). Alkol bağımlılığı ve alkol kullanımına bağlı yaşam sorunları 20-35, tedavi için başvurular ise 40'lı yaşların başlarındadır. 45 yaşından sonra alkole başlama söz konusu ise alta yatan bir duygudurumu bozukluğu ya da genel tıbbi duruma bağlı bir ruhsal bozukluk aranmalıdır (18,19). Alkole bağlı sorunlar beyaz ırkta daha sıktır. Alkol tüketimi coğrafi bölgelere ve dinlere göre de değişebilmektedir. 1989 verileriyle yapılan bir çalışmaya göre yılda erişkin kişi başına düşen saf alkol miktarı Fransa, İtalya ve Portekiz'de 10-14 lt, ABD, İngiltere ve Avustralya'da 7.5-8.5 lt, Japonya'da 6.7 lt arasında bulunmuştur (20). Müslüman, Hindu ve Baptist'lerde tüketim daha azdır. Alkol bağımlılığı tüm sosyoekonomik sınıflarda görülmektedir. Kentlerde kırsal kesime göre daha yaygındır. Bazı meslek gruplarında (alkollü içki satan yerlerde çalışanlar, oyuncular, yazarlar, denizciler, doktorlar) alkol bağımlılığı daha sıktır. Türkiye açısından 1995 yılı Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre kişi başına düşen yıllık alkol tüketim miktarı 4.7 lt'dir (20,21).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, son 12 ay içinde alkol bağımlılığı tanısı alma oranı %0.8 bulunmuş, kadınlarda bu oran %0.1, erkeklerde %1.7 olarak saptanmıştır. Alkol bağımlılığı tanısı alanların yaş ortalaması 41.1, il merkezinde yaşayanlar %57.4, köylerde yaşayanlar %24.6 oranında saptanmıştır (22).

## ALKOL BAĞIMLILIĞININ ETYOLOJİSİ

### Psikolojik Görüşler

Alkolün kişinin ruhsal gerginliğini azalttığı, güçlülük duygusunu artırdığı ve psikolojik acısını azalttığı bilinmektedir. Araştırmalar, genellikle alkolün neden olduğu sorunlar üzerine yoğunlaştırılmış, kişiye sağladığı ruhsal etkinin üzerinde durulmuştur. Psikolojik kuramlar, alkolik olmayan ancak sosyal ortamlar ya da zor bir gün sonrası düşük bir miktarda alkol kullanarak kendini iyi hisseden bireylerin gözlenmesi ile oluşturulmuştur. Ancak yüksek dozlarda alınan alkolün özellikle kan alkol düzeyi azalmaya başladığında kaslarda gerginliği artırdığı, psikolojik duyuları artırarak kişinin nevroitik yakınmalarını da belirginleştirdiği saptanmıştır. Kuramlar, kişinin kendini güçlü ve cinsel olarak çekici hissetmesi ve psikolojik acısının azalması üzerine odaklanmıştır. Ancak bunların kesin olarak değerlendirilmesi ve ölçülmesi olanaksızdır (14).

### **Psikodinamik Görüşler**

Bazı kuramcılar, "aşırı eziyet eden süperego" olan bireylerin alkol kullandıklarında, dizinhibitör ve antianksiyete özellikleri nedeniyle bilinç dışındaki bu stresten kurtulduklarını ileri sürerler. Klasik psikanalistler ise, bazı alkoliklerin oral döneme saplanarak, ağız yoluyla bir şeyler almakla reddedilmeyi yatıştırma çabalarını savunurlar. Psikoseksüel gelişim dönemlerindeki saplanmalarla ilgili yaklaşımların araştırmaya değer konular olmasına karşın bugünkü tedavi stratejilerine çok az katkısı olmuştur ve sürdürülen araştırmaların odak noktası değildir (23,24).

### **Davranışsal Görüşler**

İçmenin ödüllendirici etkisi ile ilgili beklentiler ve alkol alımından sonraki kendini iyi hissetme hali, ilk alkol tecrübesinden sonra yeniden içme kararının verilmesine katkıda bulunur. Tedavide tamamen alkolü bırakmayı hedef alan yaklaşımların yanı sıra, kontrollü içmeyi hedef alan değişik tedavi teknikleri de söz konusudur. Bu konu genel popülasyonda içme davranışını değiştirme çalışmalarında önem kazanır, alkolik hastanın rehabilitasyonunun bazı önemli basamaklarına katkıda bulunur (14,25).

### **Sosyokültürel Görüşler**

Sosyokültürel görüşler yüksek ve düşük alkolizm riski taşıyan sosyal grupların gözlenmesine dayanır. Araştırmacılar, bazı toplumlarda aile ortamlarında çocuklarının makul miktarlarda alkol kullanmasına izin veren ancak sarhoşluğu hoş karşılamayan toplumlarda, alkolizmin daha az olduğunu; ancak içme davranışının şiddetle yasaklandığı toplumlarda, alkolizmin daha yüksek görüldüğünü belirtmişlerdir (23).

## **ALKOL BAĞIMLILIĞININ NÖROBİYOLOJİSİ**

### **Alkol Nörofizyolojisi**

Alkol OH grubu taşıyan doymuş hidrokarbonların ortak adıdır. İçilen alkolün %10'u mideden, geri kalanı ince bağırsaktan emilir. 30-90 dakikada maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Midenin dolu olması emilimi azaltmaktadır. Su içilmiş bile olması aynı etkiyi gösterir. Özellikle protein içeren süt, peynir, et, yoğurt ve balık gibi yiyecekler emilimi daha da engellemektedir. Alınan alkolün konsantrasyonu, cinsi ve ıslısının da emilim



hızına etkisi vardır. Emilen alkol tüm dokulara kolayca dağılır, kan beyin bariyerini de kolayca geçer ve kısa bir süre sonra kan ile beyin alkol seviyeleri dengeye gelir. Vücuttaki alkolün çok önemli bir bölümü, yaklaşık % 90'ı karaciğerde oksidasyon ile metabolize edilir, az bir bölümü ise değiştirilmeden akciğerler ve deri yolu ile atılır (24).

Metabolizasyonu sırasında etil alkol, karaciğerdeki alkol dehidrogenaz enzimi ile asetaldehite dönüştürülür. Alkol kullanımı sırasında meydana gelen birçok zehirlenme belirtisinden asetaldehit sorumludur. Asetaldehit, aldehit dehidrogenaz enzimiyle asetik aside dönüştürülür. Asetik asit ise karbondioksit ve suya parçalanarak büyük kısmı idrar ile vücuttan atılır. Normal şartlarda yetişkin bir kişinin organizması saatte 10 ml destile etil alkolü oksitleyebilir. Vücuda daha yüksek alkol alındığı durumlarda, MEOS (Mikrozomal Etanol Oksitleyici Sistem) ve sitokrom P-450 sistemlerinin de alkolü metabolize etmek için etkinleştiği bilinmektedir. Dönüştürücü enzimler ırklar arasında farklılıklar gösterir ve uzun süreli alkol kullananların bu enzimlerinin düzeylerinde artış ortaya çıkar (26).

### **Alkolün Farmakolojik Etkileri**

**Davranışsal Etkileri:** Davranışsal, bilişsel ve psikomotor değişiklikler en az 20-30 mg/dl düzeyindeki kan alkol konsantrasyonunda ortaya çıkmaktadır. Bir çok kişide 150-200 mg/dl kan alkol düzeyinde istem dışı uyuma ve narkoz etkisi görülür. 300-400 mg/dl kan alkol düzeyi ise yaşamı tehdit edici olduğu için tıbbi girişimi gerektirir (27).

**Santral Sinir Sistemine Etkileri:** Alkol kullanımının davranışlara yansıyan akut etkileri ile birlikte, bazı kişilerde yaşadıklarını hatırlayamadıkları, blackout adı verilen bellek bozukluğu dönemleri de olabilir. Bu durum alkol alan erkeklerin %30-40'ında alkolü ilk denedikleri ergenlik dönemlerinde görülür. Alkol kullanan kişilerde birkaç içki sonrası uyku latansının kısaldığı ve uykunun ilk bölümünde REM (Rapid Eye Movement) uykusunun baskılandığı saptanmıştır. REM uykusundaki bu değişikliğe bağlı kabus görülebilir (25).

Kronik alkoliklerde periferik nöropati, Wernicke-Korsakoff sendromu, serebellar dejenerasyon gibi beslenmenin bozulması nedeniyle gelişen ciddi ve genellikle geriye dönüşü olmayan durumlar ortaya çıkabilir. Alkolün kortikal işlevler üzerine olan etkileri nedeniyle alkol kullanımının bilişsel sorunlara ve bellek kusurlarına yol açtığı bilinmektedir. Kortikal işlevin bir yansıması olarak psikomotor performans ve kısa süreli bellek, alkol alımı kesilince düzelebildiği halde, subkortikal demansın bir bulgusu olan uzun dönemdeki kayıplar kalıcı olabilmektedir (25). Kronik alkoliklerin % 50'sinden fazlasında beyin ventriküllerinin ve

serebral sulkusların genişlediği bulunmuştur. İzlem çalışmalarında bu durumun alkolü bıraktıktan sonraki yıllarda normale döndüğü görülmüştür (10).

### **Alkol Bağımlılığında Nöroadaptif Mekanizmalar**

Pekiştirme ve nöroadaptasyon gibi davranışı düzenleyen iki etken bağımlılık sürecine katkıda bulunur. Pekiştirme ve ödül, bireylerin bir maddeyi neden tekrar tekrar kullandıklarını kısmen açıklayan terimlerdir, kullanılan maddelerin çeşitli pekiştirici özellikleri vardır ve bunlar kişinin haz veren bir maddeyi kullanmasına yol açar. Pekiştirmenin nörokimyasal temelini, alkolün nörotransmisyon üzerine olan etkilerine dayandığı düşünülmektedir. Ventral tegmental alan ve bazal önbeyin (n. akübens, olfaktör tüberkül, frontal korteks, amigdala) arasındaki bağlantılar beyindeki genel ödül merkezleridir. Bu sistemin en önemli nörotransmitter bileşeni dopamindir. Opiyoid, serotonin ve GABA (Gama-Amino Bütirik Asit) gibi sistemleri de içine almaktadır (28).

Pozitif pekiştirmede ödüllendirici uyaran (Ör. alkol ve maddenin indüklediği öfori) doğrudan yanıt olasılığını artırır. Negatif pekiştirme, alkol ve madde kullanma dürtüsünün ağırlı ya da hoş olmayan bir durum olduğu inancıdır (Ör. çekilmenin fiziksel ve davranışsal semptomları). Alkol tüketiminde kullanılan araçlar ve ortam, alkol yokluğunda alkol benzeri bir öfori durumu yaratabilir (koşullu pozitif pekiştirme) ve ayık dönemlerle ilişkili uyarana maruz kalma ise yoksunluk semptomları doğurabilir (koşullu negatif pekiştirme). Kronik kullanımla ortaya çıkan nöroadaptif değişiklikler, pozitif ve negatif pekiştirme etkilerinde artışa neden olur (28).

### **Akut Alkol Kullanımının Hücre Düzeyindeki Etkileri**

#### **a. Membran Lipitlerine Etkisi:**

Farelerden elde edilen çok çeşitli membranlarda etanol uygulaması hasar oluşturmuş, etkilenmenin en fazla miyelinde, en az mitokondride olduğu, sinaptozom ve eritrositlerin eşit derecede ve orta düzeyde etkilendiği gösterilmiştir (28).

#### **b. Membran Proteinlerine Etkisi:**

Hem düşük hem de orta düzeyde etanol konsantrasyonundan etkilenmeyen enzimlerden biri Na-K-ATPaz'dır. Ancak yüksek konsantrasyonda etanolün in vitro olarak eritrosit ve beyin dokusunda Na-K-ATPaz üzerinde inhibitör etkisi vardır. Sinaptik membrandaki protein dağılımını da etkilediği bildirilmiştir (29).

c. Akut Etanol Kullanımının Kalsiyum Kanallarına Etkisi:

İn vitro koşullarda etanol kalsiyumun hücre içine girişini durdurur. NMDA (N-metil D-Aspartat) reseptörlerine bağlı iyon kanalları, akut etanol kullanımı ile inhibe olur. Kronik etanol kullanımında ise, NMDA reseptör kapı kanallarının iç yüzünde yerleşmiş olan [3H]-MK-801 bağlanma bölgelerinde upregülasyon meydana gelir. Akut etanol alımı ile  $Ca^{+2}$  akışının inhibe olması belki de kronik etanol kullanımında kalsiyum kanallarında adaptif etkilerin oluşmasına neden olmaktadır (30).

d. Akut Etanol Kullanımının Hücre İçi Kalsiyuma Etkisi:

Çalışmalarda, 50-500 mmol etanol verilmiş farelerin ön beyin sinaptozomlarında kalsiyumun arttığı ve kalsiyum akışının azaldığı saptanmış, bu durum hücre içinde yer alan tampon sistemleri ve mitokondrilere bağlı kalsiyumun serbest kalmasına bağlanmıştır. Daha sonraki çalışmalar hücre içindeki serbest kalsiyumun kaynağının Na-Ca değişimi ya da kalsiyum kanallarından başka endoplazmik retikulum olduğunu göstermiştir (31).

e. Etanolün G Proteinlerine Bağlı Sistemlere Etkisi:

Etanol, G proteinlerinin (Guanin nükleotid bağlayan proteinleri) sinyal transdüksiyonunu aktive eder. Bunun hücre içi depolardan kalsiyum salınımı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. G proteinleri birkaç hormonun ve hücre dışı başka faktörlerin transdüksiyon sinyallerinde görevlidir (32).

f. GABA<sub>A</sub> Sinir İletimine Etkileri:

Etanol GABA<sub>A</sub>/BZ reseptör kompleksinde, bağlanma yerini etkiler, klorür kanalları açılır ve klorür akışını artırır, sonuçta inhibitör etki oluşur. Bu nedenle, etanolün etkileri benzodiyazepin ve barbitüratların etkisine benzer. Sonuçta, bu ajanların arasında çapraz tolerans ve bağımlılık görülür. Sürekli etanol kullanımının GABA<sub>A</sub> reseptör genlerini etkilediği ve böylece tolerans ve yoksunluğun ortaya çıktığı düşünülmektedir.

GABA reseptör işlevlerini azaltan deneysel ilaçlar, ratlarda etanol tüketimini azaltmıştır. GABA antagonistlerinin ratların farklı beyin bölgelerine mikroenjeksiyonu, alkol-GABA etkileşiminde amigdalanın santral nükleusunun önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bu nükleus, bazal ön beyin yapılarıyla ilişki kurar ve emosyon ve stresle de ilişkisi vardır (28).

g. Akut Alkol kullanımının NMDA reseptörlerine etkisi:

Alkolün NMDA reseptörlerine inhibitör etkisi bulunmaktadır. Çalışmalar, etanolün NMDA'yı uyaran kalsiyum akışında ve cGMP yapımında güçlü bir inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir. Böylece NMDA'nın uyardığı nörotransmitter salınımı da inhibe olur. Alkolün bu etkisi 5-20 mmol gibi düşük alkol konsantrasyonlarında gerçekleşmektedir. Bir çok

çalışmanın sonucunda etanol nöronal dokudaki pre-postsinaptik NMDA reseptörlerini inhibe ettiği anlaşılmıştır. NMDA reseptörlerinin sinaptik etkilenmesi ile öğrenme ve bellek üzerine etkilerinin bilinmesi, başka bir nöroadaptif süreç olan alkol toleransında NMDA reseptörlerinin önemine dikkat çekmektedir (26).

#### h. Dopaminerjik Sistem:

Ventral tegmental alan ve bazal ön beyinle bağlantılı mezolimbik dopamin sistemi psikomotor stimülanların kullanımında önemli role sahip görünmektedir (33). Bu dopamin sisteminin hücre gövdeleri ventral tegmental alandan doğar, n. akübens ve bazal ön beyine projeksiyonlar gönderir. Opiyat, nikotin ve alkol kullanımını güçlendirmede bu sistem önemli olsa da anahtar role sahip değildir. Alkol tüketimi n. akübensde dopamin salınımını artırır. Hayvan deneylerinde dopamin reseptör antagonistlerinin alkol tüketiminde azalma sağladığı, dopamin sinir terminallerinin tamamen harap edilmesinin ise tüketimin sonlanmasına neden olduğu gösterilmiştir (28).

#### i. Alkolün Serotonerjik Sisteme Etkileri:

Hayvan çalışmalarında serotonin eksikliğunun alkol arama davranışını artırdığı, serotonin agonistlerinin verilmesiyle bu davranışın azaldığı saptanmıştır. Farelerin striatum'ları incelendiğinde, alkolün akut etkisiyle serotonin salınımı ve turnover'ının hızlanmadığı görülmüştür (34). Ancak kronik alkol kullanımında serotonerjik turnover ve reseptör stimülasyonu azalmaktadır. Beyin omurilik sıvısında ise alkolün akut etkisiyle serotonin geçici olarak yükselir (35).

#### j. Opiyat Sistemleri:

Opiyat sistemi alkol ve nikotinin pekiştirici etkilerinde önemli görünmektedir. Hayvan modellerinde naloksan ve naltrekson gibi opiyat reseptör antagonistleri alkol ve nikotinin her ikisinin pekiştirici etkisini azaltır. Naltreksonun aynı zamanda alkol tüketimi, relaps sıklığı, alkol içme isteğini azaltmada başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu veriler mezolimbik dopamin ve opiyat sistemi arasındaki etkileşimin önemini göstermiştir (28).

Alkolün hücresel düzeydeki tüm bu etkilerinin, alkolizme olan biyolojik yakınlıkla birlikte, içme davranışı ve bölgesel beyin kan akımıyla ilgili süreçleri pekiştirdiği düşünülebilir.

### **Alkolün Ruhsal Etkileri**

Orta düzeyde akut alkol kullanımının dikkat, bilgi işleme, tepki verme süresi, algılama ve bellek gibi bilişsel işlevleri, ayrıca göz-beyin-el koordinasyonu ve beden hareketleri gibi



komotor fonksiyonları bozduğu bilinmektedir. Karmaşık bilişsel ve psikomotor kinliklerin basit olanlara göre alkol kullanımından daha fazla etkilendikleri de saptanmıştır (6). Yapılan çalışmalarda, uzun süreli bellekten bir bilgiyi yeniden canlandırmanın alkolle zadığı, kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında bu etkilenmenin daha belirgin olduğu saptanmıştır (36). İlginç olan kendisi alkol bağımlısı olmadığı halde alkol bağımlısı ebeveyne sahip kişilerin de bu alanda yetersizlik gösteriyor olmasıdır. Literatürde babası alkol bağımlısı olan bireylerin genel zeka, bellek, dikkat, kategorize etme ve planlama yeteneklerinde belirgin yetersizlik olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra (37-39), bilişsel işlevlerde farklılık olmadığını gösteren yayınlar da vardır (40). Çalışmalarda alkolik popülasyonun nöropsikolojik işlevlerindeki bozulma ile bölgesel beyin kan akımı dağılımı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (39,41).

## ALKOL BAĞIMLILIĞI VE TİPLEMESİ

Jellinek (42) alkolizmi, kişinin ve toplumun birlikte ya da ayrı ayrı zararına olabilecek her türlü içme alışkanlığı olarak tanımlamış, alfa, beta, gama, delta ve epsilon (dipsomani) alkolizm olarak beş ana grupta sınıflandırmıştır. Klinik çalışmalarda, daha çok alkole karşı tolerans gelişmesi ve alkolün azaltılması ya da kesilmesi sırasında ağır yoksunluk bulgularının görülmesiyle belirli gama tipi alkolizm yer almıştır (4,43).

Sınıflandırma sistemlerinde sorunlu içmenin başladığı yaş, alkolikleri alt tiplere ayırmada önemli bir belirleyicidir. Alkol bağımlılığı üzerine önemli araştırmalar yapan Cloninger ve ark. (44) alkole ilgili belirtiler, kalıtım modeli ve kişilik yapısına göre iki alt grup tanımlamıştır. Tip I Alkolizm, en sık görülen, genellikle 25 yaşından sonra başlayan, hem kadınlarda hem erkeklerde ortaya çıkan tiptir. Fiziksel bağımlılıktan çok psikolojik bağımlılık ön plandadır. Daha az psikopatoloji, alkole ilişkili sorun ve daha iyi prognozu vardır. Kişi alkolik olmaktan suçluluk ve korku duymasına karşın içer, antisosyal kişilik özellikleri göstermez, genellikle sorun çıkarmaz ve şiddete başvurmaz. Kişilik yapısı pasif-bağımlı kişilik yapısına uyar, başkalarına duygusal olarak bağımlı, yardım etmeyi seven, sempatik, kötümser, düzenli, ayrıntılara dikkat eden, sebatkar ve maceradan hoşlanmayan kişilerdir (44).

Tip II alkolizm, daha çok gençlerde görülür. Genellikle 25 yaşından önce çoğunlukla da erken ergenlik döneminde başlar ve daha az görülen tiptir. Genel popülasyondaki alkolik erkeklerin % 25'ini kapsar. Bu tür bağımlılar, alkolden uzun süre uzak durabilirler. Fakat içmeye başladıklarında aşırı miktarlarda alkol kullanır, içmeyi durduramaz ve kadehlerini



sikomotor fonksiyonları bozduğu bilinmektedir. Karmaşık bilişsel ve psikomotor tkinliklerin basit olanlara göre alkol kullanımından daha fazla etkilendikleri de saptanmıştır (26). Yapılan çalışmalarda, uzun süreli bellekten bir bilgiyi yeniden canlandırmanın alkolle izadığı, kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında bu etkilenmenin daha belirgin olduğu saptanmıştır (36). İlginç olan kendisi alkol bağımlısı olmadığı halde alkol bağımlısı ebeveyne sahip kişilerin de bu alanda yetersizlik gösteriyor olmasıdır. Literatürde babası alkol bağımlısı olan bireylerin genel zeka, bellek, dikkat, kategorize etme ve planlama yeteneklerinde belirgin yetersizlik olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra (37-39), bilişsel işlevlerde farklılık olmadığını gösteren yayınlar da vardır (40). Çalışmalarda alkolik popülasyonun nöropsikolojik işlevlerindeki bozulma ile bölgesel beyin kan akımı dağılımı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (39,41).

## ALKOL BAĞIMLILIĞI VE TİPLEMESİ

Jellinek (42) alkolizmi, kişinin ve toplumun birlikte ya da ayrı ayrı zararına olabilecek her türlü içme alışkanlığı olarak tanımlamış, alfa, beta, gama, delta ve epsilon (dipsomani) alkolizm olarak beş ana grupta sınıflandırmıştır. Klinik çalışmalarda, daha çok alkole karşı tolerans gelişmesi ve alkolün azaltılması ya da kesilmesi sırasında ağır yoksunluk bulgularının görülmesiyle belirli gama tipi alkolizm yer almıştır (4,43).

Sınıflandırma sistemlerinde sorunlu içmenin başladığı yaş, alkolikleri alt tiplere ayırmada önemli bir belirleyicidir. Alkol bağımlılığı üzerine önemli araştırmalar yapan Cloninger ve ark. (44) alkole ilgili belirtiler, kalıtım modeli ve kişilik yapısına göre iki alt grup tanımlamıştır. Tip I Alkolizm, en sık görülen, genellikle 25 yaşından sonra başlayan, hem kadınlarda hem erkeklerde ortaya çıkan tiptir. Fiziksel bağımlılıktan çok psikolojik bağımlılık ön plandadır. Daha az psikopatoloji, alkole ilişkili sorun ve daha iyi prognozu vardır. Kişi alkolik olmaktan suçluluk ve korku duymasına karşın içer, antisosyal kişilik özellikleri göstermez, genellikle sorun çıkarmaz ve şiddete başvurmaz. Kişilik yapısı pasif-bağımlı kişilik yapısına uyar, başkalarına duygusal olarak bağımlı, yardım etmeyi seven, sempatik, kötümser, düzenli, ayrıntılara dikkat eden, sebatkar ve maceradan hoşlanmayan kişilerdir (44).

Tip II alkolizm, daha çok gençlerde görülür. Genellikle 25 yaşından önce çoğunlukla da erken ergenlik döneminde başlar ve daha az görülen tiptir. Genel popülasyondaki alkolik erkeklerin % 25'ini kapsar. Bu tür bağımlılar, alkolden uzun süre uzak durabilirler. Fakat içmeye başladıklarında aşırı miktarlarda alkol kullanır, içmeyi durduramaz ve kadehlerini

psikomotor fonksiyonları bozduğu bilinmektedir. Karmaşık bilişsel ve psikomotor etkinliklerin basit olanlara göre alkol kullanımından daha fazla etkilendikleri de saptanmıştır (26). Yapılan çalışmalarda, uzun süreli bellekten bir bilgiyi yeniden canlandırmanın alkolle uzadığı, kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında bu etkilenmenin daha belirgin olduğu saptanmıştır (36). İlginç olan kendisi alkol bağımlısı olmadığı halde alkol bağımlısı ebeveynye sahip kişilerin de bu alanda yetersizlik gösteriyor olmasıdır. Literatürde babası alkol bağımlısı olan bireylerin genel zeka, bellek, dikkat, kategorize etme ve planlama yeteneklerinde belirgin yetersizlik olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra (37-39), bilişsel işlevlerde farklılık olmadığını gösteren yayınlar da vardır (40). Çalışmalarda alkolik popülasyonun nöropsikolojik işlevlerindeki bozulma ile bölgesel beyin kan akımı dağılımı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (39,41).

### ALKOL BAĞIMLILIĞI VE TİPLEMESİ

Jellinek (42) alkolizmi, kişinin ve toplumun birlikte ya da ayrı ayrı zararına olabilecek her türlü içme alışkanlığı olarak tanımlamış, alfa, beta, gama, delta ve epsilon (dipsomani) alkolizm olarak beş ana grupta sınıflandırmıştır. Klinik çalışmalarda, daha çok alkole karşı tolerans gelişmesi ve alkolün azaltılması ya da kesilmesi sırasında ağır yoksunluk bulgularının görülmesiyle belirli gama tipi alkolizm yer almıştır (4,43).

Sınıflandırma sistemlerinde sorunlu içmenin başladığı yaş, alkolikleri alt tiplere ayırmada önemli bir belirleyicidir. Alkol bağımlılığı üzerine önemli araştırmalar yapan Cloninger ve ark. (44) alkolle ilgili belirtiler, kalıtım modeli ve kişilik yapısına göre iki alt grup tanımlamıştır. Tip I Alkolizm, en sık görülen, genellikle 25 yaşından sonra başlayan, hem kadınlarda hem erkeklerde ortaya çıkan tiptir. Fiziksel bağımlılıktan çok psikolojik bağımlılık ön plandadır. Daha az psikopatoloji, alkolle ilişkili sorun ve daha iyi prognozu vardır. Kişi alkolik olmaktan suçluluk ve korku duymasına karşın içer, antisosyal kişilik özellikleri göstermez, genellikle sorun çıkarmaz ve şiddete başvurmaz. Kişilik yapısı pasif-bağımlı kişilik yapısına uyar, başkalarına duygusal olarak bağımlı, yardım etmeyi seven, sempatik, kötümser, düzenli, ayrıntılara dikkat eden, sebatkar ve maceradan hoşlanmayan kişilerdir (44).

Tip II alkolizm, daha çok gençlerde görülür. Genellikle 25 yaşından önce çoğunlukla da erken ergenlik döneminde başlar ve daha az görülen tiptir. Genel popülasyondaki alkolik erkeklerin % 25'ini kapsar. Bu tür bağımlılar, alkolden uzun süre uzak durabilirler. Fakat içmeye başladıklarında aşırı miktarlarda alkol kullanır, içmeyi durduramaz ve kadehlerini

2

yacak hale gelene dek içerler. Alkol kullanmayla ilgili bir "kontrol kaybı" : Alkole olan psişik bağımlılıkları ilk tipin aksine belirgin değildir. İçme krizi sıklıkla olay çıkarır ve şiddete başvururlar. Alkol kullandıkları için suçluluk duymaz nazarlar. Antisosyal kişilik yapısına sahiptirler, bu yapıdaki kişiler atak, dürtüsel, z, çevresini önemsemeyen, soğuk, pervasız, sebatsız ve maceraperest kişilerdir (44).

Tip II'de genetik yatkınlık Tip I'den daha belirgindir, aşırı alkol kullanan ve sık adli ar yaşayan bir babaya sahip olmaları karakteristiktir. Tip II'de alkolizm hemen hemen ca erkeklerde görülür, etkilenen kadınlarda bağımlılık şiddeti düşüktür, ancak bu ların yaşam boyu irritabl barsak sendromu, baş ağrıları, kronik ağrılar gibi somatizasyon klugu belirtileri gösterdikleri görülmüştür. Varsayım sonraki yıllarda yine Cloninger indan geliştirilmiş, bağımlılık tiplerinde ileri sürülen heterojenite nedeniyle çeşitli şmalarda farklı çevresel ve genetik etkiler saptandığına işaret edilmiştir (1,4).

Başlangıç yaşı kavramı önemli bir fenomenolojik durum olmasına rağmen, temel unlar halen çözülememiştir. Farklı psikopatolojik alt tipleri ayırt ettiren bir eşik başlangıç aşısı var mıdır? Lee ve DiClemente (45) ve daha sonraları Buydens-Branchey ve ark. (46) rken başlangıçlı alkolikleri, ağır içme davranışı gösteren ve 20 yaşından önce başlayanlar olarak tanımlamışlardır. Diğer bazı araştırmacılar erken ve geç başlangıçlı alkolizmi 25 yaş öncesi ve sonrası olarak ayırmışlardır (47-49). Farklı sınıflandırma modelleri arasındaki karşılaştırmalar, birbiriyle tutarsız sonuçlar vermiştir. Cloninger'in (44) ve von Knorring'in (48) yaptığı sınıflandırma birbirine benzer görünmesine rağmen, aynı hasta popülasyonu içinde karşılaştırma girişimi düşük konkordans göstermiştir. Penick ve ark., Lamparski ve ark. (50,51) ise erkek alkolik kohort örnekleminin Cloninger alt tiplerinin ölçütlerini doldurduğunu saptamıştır.

Epstein ve ark. (52) alkolikleri erken ve geç başlangıçlılar olarak iki gruba ayırmış, geç başlangıçlılar içinde kontrol kaybı, boyun eğme, utanma, tıbbi sorunlar gibi 4 ölçütün 2'sini karşılayanları Tip I, erken başlangıçlılar için alkollü iken tutuklanma ve kavga etme, tehlikeli araç kullanma, ayık kalamama, AA (Adsız Alkolikler) dışında geçmişte tedavi görme gibi 5 ölçütün 2'sini karşılayanları Tip II alkolik olarak sınıflandırmıştır.

Buydens-Branchey ve ark. (46), pozitif aile öyküsü ve antisosyal özelliklerin erken başlangıçlı grupla daha fazla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Von Knorring ve ark (53) erken başlangıçlı alkoliklerde trombosit MAO (Mono Amino Oksidaz) düzeylerini daha düşük saptamıştır. Düşük trombosit MAO düzeylerinin dürtüsellik, yüksek yenilik arayışı ve antisosyal davranış ile ilişkili olduğunu bildiren bir başka araştırmada erken başlangıçlı alkoliklerin farklı nörobiyolojik ve kişilik özellikleri olduğu belirtilmiştir (54).

Johnson ve Cloninger (3), alkolik hastaları dürtüsellik ve aile öyküsü açısından iki ana grupta ele almış, 20 yaş altındaki grupta alkolik akraba oranını daha yüksek bulmuştur. Bu gruptaki diğer önemli özellik ise çocukluk çağı sorunlarıdır. Bu çocuklar öfke ve hostiliteye yatkın olmaları nedeniyle gergin, irritabl, çökkün, şüpheli ve küskün erişkinler olmaya adaydır. Bu teorik çerçevede Tip I alkoliklerin, yüksek ödül bağımlılığı (reward dependence; ör.; diğerlerinden yardım isteme ve vermeye istekli olma), zarardan kaçınma (harm avoidance; ör.; dikkatli, sinik, endişeli, yorgun), yeni ve kışkırtıcı olaylardan uzak durma (low novelty seeking; ör.; düzenli, korunaklı, yansıtıcı, bir miktar katı) gibi kişilik özellikleri gösterdiği belirlenmiştir. Tip II'nin kişilik profili ise sosyal kabul için daha az yardıma ihtiyacı olan, daha yüksek enerji düzeyi ve güven gösteren, seyrek olarak zarardan kaçınmaya giden, inhibisyon eksikliği ve yüksek yenilik arayışı olan birey olarak belirlenmiştir (1,4,55).

Yaşam boyu alkol bağımlılığı, ilk alkol kullanım yaşı ve alkolizm için aile öyküsü arasındaki ilişki National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey'de araştırılmış, alkolizm için aile öyküsüne bakılmaksızın daha erken içme yaşı olanların daha geç başlayanlara göre bağımlı olmaya daha yatkın olduğu gösterilmiştir (56).

Eğer Tip II alkolizme yatkınlık genetik olarak kalıtılmışsa, bu grup alkoliklerin oğulları Tip I'lerin oğullarına göre daha erken içme başlangıcı, daha yüksek maddeyle ilişkili sorun göstermelidirler. Aile öyküsü pozitif olan çocukların babaları, 25 yaşından önce alkolle ilişkili yaşam sorunu, birden fazla kez alkollü araç kullanma, uygunsuz davranış, sarhoşluk nedeniyle topluma açık alanlarda tutuklanma, daha önce alkolizm tedavisi ya da AA ile tecrübe, birinci derecede akrabalarda kadın alkolik yokluğu gibi farklı özellikler göstermiştir (3).

Alkol bağımlıları bazı araştırmacılar tarafından Tip A ve Tip B olarak sınıflandırılmıştır (57,58). Tip B, Tip A'yla karşılaştırıldığında; daha erken ve şiddetli bağımlılık, çocukluk çağı risk faktörlerinin varlığı, daha yüksek stres, psikolojik işlev kaybı ve çoklu ilaç kullanımı, pozitif aile öyküsü ile karakterizedir. Tip A hastaların interaksyonel terapiden, tip B'lerin baş etme becerileri terapisinden daha çok yararlandığı saptanmıştır (59). Buna rağmen çok merkezli bir çalışma, A ve B tiplerinin tedavi açısından geçerliğini onaylamamıştır (60). Bu olumsuzluk ve iki tip alkolik modelin diğer kısıtlılıkları, gruplar içinde kalıntı heterojenitenin ve diğer alkolizm alt tiplerinin olduğunu düşündürmüştür (61).

Bau ve ark.nın (62) alkolizmin heterojenitesini ele aldığı bir araştırmada gidiş, aile öyküsü, yaşam olaylarının etkisi, nörobiyolojik öğrenme modeline göre kişilik yönelimleri değerlendirilmiş ve üç grup alkolik tanımlanmıştır. Grup 1'in ana ayırt edici özellikleri düşük yenilik arayışı puanı ve alkolik akraba oranıdır. Grup 2 erken başlangıç yaşı, yüksek yenilik



arayışı puanı ve daha ciddi hastalık gidişiyile karakterizedir. Grup 3 alkolikler düşük zarardan kaçınma puanı, daha yüksek yaşam olayları etkisi ve alkolik akraba oranı, diğer değişkenlerde ara puan sahibidir. Bu grubun düşük zarardan kaçınma ve stres, daha yüksek alkolik akraba ile farklı etyolojik faktörlere sahip olabileceği öne sürülmüştür (62).

Hauser ve Rybakowski (63), alkoliklerin özelliklerine göre üç gruplu bir çözüm ortaya koymuştur. Bağımlılığın geç başlaması, daha düşük ailesel alkolizm ve hafif klinik özellikler önceki sınıflandırmalara benzer olarak Tip I'i karakterize ederken, örneklemin geri kalanı erken başlangıç ve alkolle ilişkili sorunların ağırlığına göre ikiye bölünmüştür. Tip II yüksek oranda ailesel alkolizm ve antisosyal kişilik, Tip III yüksek oranda alkolizme bağlı psikiyatrik bozukluk ve somatik hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar için aile öyküsü göstermiştir. Bu üç grup varsayımı Bau ve ark.nın (62) alkolizm şiddeti ve komorbiditesini içeren çalışmasıyla da desteklenmiştir.

Literatürde tiplerin geçerliğini karşılaştıran az sayıda çalışma bildirilmiştir. Üç çalışma doğal alkolizm öyküsü ve tedavi sonrası içme sonuçları gibi ölçütlere göre tiplerini karşılaştırmıştır (50,57,64). Babor ve ark. (57) çok boyutlu şemaların alkolik popülasyonu sınıflandırmada daha geçerli olduğunu bildirmiştir. Penick ve ark. (50) alkolizmin başladığı yaş, şimdiki yaş ve psikiyatrik komorbiditeyi içeren üç yönelim tanımlamıştır. Yates ve ark. (64) tüm tek yönelimli tiplerini değerlendirip, antisosyal olan ve olmayan ayrımı tanımlamış, alkol dışı madde kullanımının varlığı ve yokluğunu temel alan tipleri geçerli bulmuştur. Anthenelli ve ark. (65) Tip I ve Tip II alkolizm sınıflamasını kullanışlı hale getirmek için üç çalışmayı karşılaştırarak alt tipte birincil/ikincil yaklaşımı kullanan yöntemleri değerlendirmiştir (48,66,67). Gilligan ve ark.nın çalışması (66) ile von Knorring (48) ve Sullivan'ın (67) sınıflandırma sistemleri arasında düşük uyumluluk olduğu belirtilmiştir. Bu araştırmacılar Tip II alkolizmin, ikincil alkolizmle birlikte olan birincil ASKB'na (Antisosyal kişilik bozukluğu) benzer olduğu sonucuna varmıştır. Özet olarak, karşılaştırmalı geçerlik çalışmaları tiplerin literatürünün önemli görünümüne ışık tutmuştur. Tipler çalışmaları çoğunda başlangıç yaşı önemli bir belirleyici olarak görülmektedir.

## **ALKOL BAĞIMLILIĞI VE BEYİN GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI**

Fonksiyonel beyin görüntülemesi psikiyatrik bozuklukları sınıflandırmada, tanısal geçerliği, sınırları ya da eksikleri değerlendirmede ve patofizyolojiyi belirlemede önemli bir araçtır. Alkol tüketiminin, alkol kötüye kullanımının ve bağımlılığının serebral kan akımı üzerine karmaşık etkileri olduğu bilinmektedir (10). Doğrudan nörotoksisite, ürünlerin



metabolik toksisitesi (ör. asetaldehid), ikincil beslenme eksikliği ve kronik karaciğer hastalığının etkileri gibi alkolün MSS üzerine bir çok yoldan etkisi vardır. Ağır alkol kullanımı MSS'de hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklerle ilişki göstermektedir. Kronik alkoliklerin BT (Bilgisayarlı Tomografi), KMR (Kraniyal Manyetik Rezonans) ve postmortem nöropatolojik incelenmesinde global atrofi saptanmıştır. Nöropsikolojik ve bilişsel yeti kayıplarının (bellek ve viziomotor kayıp gibi) alkoliklerdeki atrofi düzeyiyle ilişkisi gösterilmiştir. Alkoliklerin çoğunda geri dönüşümlü beyin atrofisi mevcuttur (68). Fonksiyonel beyin görüntülemesi, ilgili nörotransmitter sistemlerindeki ve uyarı ile indüklenen beyin aktivasyonundaki değişiklikleri, başlıca sinaptik aktivitenin yansımaları ölçer (69). Subkortikal bölgeler ve serebellum ile ilgili olarak son dönemdeki çalışmalarda nicel analizler kullanmış, tüm kortikal alanlarda nöronal dendritik dalların dağılımında azalma saptanmıştır (10).

Orta düzeyde alkol tüketimi olan normal olgular, beynin çoğu alanında anlamlı serebral perfüzyon artışı göstermiş, kronik alkolik hastalardan Wernicke-Korsakoff sendromuna uzanan geniş aralıkta özellikle gri maddenin bölgesel beyin kan akımı azalmıştır (70). Alkol çekilme sendromunun ana patofizyolojik mekanizmaları hakkındaki bilgilerimiz halen sınırlı olup, tedavi sonrası ve abstinans sırasında serebral perfüzyonda düzelme olduğu bildirilmiştir (71).

Alkolik hastaların bölgesel beyin kan akımı üzerine yapılan araştırmalarda en tutarlı olan bulgu frontal hipoperfüzyondur (5,8,9,12). Kuruoğlu ve ark. (8), ASKB olan alkolik hastaların diğerlerinden daha belirgin frontal hipoperfüzyon gösterdiğini belirtmiştir. Caspari ve ark.nın (72) alkol bırakma tedavisinin birinci gün ve üçüncü hafta sonundaki beyin SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada her iki temporobazal alanda göreceli perfüzyon artışı, her iki superior temporal alanda ise azalma bildirilmiştir. Beyin kan akımı değişiklikleri ile nöropsikolojik bulgular ve çekilme belirtilerinin şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (72). Berglund ve Risberg (11) benzer bulgular bildirmiş, örneklemin küçüklüğü, semptom şiddetinin düşük olmasından dolayı bölgesel beyin kan akımı ve çekilme semptomlarının şiddeti arasında anlamlı ilişki gösterememiştir. Alkol çekilme döneminde lokal serebral perfüzyon, nöronal aktivite ve metabolizma arasındaki ilişki, özellikle temporobazal alanların yüksek nöronal aktiviteyi sürdürdüğü yönündedir. Bu sonuçlar, alkol çekilme sendromunun patofizyolojisindeki serebral yapıların ve limbik sistemin ilişkisine vurgu yapan tutuşma varsayımını doğrulamaktadır (72). Tutuşma, eşik altı nöronal uyarıların tekrarlanmasıyla aksiyon

veline genelleşen elektrofizyolojik bir süreçtir. Beynin bir bölgesinin tekrarlayan eşik rılara maruz kalması patofizyolojik süreci tetikler ve sendromal belirtiler ortaya çıkar.

Tc99m-HMPAO SPECT (Technetium 99m- D,L-hexamethyl propylene amine oxime photon emission computed tomography) görüntüleme çalışmaları, alkoliklerde başlıca frontal ve temporal loblarda hipoperfüze alanların varlığını göstermektedir (60). Bu bulguları destekleyen deneysel çalışmalar, yüksek konsantrasyonda etanolun beyin damarlarında spazma yol açtığını göstermiştir (73). Alkoliklerin çekilme döneminde yapılmış çalışmalar, bölgesel beyin kan akımında dolaşan katekolaminlerdeki artışa bağlı olabilen azalmaya bildirmiş, diğer bazı çalışmalarda anlamlı değişiklik bulunmamıştır (9,71). Tutuş ve ark. (9), iyileşmeden sonra kontrol ve hasta grubu arasında frontal korteks bölgesel beyin kan akımı değerlerinde anlamlı fark bulmamıştır. Fakat bu değerler çekilme döneminde anlamlı şekilde düşüktür, bu da yoksunluk döneminde frontal lobda azalmış rCBF'nin remisyonla normale döndüğünü göstermektedir. Bu bulgular, kortikal atrofisi olmayan alkoliklerdeki bölgesel beyin kan akımı değişikliğinin atrofiden bağımsız olarak, serebral damarlardaki vazospazma bağlı olabileceği fikrini desteklemiştir.

Çeşitli çalışmalar etanolun etkilerine sağ hemisferin daha duyarlı olduğunu göstermiş, diğer bulguları ise buna katılmamıştır (11,12). Tutuş ve ark. (9), çekilme dönemindeki hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında sağ parietal lobda azalmış bölgesel beyin kan akımı değeri saptamış, bu değerler remisyonunda da düşük olarak kalmıştır. Aynı zamanda kontrollere göre remisyonundaki hastalarda sağ temporal lobda azalmış bölgesel beyin kan akımı değerleri bulunmuştur (5,9). Yine sağ parietal ve temporal lob alanlarındaki bölgesel beyin kan akımı değerleri ve günlük etanol miktarı arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Alkolizmin "sağ hemisfer hipotezine" zıt olarak diğer bazı çalışmalar sol frontal korteksin daha fazla etkilendiği üzerinde durmuştur (12,74).

Demir ve ark. (7), bölgesel beyin kan akımını EB (Erken Başlangıçlı) grupta kontrol grubuna göre sol süperior frontal alanda düşük bulmuştur. GB (Geç Başlangıçlı) grupta ise beyin kan akımı sağ ve sol süperior frontal alanlarda düşmüştür. EB grubun hemisferik karşılaştırması süperior, orta ve inferior frontal alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu ortaya koymuştur. Çalışma grupları arasında diğer kortikal alanlarda başka bir anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (7).

İlk bir ya da iki aylık ayıklık döneminde metabolik ya da perfüzyon kaybında en çok frontal loblarda olacak şekilde kısmi bir iyileşme olduğu görülmüştür. Buna rağmen uzun süreli ayıklığın, frontal lob perfüzyonu üzerine olan etkisi yeterince araştırılmamıştır. Gansler ve ark. (74) kısa süreli ayık (4 yıldan daha kısa) ve uzun süreli ayık (4 yıldan uzun) olan alkol

bağımlılarında bölgesel beyin kan akımını değerlendirmiştir. Kısa süreli ayık olanlar, anlamlı olarak azalmış sol inferior frontal kan akımı dağılımı gösterirken uzun süreli ayık grup kontrollere benzer bulunmuştur. Bu çalışmada gözlenen sol frontal alan bulguları, alkolizmde sağ hemisfer varsayımı ile ilgili bilgiye ters düşmüştür.

Sağ hemisfer varsayımına göre sağ hemisferin kontrolü altında olan işlevler, sol hemisferin kontrolündekilere göre alkolizmin etkilerine daha duyarlıdır. Yani bütüncül, sözel olmayan, görsel-uzaysal işlevlerdeki azalma, sağ hemisferin kronik alkolizmin doğrudan ya da dolaylı etkilerine olan duyarlılığına bağlanabilir. Sağ hemisfer işlevleri, alkol çekilmesinin akut evrelerine duyarlı olabilir ve uzun süreli ayıklıkla iyileşme görülebilir. Ortalama 6 yıllık ayıklık sürecinde, olguların sağ hemisfer perfüzyonunun normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Sol hemisferdeki bilişsel, sosyal ya da kişilik temelli hasarlar ise kalıcı olmaktadır. İkincisi, erkek alkoliklerin oğullarında çoklu kuşaksal genetik prefrontal sistem yatkınlığı varsayımı desteklenmiştir. Buna ek olarak, alkoliklerin erişkin çocuklarında sol alt frontal alanlar akut benzodiyazepin kışkırtmasına (challenge) daha hassas olup, SPECT sonuçlarının nörodavranışsal testlerle ilişki göstermemesi olasıdır (41).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### ÖRNEKLEMİN OLUŞTURULMASI

Araştırmaya Mayıs 2002-Ekim 2003 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Psikiyatri AD Kliniğine başvuran ve yatarak tedavi gören, alkol bağımlılığı tanısı almış 31 olgu alınmıştır.

### DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ

1. Şizofreni, iki uçlu duygu durumu bozukluğu, majör depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu gibi diğer eksen I psikiyatrik bozukluğu olması,
2. Nikotin dışında madde kullanımının olması,
3. Diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi gibi fiziksel, demans, serebrovasküler hastalık, epilepsi, yer kaplayıcı lezyon, Korsakoff sendromu gibi nörolojik hastalığın olması ve
4. Kafa travması öyküsünün olması.

### ARAÇLAR

#### SCID-P; DSM-III-R İçin Görüşme Kılavuzu, Türkçe Versiyonu

Spitzer ve ark. (75) tarafından 1987'de DSM-III-R ölçütlerine dayandırılarak oluşturulmuştur. Hastanede yatan psikiyatrik hastalar için hazırlanmıştır. Soriaş ve ark. (76) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır. Klinik görüşme, görüşmeci tarafından her hastalık grubu için kendi içinde değerlendirilir.



### **DSM-III-R Ölçütlerine Göre SCID Kişilik Envanteri**

Kişi kendi tipik davranış ve duygularına uyan 120 maddelik envanteri “Evet-Hayır” yanıtına dayalı olarak doldurur. Bu kılavuzun değerlendirilmesi görüşmeciye SCID-II uygulaması sırasında kolaylık sağlar.

### **SCID-II Kişilik Bozuklukları Formu; DSM-III-R için Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Türkçe Versiyonu**

Spitzer ve ark. (77) tarafından DSM-III-R ölçütlerine dayandırılarak oluşturulmuştur. DSM-III-R’ye göre kişilik bozukluklarını sınıflar. Türkçe çevirisi ve uygulaması Sorias ve ark. (78) tarafından yapılmıştır. Klinik görüşme, görüşmeci tarafından her bir kişilik bozukluğu için kendi içinde görüşmeye dayalı uygulanır.

### **Bilgilendirilmiş Onam Formu**

Hastalara uygulanacak işlemi anlatan yazılı bir form aracılığıyla bilgilendirilmiş olurları alınmıştır.

### **Sosyodemografik Bilgi Formu**

Çalışmamızda kullanılmak üzere oluşturulmuş, hastaların sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek amacıyla kullanılan formdur.

### **Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)**

Gibbs (79) tarafından 1983 yılında oluşturulmuş, kişinin alkol kullanım sorunlarıyla karşı karşıya kalıp kalmadığını, varsa düzeyini ölçmeyi amaçlayan, kendini değerlendirme ölçeğidir. Coşkunol ve ark. (80) tarafından geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır.

### **Deliryum Değerlendirme Ölçeği (DDÖ)**

Aydemir ve ark. (81) tarafından geliştirilmiş, deliryum belirti, şiddet ve değişimini ölçen, toplam 10 sorudan oluşan, psikiyatri eğitimi alan kişiler tarafından uygulanabilen, dörtlü likert tipi puanlanan bir ölçektir. Her bir maddeden elde edilen puanın toplanması ile toplam puan elde edilir, kesme noktası 11/12 dir.

### **Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)**

Williams (82) tarafından yapılandırılmış hale dönuştürölmüş, hastada depresyonun üzeyini ve şiddet değişimini ölçen, klinisyen tarafından uygulanan, 17 sorudan oluşan, 0-4 arasında puanlanan likert tipi bir ölçektir. Türkçe formunun geçerliği ve güvenirliliği Akdemir e ark. (83) tarafından yapılmıştır.

### **Hamilton Anksiyete Değerlendirme ölçeği (HAM-A)**

Hamilton (84) tarafından oluşturulmuş, olgularda anksiyete düzeyini ve belirti eğişimini ölçen, görüşmeci tarafından değerlendirilen, toplam 14 sorudan oluşan, her bir raddesi 0-4 arasında puanlanan likert tipi bir ölçektir. Yazıcı ve ark. (85) tarafından geçerlik e güvenirlilik çalışması yapılmıştır.

### **Tc99m-HMPAO SPECT**

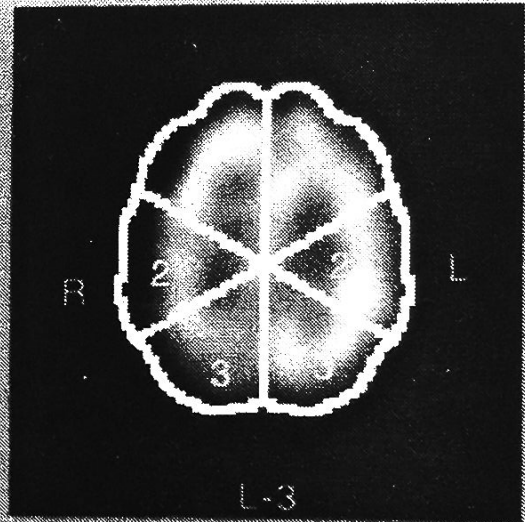
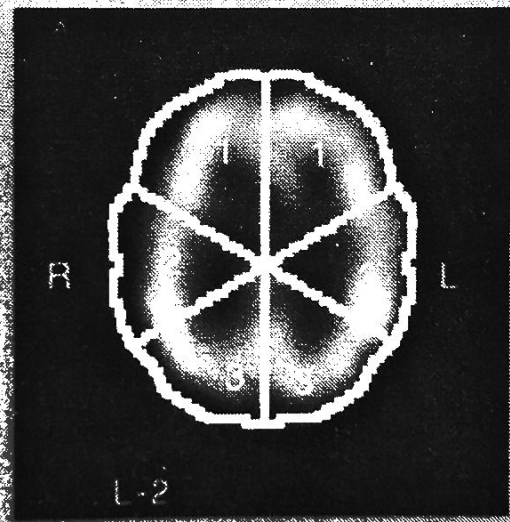
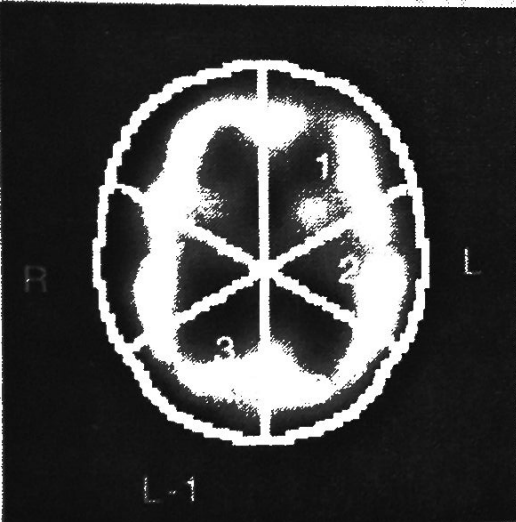
Olguların bölgesel beyin kan akımı değerlendirmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD'da yapıldı. Görüntüleme için Tecnesium 99m- D,L-hexamethyl propylene mine oxime kullanıldı, çift başlı (Siemens, Gerfahldt, Germany) gama kamera, LEHR (düşük enerjili yüksek çözünürlüklü) kolimatör görüntüler kaydedildi. Ham veriler aynı sisteme bağlı bilgisayar ile işlemlendi.

### **Yerel Etik Kurulu Onayı**

TÜTF Yerel Etik Kurulu tarafından çalışma protokolü ve bilgilendirilmiş yazılı onam formu incelenerek 101-5985 sayılı yazı ile onaylanmıştır.

### **İŐLEM**

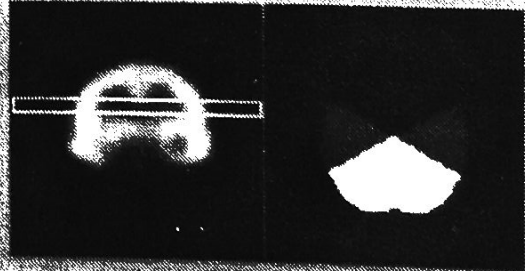
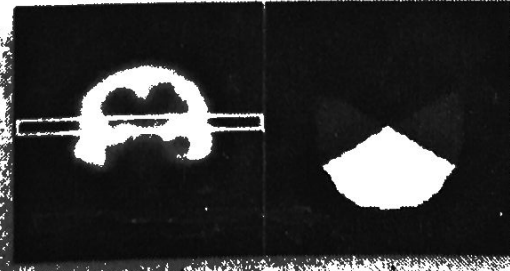
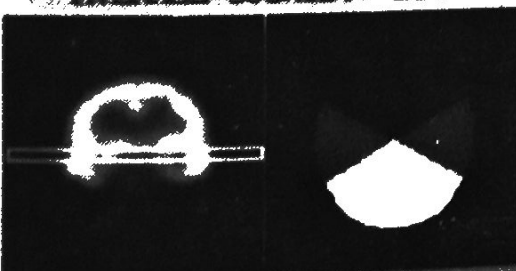
TÜTF Psikiyatri AD'a alkol sorunu nedeniyle başvuran ve yatarak tedavi gören hastalar ilk görüşmeci tarafından değerlendirmeye alındı. Alkol bağımlılığı ön tanısıyla ikinci görüşmeciye yönlendirilen hastalardan, çalışmaya katılmaları için yazılı olarak bilgilendirilmiş olurları alındı. DSM-III-R Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme kılavuzu ile alkol bağımlılığı tanısı olan 42 erkek olguya, DSM-III-R ölçütlerine göre SCID kişilik envanteri verildi. Olguların envantere verdikleri yanıtlar dikkate alınarak DSM-III-R ölçütlerine göre yapılandırılmış SCID-II kişilik bozuklukları formu uygulandı. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve hastalık bilgisi oluşturduğumuz genel bilgi formu



THRESHOLD [%]: 45  
 AVERAGE COUNTS: 106

THRESHOLD [%]: 45  
 AVERAGE COUNTS: 104

THRESHOLD [%]: 45  
 AVERAGE COUNTS: 104



position		regions	
RIGHT	LEFT	R/L	
106	110	0.96	
101	111	0.91	
102	105	0.97	
TOTAL			
104	109	0.95	

position		regions	
RIGHT	LEFT	R/L	
103	107	0.96	
96	107	0.90	
104	107	0.97	
TOTAL			
101	107	0.94	

position		regions	
RIGHT	LEFT	R/L	
105	110	0.95	
94	109	0.86	
99	106	0.93	
TOTAL			
100	108	0.93	



acak şekilde 128x128 matrikste 64 görüntü kaydedildi. Elde edilen görüntüler Butterworth filter (cut-off frequency 0.35 Nyquist, order 7) ile işlemlendi, Chang metodu ile (0.15 cm<sup>-1</sup>) tenüasyon düzeltmesi yapıldı. Transvers, sagital ve koronal kesitlerden oluşturulmuş görüntüler, görsel ve nicel olarak değerlendirildi. Alt, orta ve üst kesitlerde dokuz ayrı beyin bölgesi oluşturuldu.

Örneklem alkol kullanımına başlama yaşı esas alınarak (kesme yaş=20) iki gruba ayrıldı, sosyodemografik özellikler, alkol kullanımına ilişkin veriler ve klinik değerlendirme sonuçları ile bölgesel beyin kan akımı dağılımı iki grup arasında karşılaştırıldı.

## İSTATİSTİK

Elde edilen verilerin analizi SPSS for Windows 9.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Her iki grup parametrik test varsayımlarını karşılamadığı için, gruplar arasında bölgesel beyin kan akımı değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, örneklemin hemisferler arası bölgesel beyin kan akımı dağılımının değerlendirilmesinde ve grupların hemisferler arası ortalama bölgesel beyin kan akımı değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank Test, kişilik bozukluğu, klinik ölçek puanları, alkol kullanım özellikleri açısından iki grubun bölgesel beyin kan akımı karşılaştırmasında verilerin niteliğine göre Pearson ve Spearman korelasyon analizi, sosyodemografik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve ki-kare testleri uygulandı. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD Kliniğine başvuran, alkol bağımlılığı tanısı almış, 18-65 yaş arası 31 erkek hasta alındı. Tüm örneklemin yaş ortalaması  $41.5 \pm 9.4$ , erken (n=18) ve geç başlangıçlı (n=13) olguların yaş ortalaması sırasıyla  $38.9 \pm 9.7$ ;  $45.0 \pm 8.0$  olarak saptandı.

Eğitim durumları incelendiğinde erken başlangıçlı grupta ilköğretim mezunu olanlar (%61.1), geç başlangıçlı grupta ise lise mezunu olanlar (%38.4) çoğunlukta idi (Tablo 1).

Erken başlangıçlı alkol bağımlılarının %44.4'ü serbest, geç başlangıçlı olguların %38.5'i memur olarak çalışmaktaydı (Tablo 1).

Alkol bağımlılığı alan hastaların medeni durumlarına bakıldığında EB grupta bekar olanlar GB gruba göre fazlaydı (%44.4) (Tablo 1).

EB grubun çoğunluğu ilçede (%55.6), GB grubun çoğunluğu ise (%61.5) ilde yaşamaktaydı (Tablo 1).

Her iki grubun büyük çoğunluğu orta gelir düzeyine sahipti, yüksek gelir düzeyine sahip hasta yoktu ve çoğunluk ailesi ile yaşıyordu (Tablo 1).

Hastaneye yatırılış şekline bakıldığında her iki grubunda %45.2'si ailesinin isteği ile tedaviye başvurmuştu (Tablo 1).



Tablo 1. Alkol bağımlılığı tanısı alan olguların sosyodemografik verileri

		Erken Başlangıçlı Grup (n=18)		Geç Başlangıçlı Grup (n=13)		Toplam (n=31)	
		n	%	n	%	n	%
Eğitimi	Eğitimsiz	2	11.2	-	-	2	6.4
	İlköğretim	11	61.1	4	30.8	15	48.4
	Lise	3	16.7	5	38.4	8	25.8
	Yüksekokul	2	11.0	4	30.8	6	19.4
Mesleği	İşsiz	3	16.7	2	15.4	5	16.1
	Serbest	8	44.4	3	23.1	11	35.5
	Memur	6	33.3	5	38.5	11	35.5
	Emekli	1	5.6	3	23.1	4	13.9
Medeni durumu	Bekar	8	44.4	3	23.1	11	35.5
	Evli	9	50.0	6	46.2	15	48.3
	Ayrı yaşıyor	1	5.6	2	15.4	3	9.7
	Boşanmış	-	-	2	15.4	2	6.5
Yaşadığı yer	Köy	-	-	-	-	-	-
	İlçe	10	55.6	5	38.5	15	48.4
	İl	5	38.5	8	61.5	13	51.6
Maddi durumu	Düşük	9	50.0	6	46.2	15	48.4
	Orta	9	50.0	7	53.8	16	51.6
	Yüksek	-	-	-	-	-	-
Yaşama biçimi	Yalnız	4	22.2	4	30.8	8	25.8
	Ana babayla	1	5.6	1	7.7	2	6.5
	Aileyle	13	72.2	8	61.5	21	67.7
Başvuru şekli	Kendisi	10	55.6	7	53.8	17	54.8
	Ailesi	8	44.4	6	46.2	14	45.2

Tüm örneklemdaki olguların ortalama alkole başlangıç yaşı  $19.8 \pm 6.2$ , bağımlılık süresi  $13.8 \pm 6.1$  yıl, ilk tedaviye başvuru yaşı  $39.9 \pm 8.6$  yıl olarak bulundu. EB grupta toplam eğitim süresi  $7.5 \pm 3.8$  yıl iken, GB grupta  $10.3 \pm 3.5$  yıldır. EB grup GB gruptan istatistiksel anlamlılık gösteren daha düşük eğitim düzeyine sahipti (Tablo 2).

EB grubun alkole başlama yaşı ortalaması  $15.5 \pm 2.1$ , GB grubun  $25.8 \pm 4.8$  yıldır. İki grup arasında başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $z = -4.698$ ,  $p < 0.001$ ).



Yine EB grupta bağımlılık süresi ortalaması  $14.5 \pm 6.4$ , GB grupta  $12.8 \pm 5.8$  yıldır. Örneklemin son bir yılda tükettiği günlük ortalama alkol miktarı  $15.9 \pm 4.7$  standart içki iken, EB grup değerlendirildiğinde  $17.1 \pm 4.9$ , GB grupta ise  $14.3 \pm 4.2$  standart içki olarak bulundu. Bağımlılık süresi ve ortalama günlük tüketilen alkol miktarı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

EB grubun ortalama hastanede yatış süresi  $25.6 \pm 9.7$  gün, GB grubun ise  $31.1 \pm 5.7$  gündü. Yine ilk alkol bırakma tedavisi görme yaşı ve ortalama hastanede yatış süresi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 2. Alkol bağımlılığı tanısı alan olguların sosyodemografik verileri**

	Erken	Geç	z	p
	Başlangıçlı Grup	Başlangıçlı Grup		
	(n=18)	(n=13)		
	ort ± Ss	ort ± ss		
Yaş	38.9 ± 9.7	45.0 ± 8.0	-1.664	0.09
Eğitim yılı	7.5 ± 3.8	10.3 ± 3.5	-2.025	0.04*
Alkole başlama yaşı	15.5 ± 2.1	25.8 ± 4.8	-4.698	<0.001*
Bağımlılık süresi (yıl)	14.5 ± 6.4	12.8 ± 5.8	-0.784	0.43
İlk tedavi yaşı	37.2 ± 5.9	44.2 ± 11.0	-1.030	0.30
Ortalama alkol miktarı (std içki/gün) †	17.1 ± 4.9	14.3 ± 4.2	-1.647	0.10
Ortalama hastanede yatış süresi (gün)	25.6 ± 9.7	31.1 ± 5.7	-1.473	0.14

\*Mann-Whitney U Testi:  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey

†=1 standart içki: NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) tarafından 355 ml bira, 148 ml şarap, 44 ml destile içki (rakı) olarak tanımlanmıştır (93).

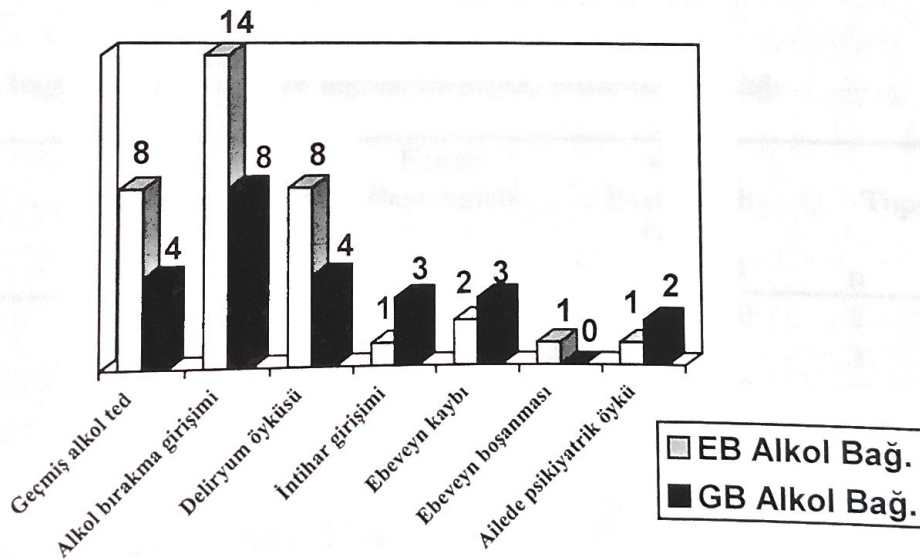
### KLİNİK ÖZELLİKLER

EB olguların %44.4'ü, GB'ların %30.8'i geçmişte alkol bırakma tedavisi gördüğü, EB grubun %77.8'i, GB'ların %61.5'i geçmişte alkolü bırakma girişiminde bulunduğu saptandı. Geçmişte deliryum tremens varlığına bakıldığında EB grupta %44.4; GB grupta %30.8 olarak bulundu. GB grupta intihar girişimi %23.1 olarak EB gruptan daha yüksekti. EB

grupta 2 olgunun, GB grupta 3 olgunun 18 yaşından önce ebeveyn kaybı olduğu öğrenildi. Sadece EB 1 olgunun 18 yaşından önce ebeveynlerinde boşanma vardı (Tablo 3) (Grafik 1).

**Tablo 3. Alkol bağımlılığı tanısı alan olguların hastalıkla ilgili verileri**

		Erken Başlangıçlı Grup (n=18)		Geç Başlangıçlı Grup (n=13)		Toplam (n=31)	
			%		%		%
Geçmiş alkol tedavisi	Yok	10	55.6	9	69.2	19	61.3
	Var	8	44.4	4	30.8	12	38.7
Bırakma girişimi	Yok	4	22.2	5	38.5	9	29.0
	Var	14	77.8	8	61.5	22	71.0
Geçmiş deliryum öyküsü	Yok	10	55.6	9	69.2	19	61.3
	Var	8	44.4	4	30.8	12	38.7
Geçmiş intihar girişimi	Yok	17	94.4	10	76.9	27	87.1
	Var	1	5.6	3	23.1	4	12.9
Ebeveyn kaybı (<18 yaş)	Yok	16	88.9	10	76.9	26	83.9
	Var	2	11.1	3	23.1	5	16.1
Ebeveyn boşanması (<18 yaş)	Yok	17	94.4	13	100.0	30	96.8
	Var	1	5.6	-	-	1	3.2
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Yok	17	94.4	11	84.6	28	90.3
	Var	1	5.6	2	15.4	3	9.7



**Grafik 1. Alkol bağımlılığı tanısı alan olguların hastalıkla ilgili verileri**

Ailede alkol kullanım öyküsü değerlendirildiğinde tüm örnekleme %74.2 oranında olup, bu oran EB grupta %83.3, GB grupta %61.5 olarak saptandı. İki grup arasında aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Alkol bağımlılarının ailelerinde alkole bağlı sorun sıklığı

		Erken Başlangıçlı Grup (n=18)		Geç Başlangıçlı Grup (n=13)		Toplam		x <sup>2</sup>	p
		n	%	n	%	n	%		
Ailede	Yok	3	16.7	5	38.5	8	25.8	1.873	0.228
Alkol Sorunu	Var	15	83.3	8	61.5	23	74.2		

Ki-kare Testi: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı düzey

Tüm örneklemin %61.3'ünde kişilik bozukluğu bulundu. Gruplar arasındaki dağılım sıklığına bakıldığında EB grupta bağımlı, pasif-agresif, kendine karşı gelen, histrionik ve sınır kişilik bozukluğu %5 oranıyla eşit sıklıkta, paranoid kişilik bozukluğunun %10, antisosyal kişilik bozukluğunun ise %30 oranında olduğu saptandı. GB grupta ise kaçınan, pasif-agresif ve kendine karşı gelen tiplerin %10 oranıyla eşit sıklıkta, paranoid tipin %5 oranında olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Alkol bağımlılığı tanısı alan olgularda kişilik bozukluğu sıklığı

		Erken Başlangıçlı Grup (n=18)		Geç Başlangıçlı Grup (n=13)		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Kişilik Bozukluğu Tanısı	Kaçınan	-	-	2	10	2	10.0
	Bağımlı	1	5	-	-	1	5.0
	Pasif-agresif	1	5	2	10	3	15.0
	Kend. karşı gelen	1	5	2	10	3	15.0
	Paranoid	2	10	1	5	3	15.0
	Histrionik	1	5	-	-	1	5.0
	Sınır	1	5	-	-	1	5.0
	Antisosyal	6	30	-	-	6	30.0
	Toplam	13	65	7	35	20	100.0



Tüm örneklemin klinik değerlendirme ölçeklerinden aldığı puanlar değerlendirildiğinde; MATT ortalaması  $28.5 \pm 5.3$ , HAM-D ortalaması  $7.3 \pm 5.7$ , HAM-A ortalaması  $17.7 \pm 5.2$  olarak saptandı.

Gruplar arasında MATT puanlarına göre bağımlılık şiddeti, HAM-D ve HAM-A puanlarına göre de depresyon ve anksiyete açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6. Erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılarının MATT, HAM-D, HAM-A puanlarının karşılaştırılması**

	Erken Başlangıçlı Grup (n=18)	Geç Başlangıçlı Grup (n=13)	Toplam (n=31)	z	p
	ort $\pm$ ss	ort $\pm$ ss	ort $\pm$ ss		
MATT	$29.3 \pm 5.9$	$27.3 \pm 4.4$	$28.5 \pm 5.3$	-0.905	0.365
HAM-D	$7.5 \pm 6.2$	$7.1 \pm 5.2$	$7.3 \pm 5.7$	0.000	1.000
HAM-A	$18.7 \pm 5.3$	$16.3 \pm 4.9$	$17.7 \pm 5.2$	-1.305	0.192

\*Mann-Whitney U Testi:  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey

## BÖLGESEL BEYİN KAN AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

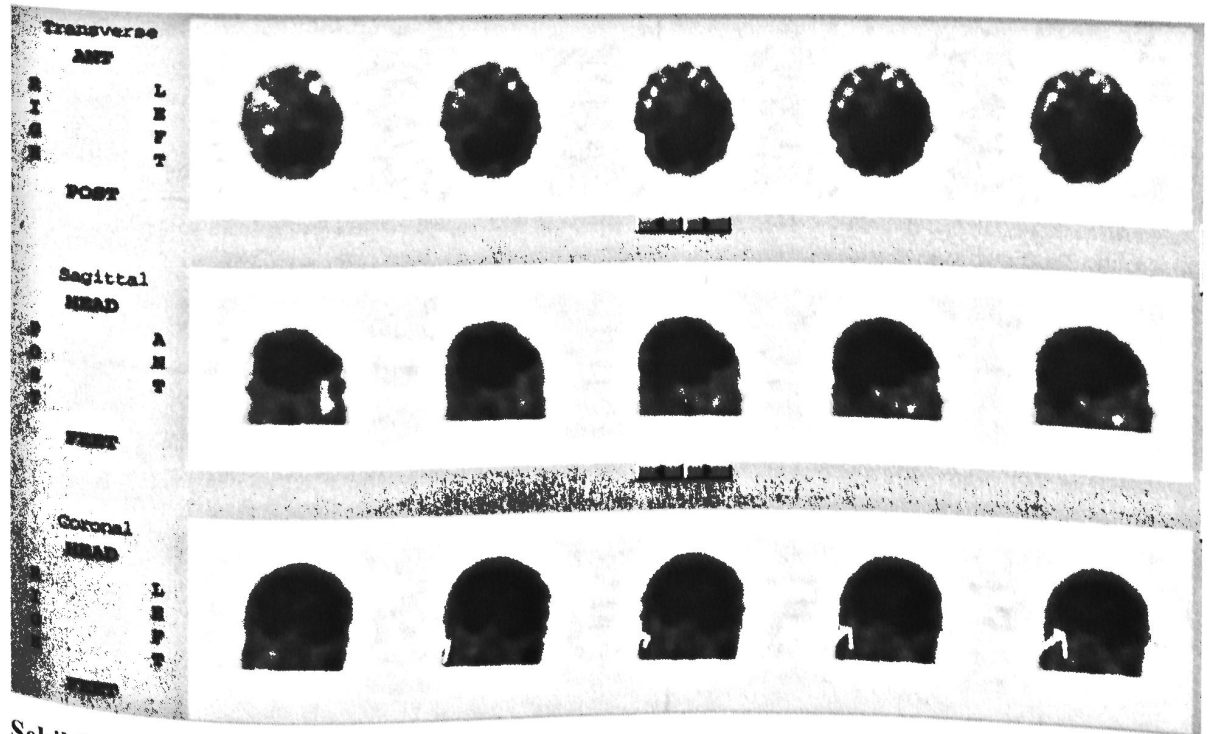
Çalışmamızda alkol bağımlılarının bölgesel beyin kan akımı görsel olarak değerlendirildiğinde tüm örneklemin %80.6'sında ( $n=25$ ) anormal perfüzyon dağılımı olduğu, EB grubun %83'ünde ( $n=15$ ), GB grubun %76.9'unda ( $n=10$ ) hipoperfüzyon olduğu görüldü (Şekil 2).

EB grupta en sık saptanan anormal bulgu temporal bölge hipoperfüzyonu (%73.3) olarak saptandı. Bunu %40 ile frontal ve oksipital bölge, %33.3 ile parietal bölge ve %6.6 ile serebellum izledi. EB grup içinde frontal ve temporal bölgelerin birlikte hipoperfüzyonu %33.3 ( $n=5$ ) oranında saptandı.

GB grubun görsel değerlendirmesinde ise en sık anormal perfüzyon dağılımı % 80 ile temporal bölge iken, %20 ile frontal bölge hipoperfüzyonu izlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlıların beyin SPECT'lerinin gör-  
analizinde hipoperfüzyon gösteren bölgeler

Değerlendirilen Beyin Bölgesi	Erken Başlangıçlı Grup (n=18)		Geç Başlangıçlı Grup (n=13)	
	Hemisferler			
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Frontal	-	1	-	-
Temporal	1	1	1	-
Alt frontal	1	3	2	-
Alt temporal	8	1	3	3
Orta frontal	-	1	-	-
Orta temporal	-	-	-	1
Parietal	3	2	-	-
Oksipital	3	3	-	-
Serebellum	-	1	-	-
Bazal ganglion	1	1	-	-



Şekil 2. Bir olgunun beyin perfüzyon SPECT'inde görsel olarak hipoperfüzyon gösteren beyin bölgeleri (okla işaretlenmiştir)

Tüm örneklemin bölgesel beyin kan akımı ölçümlerinin dağılımı nicel olarak değerlendirildiğinde alt kesitlerde yer alan sağ ve sol frontal bölgeler ( $101.5 \pm 28.9$ ;  $100.4 \pm 30.0$ ) en düşük perfüzyon dağılımı gösterdi. En yüksek bölgesel beyin kan akımı dağılımı ise alt kesitlerde yer alan sağ ve sol oksipital bölgede ( $111.4 \pm 30.2$ ;  $112.8 \pm 30.1$ ) tespit edildi. Tüm kesitlerin ortalama bölgesel beyin kan akımı değerleri Tablo 8'de görülmektedir.

**Tablo 8. Alkol bağımlısı tüm olguların ortalama bölgesel beyin kan akımı değerleri**

Değerlendirilen Beyin bölgesi		rCBF değerleri	
		ort	ss
Sağ	Alt Kesitler	Frontal bölge	101.5 28.9
		Temporal bölge	107.7 30.3
		Oksipital bölge	111.4 30.2
	Orta Kesitler	Frontal bölge	110.7 30.5
		Parietal bölge	108.7 29.9
		Oksipital bölge	109.7 30.0
	Üst Kesitler	Frontal bölge	107.4 29.0
		Parietal bölge	103.8 27.7
		Posterior parietal bölge	107.2 30.0
Sol	Alt kesitler	Frontal bölge	100.4 30.0
		Temporal bölge	106.9 29.7
		Oksipital bölge	112.8 30.1
	Orta Kesitler	Frontal bölge	108.5 31.1
		Parietal bölge	109.0 30.6
		Oksipital bölge	109.5 29.5
	Üst Kesitler	Frontal bölge	105.2 29.4
		Parietal bölge	103.8 28.5
		Posterior parietal bölge	106.2 28.3

Tüm örneklemin hemisferlere göre bölgesel beyin kan akımı dağılımı değerlendirildiğinde, sağ ve sol hemisferin orta frontal alanları (Sağ  $H=110.7 \pm 30.5$ ; Sol  $H=108.5 \pm 31.1$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $z=-2.818$ ,  $p=0.005$ ). Yine üst kesitler incelendiğinde sağ ve sol hemisferin üst frontal alanları (Sağ  $H=107.4 \pm 29.0$ ; Sol  $H=105.2 \pm 29.4$ ) arasında da anlamlı farklılık olduğu ortaya kondu ( $z=-2.424$ ,  $p=0.015$ ). Diğer beyin bölgeleri değerlendirildiğinde hemisferler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 9).



Tablo 9. Alkol bağımlıların hemisferlere göre bölgesel beyin kan akımının karşılaştırılması

	(n=31)	Sağ hemisfer		Sol hemisfer		z	p
		ort	± ss	ort	± ss		
Alt kesitler	Frontal	101.5	± 28.9	100.4	± 30.0	-1.238	0.216
	Temporal	107.7	± 30.3	106.9	± 29.9	-0.628	0.530
	Oksipital	111.4	± 30.2	112.8	± 30.3	-1.804	0.071
Orta kesitler	Frontal	110.7	± 30.5	108.5	± 31.1	-2.818	0.005*
	Parietal	108.7	± 29.9	109.0	± 30.5	-0.241	0.810
	Oksipital	109.7	± 30.0	109.5	± 29.9	-0.373	0.709
Üst kesitler	Frontal	107.4	± 29.0	105.2	± 29.4	-2.424	0.015*
	Parietal	103.8	± 27.7	103.8	± 28.9	-0.368	0.713
	Posterior Parietal	107.2	± 30.0	106.2	± 28.6	-1.269	0.205

\*Wilcoxon Signed - Rank Testi:  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey

Tablo 10. Erken başlangıçlı grubun hemisferlere göre bölgesel beyin kan akımının karşılaştırılması

	(n=18)	Sağ hemisfer		Sol hemisfer		z	p
		ort	ss	ort	ss		
Alt kesitler	Frontal	110.8	± 28.9	109.4	± 28.4	-0.784	0.433
	Temporal	115.9	± 31.7	115.1	± 28.9	-0.370	0.711
	Oksipital	118.8	± 29.5	121.1	± 28.9	-2.062	0.039*
Orta kesitler	Frontal	119.6	± 30.1	118.1	± 28.7	-1.712	0.087
	Parietal	116.6	± 29.6	117.3	± 29.2	-0.071	0.943
	Oksipital	117.1	± 29.0	117.1	± 28.2	-0.132	0.895
Üst kesitler	Frontal	114.6	± 28.8	113.0	± 28.2	-1.497	0.134
	Parietal	109.5	± 27.5	110.7	± 27.1	-0.570	0.569
	Posterior Parietal	113.6	± 29.2	113.2	± 27.7	-0.338	0.736

\*Wilcoxon Signed - Rank Testi:  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey

EB olguların hemisferlere göre ortalama beyin kan akımı dağılımı karşılaştırıldığında, sağ hemisfer alt oksipital bölge  $118.8 \pm 29.5$ , sol hemisfer alt oksipital bölge  $121.1 \pm 28.9$  olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $z=-2.062$ ,  $p=0.039$ ). Diğer beyin bölgeleri arasında ise hemisferler arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

GB grubun hemisferlere göre ortalama bölgesel beyin kan akımı dağılımı karşılaştırıldığında, sağ ve sol hemisferin orta frontal bölge ortalama değerleri sırasıyla  $97.8 \pm 26.9$  ve  $94.9 \pm 28.9$  olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $z=-2.222$ ,  $p=0.026$ ). Yine üst kesitler incelendiğinde sağ ve sol hemisferin frontal bölge ortalama değerleri sırasıyla  $97.4 \pm 26.5$ ,  $94.3 \pm 27.5$  olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $z=-2.334$ ,  $p=0.020$ ). GB grup ile tüm örneklemin bölgesel beyin kan akımının hemisferik karşılaştırmasında aynı beyin bölgelerinde farklılık olduğu görüldü (Tablo 11).

**Tablo 11. Geç başlangıçlı grubun hemisferlere göre bölgesel beyin kan akımının karşılaştırılması**

	(n=13)	Sağ hemisfer		Sol hemisfer		z	p
		ort	ss	ort	ss		
Alt kesitler	Frontal	88.2	± 23.1	88.0	± 27.2	-0.657	0.511
	Temporal	95.2	± 24.1	94.8	± 26.8	-0.200	0.842
	Oksipital	99.7	± 27.8	100.9	± 27.7	-0.944	0.345
Orta kesitler	Frontal	97.8	± 26.9	94.9	± 28.9	-2.222	0.026*
	Parietal	97.0	± 26.8	96.5	± 28.3	-0.630	0.529
	Oksipital	98.4	± 28.2	98.4	± 27.9	-0.220	0.826
Üst kesitler	Frontal	97.4	± 26.5	94.3	± 27.5	-2.334	0.020*
	Parietal	95.4	± 26.3	93.8	± 27.4	-1.447	0.148
	Posterior Parietal	97.8	± 28.5	96.2	± 26.0	-1.199	0.231

\*Wilcoxon Signed - Rank Testi:  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey

Örneklemin alkole başlangıç yaşına göre bölgesel beyin kan akımı değerleri açısından karşılaştırıldığında alt kesitlerde; EB grubun sağ frontal rCBF= $110.8 \pm 28.9$ , sol frontal rCBF= $109.4 \pm 28.4$ ; GB grubun sağ frontal rCBF= $88.6 \pm 24.3$ , sol frontal rCBF= $88.0 \pm 28.5$  olarak bulundu (Tablo 12).

GB grup EB gruba göre sağ ve sol alt frontal bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış kan akımı gösterdi ( $z=-2.122$ ,  $p<0.034$  ve  $z=-2.042$ ,  $p=0.041$ ). Yine alt kesitler incelendiğinde; EB grupta sol temporal alanda  $rCBF=115.1\pm 28.9$ ; GB grupta  $rCBF=95.6\pm 28.1$  bulundu, iki grubun bu bölgeleri arasında beyin kan akımı dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $z=-2.042$ ,  $p=0.041$ ) (Tablo 12).

Tablo 12. Erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılarında bölgesel beyin kan akımının karşılaştırılması

Değerlendirilen Beyin Bölgesi	Erken	Geç	z	p	
	Başlangıç Grup (n=18)	Başlangıçlı Grup (n=13)			
	ort ± ss	ort ± ss			
Alt Kesitler	Sağ frontal	110.8 ± 28.9	88.6 ± 24.3	-2.122	0.034*
	Sol frontal	109.4 ± 28.4	88.0 ± 28.5	-2.042	0.041*
	Sağ temporal	115.9 ± 31.7	96.3 ± 25.0	-1.902	0.057
	Sol temporal	115.1 ± 28.9	95.6 ± 28.1	-2.042	0.041*
	Sağ oksipital	118.8 ± 29.5	101.0 ± 29.1	-1.663	0.096
	Sol oksipital	121.1 ± 28.9	101.3 ± 28.9	-1.963	0.050
Orta kesitler	Sağ frontal	119.6 ± 30.1	98.4 ± 27.8	-2.083	0.037*
	Sol frontal	118.1 ± 28.7	95.2 ± 30.3	-2.023	0.043*
	Sağ parietal	116.6 ± 29.6	97.7 ± 27.8	-1.621	0.105
	Sol parietal	117.3 ± 29.2	97.6 ± 29.8	-1.822	0.068
	Sağ oksipital	117.1 ± 29.0	99.5 ± 29.4	-1.643	0.100
	Sol oksipital	117.1 ± 28.2	99.0 ± 29.2	-1.922	0.055
Üst kesitler	Sağ frontal	114.6 ± 28.2	98.0 ± 27.4	-1.697	0.090
	Sol frontal	113.0 ± 28.2	95.0 ± 28.8	-1.800	0.072
	Sağ parietal	109.5 ± 27.5	96.2 ± 27.2	-1.298	0.194
	Sol parietal	110.7 ± 27.1	94.6 ± 28.9	-1.654	0.098
	Sağ posterior parietal	113.6 ± 29.2	98.8 ± 29.9	-1.256	0.209
	Sol posterior parietal	113.2 ± 27.7	96.9 ± 27.4	-1.758	0.079

\*Mann-Whitney U Testi:  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey



Tablo 13. Erken başlangıçlı grupta antisosyal kişilik bozukluğu varlığına göre bölgesel beyin kan akımının karşılaştırılması

	Erken Başlangıçlı Antisosyal Olmayan Grup (n=12)		Erken Başlangıçlı Antisosyal Olan Grup (n=6)		z	p
	ort	± ss	ort	± ss		
Sağ alt frontal	112.8	± 26.7	99.6	± 29.2	-0.937	0.349
Sol alt frontal	109.3	± 25.2	101.3	± 30.0	-0.984	0.325
Sağ temporal	120.7	± 30.0	100.1	± 30.2	-1.687	0.092
Sol temporal	118.6	± 28.1	103.8	± 30.1	-1.219	0.223
Sağ oksipital	123.0	± 28.2	106.1	± 30.7	-1.312	0.190
Sol oksipital	125.2	± 28.2	108.0	± 28.1	-1.549	0.121
Sağ orta frontal	124.7	± 30.4	105.6	± 27.8	-1.312	0.190
Sol orta frontal	122.0	± 28.6	106.5	± 28.9	-1.218	0.223
Sağ parietal	122.5	± 28.8	101.6	± 29.1	-1.405	0.160
Sol parietal	121.0	± 28.7	105.8	± 30.0	-1.125	0.261
Sağ oksipital	121.4	± 28.1	104.6	± 30.1	-1.129	0.259
Sol oksipital	121.8	± 28.2	104.6	± 27.8	-1.406	0.160
Sağ üst frontal	121.4	± 28.0	101.1	± 28.2	-1.410	0.159
Sol üst frontal	118.2	± 27.2	103.3	± 29.9	-1.106	0.269
Sağ parietal	116.2	± 26.0	97.3	± 28.1	-1.359	0.174
Sol parietal	116.3	± 26.4	100.5	± 27.5	-1.208	0.227
Sağ posterior parietal	119.7	± 27.8	102.5	± 31.0	-1.106	0.269
Sol posterior parietal	118.8	± 27.6	103.1	± 27.2	-1.157	0.247

Mann-Whitney U Testi:  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey

Yine benzer şekilde sol oksipital bölgenin kan akımı değerleri EB grupta  $121.1 \pm 28.9$ ; GB grupta  $101.3 \pm 28.9$  olup, iki grubun değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu ( $z = -1.963$ ,  $p = 0.050$ ) (Tablo 12).

Orta kesitler incelendiğinde sağ frontal alanın kan akımı değeri ortalaması EB grupta  $119.6 \pm 30.1$ , GB grupta  $98.4 \pm 27.8$  olarak bulundu. Sol orta frontal alanın ortalama kan akımı

değerleri ise; EB grupta  $118.1 \pm 28.7$ , GB grupta  $95.2 \pm 30.3$ 'dü. GB grupta EB gruba göre her iki bölge açısından anlamlı düzeyde azalmış bölgesel beyin kan akımı saptandı ( $z = -2.083$ ,  $p = 0.037$ ;  $z = -2.023$ ,  $p = 0.043$ ) (Tablo 12).

Üst kesitler değerlendirildiğinde iki grubun ortalama rCBF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Erken başlangıçlı grubun içinde antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alan ve almayan olgular, bölgesel beyin kan akımı değerleri açısından karşılaştırıldığında ASKB eşlik edenlerde tüm kesitlerde daha düşük ortalama perfüzyon değerleri saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. (Tablo 13).

**Tablo 14. Örneklem ortalama günlük alkol tüketim miktarı, bağımlılık süresi ve MATT puanı ile bölgesel beyin kan akımı korelasyonu**

	Ortalama Alkol miktarı/gün		Bağımlılık süresi		MATT	
	r	p	r	p	r	p
Sağ alt frontal	0.380	0.035*	0.463	0.009*	0.120	0.520
Sol alt frontal	0.374	0.038*	0.475	0.007*	0.132	0.478
Sağ temporal	0.355	0.050	0.537	0.002*	0.118	0.528
Sol temporal	0.295	0.107	0.496	0.005*	0.150	0.420
Sağ oksipital	0.304	0.097	0.491	0.005*	0.120	0.521
Sol oksipital	0.287	0.117	0.518	0.003*	0.098	0.599
Sağ orta frontal	0.300	0.101	0.488	0.005*	0.091	0.628
Sol orta frontal	0.307	0.930	0.473	0.007*	0.123	0.509
Sağ parietal	0.308	0.091	0.488	0.005*	0.088	0.637
Sol parietal	0.284	0.122	0.496	0.005*	0.134	0.472
Sağ oksipital	0.297	0.105	0.494	0.005*	0.093	0.620
Sol oksipital	0.255	0.166	0.498	0.004*	0.092	0.623
Sağ üst frontal	0.238	0.205	0.485	0.007*	0.072	0.707
Sol üst frontal	0.243	0.195	0.459	0.011*	0.086	0.652
Sağ parietal	0.213	0.258	0.465	0.010*	0.034	0.857
Sol parietal	0.198	0.295	0.450	0.130	0.070	0.715
Sağ posterior parietal	0.232	0.217	0.474	0.008*	0.075	0.693
Sol posterior parietal	0.212	0.260	0.484	0.007*	0.047	0.807

\*Pearson Correlation Test:  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey

Çalışmaya alınan olguların klinik değişkenleri arasında yer alan bağımlılık süresi, ortalama günlük alkol tüketim miktarı ve MATT puanları ortalamaları ile rCBF değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Tüm kesitlerin segmanter dağılımı incelendiğinde, sağ ve sol alt frontal alanın rCBF değerleri ile ortalama günlük alkol tüketim miktarı arasında



istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu belirlendi ( $r=0.380$ ,  $p=0.035$ ), ( $r=0.374$ ,  $p=0.038$ ) (Tablo 14).

Bağımlılık süresi ile rCBF değerleri arasında sol parietal alan hariç diğer bütün kesitlerde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Bağımlılık süresi arttıkça rCBF ortalama değerleri de artmaktadır (Tablo 14).

MATT puanlarına göre alkol bağımlılığı şiddeti ile rCBF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Tablo 14).

EB grubun günlük ortalama alkol tüketim miktarı ile rCBF ortalamaları değerlendirildiğinde sağ ve sol alt frontal bölgeler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu saptandı ( $r=0.516$ ,  $p=0.028$ ;  $r=0.571$ ,  $p=0.013$ ). Orta ve üst kesitlerde yer alan beyin bölgelerinin kan akımı dağılımı ile ortalama günlük alkol tüketim miktarı arasında korelasyon saptanmadı. EB grubun bağımlılık süresi ile rCBF ortalama değerleri arasında tüm beyin bölgeleri için korelasyon olduğu saptanırken, diğer klinik değişken olan MATT puanı ile rCBF ortalama değerleri arasında tüm beyin bölgeleri için korelasyon olmadığı görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Erken başlangıçlı grubun ortalama günlük alkol tüketim miktarı, bağımlılık süresi ve MATT puanı ile bölgesel beyin kan akımı korelasyonu

	Ortalama Alkol Miktarı/gün		Bağımlılık Süresi		MATT	
	r	p	r	p	r	p
Sağ alt frontal	0.516	0.028*	0.622	0.006*	-0.010	0.968
Sol alt frontal	0.571	0.013*	0.667	0.002*	0.074	0.772
Sağ temporal	0.448	0.062	0.593	0.010*	-0.077	0.763
Sol temporal	0.439	0.068	0.578	0.012*	0.020	0.938
Sağ oksipital	0.448	0.062	0.528	0.024*	-0.750	0.767
Sol oksipital	0.420	0.083	0.568	0.014*	-0.064	0.800
Sağ orta frontal	0.372	0.128	0.537	0.021*	-0.111	0.662
Sol orta frontal	0.411	0.090	0.562	0.015*	-0.610	0.809
Sağ parietal	0.387	0.113	0.534	0.022*	-0.112	0.659
Sol parietal	0.427	0.077	0.566	0.014*	-0.044	0.862
Sağ oksipital	0.424	0.079	0.559	0.016*	-0.112	0.659
Sol oksipital	0.373	0.127	0.534	0.022*	-0.100	0.693
Sağ üst frontal	0.339	0.183	0.543	0.024*	-0.146	0.577
Sol üst frontal	0.403	0.109	0.514	0.035*	-0.085	0.745
Sağ parietal	0.351	0.167	0.522	0.032*	-0.163	0.531
Sol parietal	0.355	0.162	0.506	0.038*	-0.099	0.705
Sağ posterior parietal	0.368	0.146	0.534	0.027*	-0.140	0.591
Sol posterior parietal	0.325	0.203	0.537	0.026*	-0.141	0.588

\*Pearson Correlation Test:  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey



GB grubun ortalama günlük alkol tüketim miktarı, bağımlılık süresi ve MATT puanı ile bölgesel beyin kan akımı ortalama değerleri arasında korelasyon olmadığı saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Geç başlangıçlı grubun ortalama günlük alkol tüketim miktarı, bağımlılık süresi ve MATT puanı ile bölgesel beyin kan akımı korelasyonu

	Ortalama Alkol Tüketim Miktarı		Bağımlılık Süresi		MATT	
	r	p	r	p	r	p
Sağ alt frontal	-0.120	0.695	0.123	0.690	0.247	0.416
Sol alt frontal	-0.145	0.637	0.138	0.653	0.274	0.365
Sağ temporal	-0.054	0.860	0.395	0.182	0.351	0.240
Sol temporal	-0.156	0.611	0.328	0.274	0.312	0.299
Sağ oksipital	-0.117	0.704	0.392	0.185	0.361	0.225
Sol oksipital	-0.136	0.658	0.407	0.167	0.329	0.273
Sağ orta frontal	-0.054	0.862	0.366	0.218	0.364	0.221
Sol orta frontal	-0.072	0.815	0.308	0.306	0.387	0.192
Sağ parietal	-0.028	0.929	0.368	0.216	0.413	0.160
Sol parietal	-0.145	0.635	0.353	0.237	0.357	0.231
Sağ oksipital	-0.087	0.778	0.357	0.232	0.382	0.198
Sol oksipital	-0.127	0.680	0.409	0.165	0.322	0.283
Sağ üst frontal	-0.052	0.866	0.403	0.172	0.376	0.206
Sol üst frontal	-0.116	0.706	0.386	0.192	0.378	0.203
Sağ parietal	-0.098	0.751	0.379	0.202	0.350	0.241
Sol parietal	-0.144	0.640	0.375	0.207	0.345	0.248
Sağ posterior parietal	-0.068	0.825	0.389	0.189	0.383	0.196
Sol posterior parietal	-0.092	0.766	0.410	0.164	0.369	0.125

\*Pearson Correlation Test:  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey

bir.  
un  
eri  
ile  
zin  
10  
ür.

un  
3u

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılarında bölgesel beyin kan akımı dağılımının sağ ve sol alt-orta frontal ve sol alt temporal bölgelerde farklılık gösterdiği bulunmuştur.

Alkol kullanımına başlama yaşı ve aile öyküsünün pozitifliği kişinin alkol bağımlısı olma riskini etkilemektedir. Yaşam boyu alkol bağımlılığı, ilk alkol kullanım yaşı ve alkolizm için aile öyküsü arasındaki ilişki 1997'de "National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey" ile geniş kapsamlı olarak araştırılmış ve bu çalışmada, alkolizm için aile öyküsüne bakılmaksızın daha erken alkole başlama yaşı olanların daha geç başlayanlara göre bağımlı olmaya daha yatkın olduğunu göstermiştir (56). Grant ve ark. (86) erken başlangıçlı alkol bağımlılarında aile öyküsünü farklı bulmamıştır. Bizim çalışmamızda da EB alkol bağımlılarında alkol sorunu açısından aile yüklülüğü yüksektir. Geniş örneklemlilerde EB alkoliklerin daha fazla ailesel yüklülük göstermesi "alt tip ayrımının" kanıtı olarak düşünülebilir. Yine ailesel özellik gösteren alkoliklerde antisosyal kişilik bozukluğu daha baskın olarak görülmektedir. Ancak ailesel ilişki genetik yüklülükle eş anlamlı değildir. Literatürde ağır içiciliği teşvik eden aile ya da arkadaş çevresinin uyumsuz içme davranışına ve daha erken alkole maruz kalmaya yol açtığı belirtilmiştir (87).

Çalışılmış tüm yaş, ırk, cinsiyet alt grupları arasında alkolizm için aile öyküsü olan kişilerde, olmayanlara göre yaşam boyu alkol bağımlılığı daha yüksek bulunmuştur. Epidemiyolojik araştırmalar 14 yaş ve altında içmeye başlayanlarda 20 yaş ve üzerinde içmeye başlayanlara göre alkol bağımlılığını dört kat yüksek bulmuştur (88). Benzer şekilde çok sayıda çalışma alkoliklerin birinci derecedeki akrabalarının alkolik olmayanlara göre yaşamlarının herhangi bir döneminde 2-7 kat daha fazla alkol sorunu geliştirdiklerini



dir (56,86). Alkolizm için aile öyküsü ortak çevresel, genetik etkilerin ya da her ikisinin birlikte etkisinin olduğu bir gösterge olabilir. Bu durumda alkolizm için süren kimi zaman geri planda kalan bir risk faktörü olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda Michigan Alkolizm Tarama Testine göre erken ve geç başlangıçlı arasında alkolizm şiddeti açısından farklılık olmaması, iki grup arasında içme yılları içinde birbirine benzediğinin kanıtı olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda başlangıçlı grupta, ortalama günlük alkol tüketim miktarı, bağımlılık süresi, MATT daha yüksek bulunmasına rağmen, alkolizm şiddeti açısından istatistiksel düzeyde yoktur. Bizim sonuçlarımızla benzer olarak Demir ve ark. (7) erken ve geç başlangıçlı alkolikler arasında yaşam boyu alkolizm şiddeti ve bağımlılık süresi açısından saptamamıştır. Bazı çalışmalarda ise erken başlangıç yaşı, daha ağır alkol tüketimi ve ailevi şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (50,51).

Çalışmamızda SPECT değerlendirmeleri yoksunluk dönemi sonunda gerçekleştirilmiş, iki gruplar üzerinde çalışılmıştır. Alkolikler üzerine yoksunluk döneminde yapılmış çalışmalar, bölgesel beyin kan akımında dolaşan katekolaminlerdeki artışa bağlı olabilen azalma olduğunu bildirmiş, diğer bazı çalışmalarda anlamlı değişiklikler saptamamıştır (5,7,9,11). Tutuş ve ark. (9) yoksunluk döneminde azalmış frontal alan kan akımını, iyileşmeden sonra normale döndüğünü belirtmiş, kontrol ve hasta grubu arasında frontal korteks rCBF değerlerinde anlamlı fark bulmamıştır. Bu sonuç, frontal rCBF'de azalmayı bildiren Nicolas ve ark.'nın (5) çalışmasıyla uyumlu iken yoksunluk döneminde akımda artış olduğunu bildiren Berglund'un (11) çalışmasıyla tekrarlanamamıştır.

Beyin SPECT görüntüleme çalışmaları, alkoliklerde temel olarak "diğer kortikal alanların da etkilenmesine rağmen"- frontal hipoperfüzyon varlığını göstermiştir (5,7,8,12). Çalışmamızda tüm kesitler arasında en düşük bölgesel beyin kan akımı, sağ ve sol alt frontal alanlarda saptanmıştır. Bu bulgular, anterior frontal alanlar başta olmak üzere, sırasıyla frontal, parietal ve oksipital alanlarda hipoperfüzyon varlığını bildiren Nicolas ve ark.'nın bulguları ile tarafımızdan desteklenmiştir. Yine tüm frontal alanlarda hipoperfüzyon varlığını bildiren Kuruoğlu ve ark. (8) ve Erbaş ve ark. ile (12) çalışmamızın bulgularının doğruluğu görülmüştür. Demir ve ark. (7) ise üst frontal bölgelerde perfüzyon azalması saptamamıştır.

Araştırmamızda bölgesel beyin kan akımının değerlendirilmesinde; GB grubu EB grubuna göre sağ ve sol alt-orta frontal alanlarda anlamlı beyin perfüzyon azalması göstermiştir. Diğer taraftan sol temporal perfüzyon bulguları ise sol alt temporal alan ve istatistiksel anlamlılık sınırında sol oksipital alan hipoperfüzyonu olarak bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız önceki çalışmalarda



belirtilen alkol bağımlılığı ile ilişkili serebral perfüzyon anormalliğini desteklemiştir (5,7,8,12). Bu çalışmalar içinde Demir ve ark. (7) alkolikleri başlangıç yaşına göre, Kuruoğlu ve ark. (8) ise antisosyal kişilik bozukluğu varlığına göre sınıflamış ve bölgesel beyin kan akımını değerlendirmiştir. Diğerlerinde ise herhangi bir alt tiplene yapılmamıştır (5,12). Tüm bu çalışmalarda etkilenen beyin bölgeleri arasında sağ ve sol frontal, temporal, parietal alan hipoperfüzyonu bildirilmiştir. Çalışmamızın ana sorusu olan erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlıları arasındaki bölgesel beyin kan akımı dağılımında istatistiksel olarak farklılık olduğu saptanmıştır. GB alkoliklerin ortalama perfüzyon değerlerinin daha düşük olması ilginç olan noktadır. Uzun süreli ayık kalan hastalarda yapılan çalışmalarda serebral perfüzyon bozukluğunda iyileşme olduğu gösterilmiştir, bu açıdan geç başlangıçlı grupta uzun süreli ayıklıktan sonra beyin perfüzyonunun artabileceği öngörülebilir (5,9).

Çeşitli çalışmalarda sağ hemisferin alkolün zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (9,89). Bazı araştırmacılar ise sol hemisfer yatkınlığını öne çıkarırken (12,74), alkoliklerin beyinlerinde hemisferler arası farklılık olmadığı da bildirilmiştir (5,7,8). Çalışmamızda, tüm örneklem ele alındığında sol hemisferin üst ve orta frontal bölgelerinin alkolün zarar verici etkilerine daha yatkın olduğu gösterilmiştir. EB grupta sağ oksipital bölgede görece perfüzyon eksikliği dikkati çekerken, GB grubun hemisferik dağılımı tüm örnekleme uyumludur. Bölgesel beyin kan akımının hemisferik karşılaştırmasında oksipital tutulumu destekleyen çalışmalar mevcuttur (6,9). Demir ve ark. bölgesel beyin kan akımının hemisferler arası değerlendirmesinde EB grupta sağ üst frontal bölgede görece perfüzyon eksikliği bildirmiştir. Çalışmamızda örneklem büyüklüğü nedeniyle asimetric frontal hipoperfüzyon ayırt edici özellik olarak kabul edilmeyebilir. Ayrıca çalışmalarda olguların başlangıç yaşına göre sınıflanmaması hemisferik tutulum açısından farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmış olabilir.

Antisosyal kişilik bozukluğu tanısı, örneklemimiz içinde sadece erken başlangıçlı grupta saptanmış ve bu grup içinde en yüksek sıklıktaki kişilik bozukluğu olduğu görülmüştür. Saptadığımız bu bulgu Tip I ve Tip II tiplemesini desteklemiştir.

Literatürde yer alan araştırmalarda, antisosyal kişilik bozukluğu ve yüksek yenilik arama davranışı olan bireylerin erken başlangıçlı grupta yer aldığı bildirilmiştir. Çalışmadaki bulgularımız bu yöndedir. Bu sonuç "Antisosyal kişilik bozukluğu erken başlangıçlı alkolizmin sınıflamasında birincil ya da ikincil mi?" sorusunu doğurur. Diğer bir deyişle antisosyal kişilik bozukluğu olan ve ikincil olarak alkolizmin geliştiği bireylerden oluşan bir alt grup var mıdır? İkincil olarak alkol kullanım dönemleri görülmesine rağmen antisosyal kişilik bozukluğunu alkolizmden ayrı bir bozukluk olarak düşünmek için elimizde çeşitli

nedenler vardır. Birincisi, alkolizmle karşılaştırıldığında antisosyal kişilik bozukluğunun premorbid gidişinin özgün olmasıdır. Genel popülasyonun %1'i ve erkek alkoliklerin %10-15'ini temsil eden bu bireyler alkolle ilgili sorunlar başlamadan çok önce okul, aile, polisle ciddi sorunlar yaşarlar. Alkolizmin başlangıcıyla eş zamanlı ya da öncesinde maddeyle ilgili sorunları olduğu gösterilmiştir (1). İkincisi, antisosyal kişilik bozukluğu olan bireylerin %75'inin olağan alkoliklere göre alkolle ilişkili sorunları farklıdır, bu bireyler normal alkoliklerden daha erken tedaviye başvurur, alkolle ilişkili sorunlarda daha hızlı progresyon, daha fazla madde kötüye kullanımı gösterirler (44,55). Üçüncüsü, çoğu çalışmada ASKB tanısının sadece alkolle ilişkili sorunlarda değil aynı zamanda izleyen madde kötüye kullanımı, şiddet ve suç gibi konularda da daha kötü prognozu olduğu gösterilmiştir. Dördüncüsü, ASKB'nin alkolizm üzerine olanlarla örtüşmeyen genetik etkenler tarafından etkilendiği yönünde kanıtlar vardır (4).

ASKB'nin altında yatan nöral ağ sistemindeki patolojiyi anlamaya yönelik olarak görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. ASKB ile prefrontal korteks hacmindeki azalma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Erken başlangıçlı Tip II alkolizm ve ASKB tanısı alan olguların sol orbitofrontal, dorsolateral ve medial frontal korteks alanları kontrol grubuna göre hacimsel olarak daha düşük saptanmıştır. Dorsolateral ve orbitofrontal korteksin hacim kaybı bağımlılık süresiyle negatif korelasyon göstermiştir (90,91). Kortikal bölge boyunca prefrontal volüm azalması bildirilmiştir.

ASKB, alkolizmle karşılaştırıldığında kendine özgü premorbid özellikler, klinik gidiş, tedavi yanıtı, tedavi sonrası sonuçlarla tek bir hastalık olarak düşünülebilir. Kronik alkol kullanımı, yatan hasta birimlerinde antisosyalite olarak tanımlanan frontal lob işlev bozukluğuna neden olabilir. Uzun süreli detoksifikasyon sonrası azalan psikopatoloji şiddeti ve beyin perfüzyon akımının düzelmesi de bu düşüncemizi desteklemektedir (5,9,74).

Çalışmamızda Tip II alkolizm tanısında yeri olan antisosyal kişilik bozukluğunun gruplar arasındaki rCBF dağılımına olan etkisi de değerlendirilmiştir. Erken başlangıçlı grup içinde antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alan olguların rCBF değerleri diğerlerine göre daha düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu nedenle ASKB tanısı alan olgularımızın, Tip I ve Tip II sınıflandırmasının kişilik ekseninde, birincil ASKB dışında antisosyal davranma eğilimi olan erken başlangıçlı bir alkolik alt grubu olduğu düşünülebilir. ASKB tanısı alan olguların sayısının az olması da bölgesel beyin kan akımının değerlendirilmesinde istatistiksel analizin değerini düşürmüştür. Ayrıca psikopatinin derecesi ve frontal korteksin yapısal işlev-işlevsizliği arasındaki ilişki alkol kullanım bozukluklarında önemli görünmektedir.



Yine çalışmamızda klasik sınıflandırmanın dışına bakmamızı sağlayan diğer yönelim, Tip II alkoliklerin iki grup olarak tanımlanabilmesidir (62,63). Bau ve ark. (62) alkolizmin gidişi, aile öyküsü, yaşam olaylarının etkisi, nörobiyolojik öğrenme modeline göre kişilik yönelimleri ile ilgili değişkenleri incelemiş, üç grup alkolik tanımlamıştır. Grup 1'in ana ayırd edici özellikleri yenilik arayışı puanlarının ve alkolik akraba oranının düşük olmasıdır. Grup 2 erken başlangıç yaşı, yüksek yenilik arayışı skorları ve daha ciddi hastalık gidişiyle karakterizedir. Grup 3 alkolikler düşük zarardan kaçınma puanına, yaşam olaylarının daha fazla etkisine, daha yüksek alkolik akraba oranına ve diğer değişkenlerde ara skorlara sahiptirler. Bu grubun düşük zarardan kaçınma davranışına ve strese, daha yüksek sayıda alkolik akrabaya ve farklı etyolojik faktörlere sahip olabileceği öne sürülmüştür.

Hauser ve Rybakowski (63) alkoliklerin özelliklerine dayanan üç gruplu bir çözüme ortaya koymuştur. Bağımlılığın geç başlaması, daha düşük ailesel alkolizm prevalansı ve hafif gidiş, önceki sınıflandırmalara benzer olarak Tip I'i karakterize ederken, örneklemin geri kalanı; erken bağımlılık başlangıcı ve alkolle ilişkili sorunların ağır olmasına göre ise ikiye bölünmüştür. Bir grup (Tip 2) yüksek ailesel alkolizm ve sık antisosyal kişilik, diğeri (Tip 3) alkolizme bağlı psikiyatrik bozukluk ve somatik hastalıklar için yüksek prevalans ve psikiyatrik hastalıklar için aile öyküsü göstermiştir. Alkol bağımlılığında dile getirilen farklı klinik tiplerin olması, bizim çalışmamızda da değerlendirilen rCBF oranlarının farklılık göstermesiyle, erken ve geç başlangıçlı ayrımının klinik tiplerde kullanılabileceği görüşünü desteklemiş, farklı tiplerin farklı biyolojik belirleyicisi olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda tüm örneklemin ortalama günlük alkol tüketim miktarı, bağımlılık süresi ve MATT puanı ile bölgesel beyin kan akımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ortalama günlük tüketilen alkol miktarı ile sağ ve sol alt frontal bölgenin azalmış perfüzyonu arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. EB grubun değerlendirilmesinde de benzer sonuçlar ortaya konmuş, GB grup için korelasyon saptanmamıştır. Tutuş ve ark. (9) çekilme döneminde sağ orta ve alt kesitlerin bölgesel beyin kan akımı ile günlük alkol tüketim miktarı arasında korelasyon olduğunu belirtmiştir.

Tüm örnekleimde bağımlılık süresi ve sol üst parietal bölge dışında kalan kesitlerin tamamındaki rCBF değerleri arasında ilişki saptanmıştır. EB grup tüm beyin bölgeleri için bağımlılık süresiyle korelasyon gösterirken GB grupta herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Diğer bazı çalışmalarda ise rCBF ve bağımlılık süresi, alkolizm şiddeti, alkol tüketim miktarı arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (5,7,8). Bağımlılık süresiyle ilgili ilginç noktalardan biri yaşam boyu alkol kullanma miktarı ile beyin hacmi arasında ilişki saptanmazken, ayda 90 ve üzerinde standart içkinin tüketildiği kümülatif yılların beyin hacmi



üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumda beyin hacmi ve perfüzyonu özellikle alkole yoğun olarak maruz kalınan dönemlerden etkilenebilir (92). Bu nedenle yoğun içiciliğin olduğu sürenin saptanması bu konuya ışık tutabilir. Örneğimizde MATT ile bölgesel beyin kan akımı arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu erken ve geç başlangıçlı gruplarda da aynı bulunmuştur. Demir ve ark.nın (7) MATT skoru ile bölgesel beyin kan akımı dağılımı arasında ilişki olmadığını bildirmesi bizim bulgularımızı destekler yöndedir.

Alkol bağımlılarında frontal korteksi bölümlere ayırmaktan çok bir bütün olarak ele alan SPECT ve PET çalışmaları perfüzyon indekslerinin ya da metabolik oranların ana olarak medial frontal alanda azaldığını ortaya koymuştur (89). Bizim çalışmamızda alt frontal alan daha belirgin olmak üzere orta frontal alanlar da etkilenmiştir.

Kronik alkolizm kortiko-subkortikal atrofi, azalmış beyin hacmi, bellek, algılama, motor beceriler, soyutlama, problem çözme gibi alanlarda hafiften ağıra giden nörobilişsel bozulmalarla ilişki göstermektedir (93). Çeşitli çalışmalar ağır derecede alkol tüketimi olan olgularda yürütücü işlevleri ölçen performans testleri ve PET ile değerlendirilen lokal serebral glukoz oranları arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Xavier ve ark. (93) alt ve orta frontal bölge hipoperfüzyonu ile nöropsikolojik test başarısı arasında korelasyon bildirmiş, etanol tüketim miktarı, bağımlılık süresi ile rCBF arasında ilişki saptamamıştır. Yürütücü işlevlerdeki bozulmanın ayık kalma süresine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (93).

Çalışmamız alkole başlangıç yaşı, kişilik bozukluğu ve bölgesel beyin kan akımı ilişkisini araştıran ilk çalışmalar arasında yer alması açısından değerlidir. Çalışmamızın kısıtlılıkları ele alındığında, madde kullanımı olan olguların alınmaması örneğimizizi daha da saflaştırılmış, ancak birincil ASKB'nu yakalamamıza engel olmuş olabilir. Yine örneğimin tamamının erkeklerden oluşması cinsiyet etkisinin değerlendirilememesine neden olmuştur. Kontrol grubumuzun olmaması erken başlangıçlı ASKB tanılı olguların bölgesel beyin kan akımının değerlendirilmesinde eksiklik yaratmış olabilir.

Alkolün vazoaktif ve nörotoksik etkileri beyin kan akımı üzerine olumsuz sonuçlar doğurur. Alkolik alt tiplerin bu zararlı etkilere farklı yanıtlar verdiği düşünülebilir. Çalışmamıza göre alkolizmle ilişkili etyolojik faktörler ve klinik gidiş heterojen görünmektedir. Çalışmamızda "saf" alt gruplar elde etmek için başlangıç yaşını temel alan sınıflandırma, değerlendirmemize bir kısıtlılık getirmiş olabilir. Ancak bölgesel beyin kan akımının değerlendirmesinde başlangıç yaşının önemli bir belirleyici olduğu düşünülmüştür.

Tip I ve Tip II modelini incelerken unutulmaması gereken kanıtlanmış bir durum değil, varsayımsal bir sınıflandırma olduğudur. İdeal olan model eş zamanlı olarak genetik etkilerin önemini, kişilik özelliklerini, nörokimyasal sistemleri ve hastalığın klinik gidişiyle





## SONUÇLAR

Erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılarında bölgesel beyin kan akımı örüntüsündeki farklılıkları belirlemek amacıyla yapılan bu araştırmanın sonucunda her iki grubun rCBF dağılımı açısından farklılık gösterdiği belirlenmiştir. GB grup içinde özellikle alt ve orta frontal alanlar daha düşük beyin perfüzyon dağılımı gösteren bölgeler olarak saptanmıştır.

Klinik değerlendirmede antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alan olgular sadece erken başlangıçlı grup içinde yer almıştır. Bu alt grubun bölgesel beyin kan akımı değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu sonuç antisosyal kişilik bozukluğunun yatan hasta örneğinde başlangıç yaşı gibi bir biyolojik gösterge olmadığını düşündürmektedir.

Alkolizm şiddeti, süresi ve içme paterni ile ailesel yüklülük açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık olmaması, başlangıç yaşına göre bölgesel beyin kan akımı farklılığının önemini desteklemiştir.

Alkol bağımlılığı, doğal öyküsü ve komorbid örüntüsü henüz anlaşılmaya başlamış karmaşık bir sosyal davranıştır. Bu davranışı zayıf geçerliliği olan, kuramsal kişilik modelleri ile bağlantılandırma girişimleri eksik kalmaktadır. Tipleme araştırmalarında alkol reaktivitesi, hiperaktivite, stres ve baş etme, yaşlılarla etkileşim, alkole yönelik kazançlar ve ana yaşam dönemleri boyunca içme örüntüsü gibi etkenleri dahil eden çok yönelimli sınıflandırma modelleri daha faydalı olabilir. Bizim çalışmamıza göre ortaya konan biyolojik veriler başlangıç yaşını tipleme modellerinde ön plana çıkarmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda başlangıç yaşının alkol bağımlılığını alt tiplere ayırmada ve bölgesel beyin kan akımı değişikliklerine olan etkisini ortaya koymada önemli bir belirleyici olduğu ortaya konmuştur.



## ÖZET

Alkol bağımlılığının heterojenitesi üzerine ilgi alkolizm üzerine yapılan araştırma verilerinin birikimiyle artmıştır. Çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılarında bölgesel beyin kan akımı örüntüsündeki farklılıklar araştırılmıştır. Çalışmaya 31 erkek olgu alınmış, SCID-I ve SCID-II klinik görüşmesi, sosyodemografik veri formu, Michigan Alkolizm Tarama Testi, Deliryum Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Yoksunluk dönemi sonunda Tc-99m HMPAO SPECT çekilmiştir. Literatür verileri dikkate alınarak alkol başlama için 20 yaş kesme noktası kabul edilmiştir. Çalışmamızda tüm örneklemin ortalama bölgesel beyin kan akımı değerlendirildiğinde sağ ve sol alt frontal bölgeler en düşük perfüzyon dağılımı göstermiştir. Geç başlangıçlı grup, erken başlangıçlı gruba göre sağ ve sol alt ve orta frontal alanlarda düşük perfüzyon dağılımı göstermiştir. Diğer anormal perfüzyon bulguları ise sol temporal bölgede saptanmıştır. Araştırmamızda erken başlangıçlı grupta alkol kullanımı için aile yükünlüğü, eşlik eden kişilik bozukluğu sıklığı, günlük alkol tüketimi ve bağımlılık süresi daha yüksektir, ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yoktur. Erken başlangıçlı grupta sağ ve sol alt frontal bölgeler ile bölgesel beyin kan akımı arasında, bağımlılık süresi ve tüm kesitlerin ortalama bölgesel beyin kan akımı değerleri arasında korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular geç başlangıçlı grup için tekrarlanamamıştır. Antisosyal kişilik bozukluğu sadece erken başlangıçlı grupta tanımlanmış ve bu bulgu Tip I ve Tip II tiplemesini desteklemiştir. Antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alan olguların rCBF değerleri diğerlerine göre sayısal olarak düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu araştırmada alkol bağımlıları başlangıç yaşına göre değerlendirildiğinde bölgesel beyin kan akımı açısından farklılık gösterirken, kişilik bozukluğu varlığı bu farkı

edir.  
nın  
kileri  
u ile  
nizin  
PAO  
ktür.

anın  
Bu



## EVALUATION OF REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW IN ALCOHOLIC PATIENTS WITH EARLY AND LATE ONSET

### SUMMARY

Interest regarding the heterogeneity of alcohol dependency have increased with the accumulation of research data on alcoholism. In our study, differences of regional cerebral blood flow pattern in early and late onset alcoholics have been investigated. Thirty-one male subjects were included in the study, clinical interview of SCID-I and SCID-II, questionnaire of sociodemographic data, Michigan Alcoholism Screening Test, Delirium Rating Scale, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale were administered. Tc-99m-HMPAO SPECT was performed after a withdrawal period. The age of 20 was accepted as a cut-off with concerning data in literature. Evaluation of mean values of regional cerebral blood flow in whole group, left and right lower frontal regions have exhibited lowest perfusion distribution in our study. Late onset group have exhibited lower perfusion distribution in the lower and middle slice of left and right frontal regions. By the way, the other abnormal perfusion results have been hypoperfusion of left temporal regions. Family loading of alcohol use, comorbidity of personality disorders, daily alcohol consumption and duration of dependence were higher in early onset group but there were no statistical significant difference between groups in our study. Antisocial personality disorder were only detected among early onset group, and this finding has supported Type I and Type II typology of alcoholism. Rates of regional cerebral blood flow in subjects who had diagnosis of antisocial personality disorder were quantitatively lower than others but no significance were obtained statistically. While daily alcohol consumption was correlated with mean regional cerebral

tedir.  
ninin  
kileri  
u ile  
nizin  
PAO  
iktür.

anın  
, Bu



blood flow rates of right and left lower frontal regions, duration of dependence was also correlated with mean regional cerebral blood flow values of all regions in early alcohol dependents. These results were not obtained for late onset group. In this study, alcohol dependents have exhibited differences in regional cerebral blood flow while assessed according to the age of onset, but the presence of personality disorder did not support this difference. In conclusion, the results that we reveal out might have been a guideline in classification of alcoholism subtypes and have shed light on the biologic dimension.

Keywords: Alcohol dependence, SPECT, r-CBF, personality disorder

### KAYNAKLAR

1. Changer CR. Neurogenetic etiologic mechanisms of alcoholism. Science 1987; 238:110-5.
2. Schuckit ML, Ivins M. An analysis of the clinical subtypes of alcoholism and their relationship to alcoholism. British J Addict 1989; 84:109-14.
3. Schuckit ML, Changer CR. Age of onset as a discriminative feature of alcoholism in a treatment-seeking outpatient population. Am J Addict 1991; 9:17-27.
4. Changer CR, Sigurdsson S. Type I and II alcoholism - An update. Alcohol Health Res Soc 1996; 20:119-27.
5. Mielke JM, Cavalli AM, Borucki K, Lewinsohn JE, Madsen JR, Matusik B et al. Mapping regional blood flow-SPECT in chronic alcoholism. Technical and neuropsychological testing. J Nucl Med 1993; 34:1490-97.
6. Mulgaard B, Henriksen L, Møller P, Christensen CT, Sørensen B, Fogh-Andersen N. Regional cerebral blood flow is elevated in alcohol-dependent patients during mission. Alcoholism: Clin Exp Res 1992; 16:104-11.
7. Datta R, Ulag S, Lee H, et al. The effects of alcohol on the brain and on neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. Psychiatry Res 1992; 47:15-23.
8. Damasio AR, Graber J, Damasio H, et al. The effects of alcohol on the brain and on neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. Alcoholism: Clin Exp Res 1992; 16:104-11.
9. Damasio AR, Graber J, Damasio H, et al. The effects of alcohol on the brain and on neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. Alcoholism: Clin Exp Res 1992; 16:104-11.

ctedir.  
mının  
tkileri  
nu ile  
inizin  
İPAO  
üktür.

nanın  
r. Bu

## KAYNAKLAR

1. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987; 236:410-6.
2. Schuckit MA, Irwin M. An analysis of the clinical relevance of type 1 and type 2 alcoholics. *British J Addict* 1989; 84:869-76.
3. Johnson BA, Cloninger CR. Age of onset as a discriminator between alcoholic subtypes in a treatment-seeking outpatient population. *Am J Addict* 2000; 9:17-27.
4. Cloninger CR, Sigvardsson S. Type I and II alcoholism: An update. *Alcohol Health Research World* 1996; 20(1):18-27.
5. Nicolas JM, Catafau AM, Estruch R, Lomena FJ, Salamero M, Herranz R et al. Regional cerebral blood flow-SPECT in chronic alcoholism: Relation to neuropsychological testing. *J Nucl Med* 1993; 34(9):1452-9.
6. Melgaard B, Henriksen L, Ahlgren P, Danielsen UT, Sorensen H, Paulson OB. Regional cerebral blood flow in chronic alcoholics measured by single photon emission computed tomography. *Acta Neurol Scand* 1990; 82:87-93.
7. Demir B, Uluğ B, Lay Ergun E, Erbaş B. Regional cerebral blood flow and neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. *Psychiatry Res* 2002; 115(3):115-25.
8. Kuruoğlu AC, Arıkan Z, Vural G, Karataş M, Arac M, Işık E. Single photon emission computed tomography in chronic alcoholism. Antisocial personality disorder may be associated with decreased frontal perfusion. *Br J Psychiatry* 1996; 169(3):348-54.
9. Tutuş A, Kuğu N, Sofuoğlu S, Nardali M, Şimsek A, Karaaslan F et al. Transient frontal hypoperfusion in Tc-99m Hexamethylpropyleneamineoxime single photon

- emission computed tomography imaging during alcohol withdrawal. *Biol Psychiatry* 1998; 43(12):923-8.
10. Mann K, Agatz I, Harper C, Shoaf S, Rawlings RR, Momenan R et al. Neuroimaging in alcoholism: Ethanol and brain damage. *Clinical Exp R Alcoholi* 2001; 25(5):104-9.
  11. Berglund M, Risberg J. Regional cerebral blood flow during alcohol withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(3):351-5.
  12. Erbaş B, Bekdik C, Erbeni G, Enünlü T, Aytaç S, Kumbasar H et al. Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholism using Tc-99m HMPAO SPECT: Comparison with CT parameters. *Clin Nucl Med* 1992; 17(2):123-7.
  13. Huss M. *Alcoholismus chronicus eller kronisk alkoholjukdom*. 2 parts. Stockholm: 1849.
  14. Keller M. Multidisciplinary perspectives on alcoholism and the need for integration: An historical and prospective note. *J Studies Alcohol* 1975; 36(1):133-147.
  15. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E. Köroğlu): *Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı, Dördüncü baskı (DSM-IV)*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998.s. 92-3.
  16. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: O. Arkonaç): *Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı. Gözden geçirilmiş üçüncü baskı (DSM-III-R)*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1990. s.69-71.
  17. Dünya Sağlık Örgütü (Çeviri: O. Öztürk, B. Uluğ). *Ruhsal ve davranışsal bozuklukların sınıflandırılması (ICD-10)*. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği; 1993. s.89-91.
  18. Heath AC, Bucholz KK. The assesment of alcoholism in surveys of the general community: What are we measuring? Some insights from the Australian twin panel interview survey. *International Review Psychiatry* 1994; 6(4):32-44.
  19. Schuckit MA, Sweeney S. Substance use and mental health problems among sons of alcoholics and controls. *J Stud Alcohol* 1987; 48(6):528-34.
  20. Ögel K, Tamar D. *Alkol ve madde kullanım bozukluklarının epidemiyolojisi. Psikiyatrik Epidemiyoloji*. İzmir: Ege Psikiyatri Yayınları; 2002.s.97-105.
  21. Uluğ B. *Madde bağımlılığı epidemiyolojisi*. Dilbaz N (Editör). *Alkol ve Alkol Dışı Madde Bağımlılığı*. İstanbul: Mutludoğan Ofset Mat; 1998.s.27-31.
  22. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M. *Türkiye ruh sağlığı profili raporu*. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü; Ankara: 1998.

ktedir.  
mının  
tkileri  
nu ile  
inizin  
İPAO  
üktür.

nanın  
r. Bu



23. Özden SY. Alkolizmin biyopsikososyal sebepleri. Alkolizm Sebep ve Sonuçları. İstanbul: Alfabe Mat; 2002.s.149-68.
24. Ünal M, Özpoiraz N. Alkol kullanımını ile ilişkili bozukluklar. Güleç C, Koroğlu E (Editörler). Temel Psikiyatri Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998.s.269-71.
25. Ceylan E, Türkcan A. Alkol ve madde kullanım bozuklukları. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 2.baskı. İstanbul: 2003.s.22-40.
26. Coşkunol H. Alkol bağımlılığı tanı ve tedavisi. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1996.s.9-36.
27. Ögel K, Tamar D, Karalı A, Çakmak D. Alkol ve madde kullanım bozuklukları el kitabı. İstanbul: AMATEM Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi; 1998.s.13-4.
28. Roberts JA, Koob GF. The neurobiology of addiction, an overview. Alcohol Health Research World 1997; 21(2):101-6.
29. Israel Y. Cellular effects of alcohol: a review. Q J Stud Alcohol 1984; 31: 293-316.
30. Messing RO, Carpenter CI, Diamond I, Greenberg DA. Ethanol regulates calcium channels in clonal neural cells. Am J Psychiatry 1989; 83:6213-15.
31. Davidson M, Wilce P, Shanley B. Ethanol and synoptosomal calcium homeostasis. Biochem Pharmacolo 1990; 39:1283-88.
32. Freissmuth P, Casey J, Gilman AG. G protein control diverse pathways of tranmembrane signaling. FASEB J 1989; 3:2125-31.
33. Koob GF. Dopamine, addiction and reward. Seminars in Neuroscience 1992; 4:139-48.
34. Tollefson GD. Anxiety and alcoholism: A serotonin link. Br J Psychiatry Suppl 1991; 9(12):34-9.
35. Amit Z, Smith BR, Gill K. Serotonin uptake inhibitors: effects on motivated consummatory behaviors. J Clin Psychiatry 1991; 12(52):55-60.
36. Heath AC, Madden PA. Genetic influences on alcoholism risk. Alcohol Health Research World 1995; 19(3):116-76.
37. Özkaragöz T, Satz P, Noble EP. Neuropsychological funtioning in sons of active alcoholic, recovering alcoholic, and social drinking fathers. Addiction 1998; 91(8):1161-77.
38. Drejer K, Theilgaard A, Teasdale TW, Schulsinger F, Goodwin A. A prospective study of young men at high risk for alcoholism: neuropsychological assessment. Alcohol Clin Exp Res 1996; 9(6):475-92.

39. Peterson JB, Finn PR, Pihl RO. Cognitive dysfunction and the inherited predisposition to alcoholism. *J Stud Alcohol* 2003; 53(2):154-60.
40. Schuckit MA, Butters N, Lyn L, Irwin M. Neuropsychologic deficits and the risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 1987;1(1):45-53.
41. Dupont RM, Rourke SB, Grant I, Lehr PP, Reed RJ, Challakere K et al. Single photon emission computed tomography with iodoamphetamine-123 and neuropsychological studies in long-term abstinent alcoholics. *Psychiatry Research Neuroimaging* 1996; 67:99-111.
42. Jellinek EM. Alcoholism, a genus and some of its species. *Can Med Assoc J* 1960; 83:1341-5.
43. Cloninger CR, Sigvardsson S, Gilligan SB, von Knorring AL, Reich T, Bohman M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1988; 7(3-4):3-16.
44. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(8):861-8.
45. Lee GP, DiClemente CC. Age of onset versus duration of problem drinking on the alcohol use inventory. *J Stud Alcohol* 1985; 46:398-402.
46. Buydens-Branchey L, Branchey MH, Noumair D. Age of alcoholism onset. I. Relationship to psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(3):225-30.
47. Babor TF, Dolinsky ZS, Meyer RE, Hesselbrock M, Hofmann M, Tennen H. Types of alcoholics: Concurrent and predictive validity of some common classification schemes. *Br J Addict* 1992; 87(10):1415-31.
48. Von Knorring L, Palm U, Andersson HE. Relationship between treatment. Outcome and subtype of alcoholism in men. *J Stud Alcohol* 1985; 46(5):388-91.
49. Irwin M, Schuckit M, Smith TL. Clinical importance of age at onset in type 1 and type 2 primary alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(4):320-4.
50. Penick EC, Powell BJ, Nickel EJ, Read MR., Gabrielli WF, Liskow BI. Examination of Cloninger's type I and type II alcoholism with a sample of men alcoholics in treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14(4):623-9.
51. Lamparski DM, Roy A, Nutt DJ, Linnoila M. The criteria of Cloninger et al. and von Knorring et al. for subgrouping alcoholics: A comparison in a clinical population. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84(6):497-502.

fir.  
un  
eri  
ile  
zin  
AO  
ür.

in  
bu

52. Epstein EE, Labovie E, McCrady B, Jensen NK, Hayaki Y. A multi-site study of alcohol subtypes: classification and overlap of unidimensional and multi-dimensional typologies. *Addiction* 2002; 97:1041-53.
53. Von Knorring AL, Bohman M, von Knorring L, Oreland L. Platelet MAO activity as a biological marker in subgroups of alcoholism. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72(1):51-8.
54. Stalenheim EG, von Knorring L, Oreland L. Platelet monoamine oxidase activity as a biological marker in a swedish forensic psychiatric population. *Psychiatry Res* 1997; 69(2-3):79-87.
55. Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M. Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12(4):494-505.
56. 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. *J Subst Abuse* 1997; 9:103-110.
57. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS et al. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(8):599-608.
58. Brown J, Babor TF, Litt MD, Kranzler HR. The type A/type B distinction. Subtyping alcoholics according to indicators vulnerability and severity. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 708: 1-6.
59. Litt MD, Babor TF, DelBoca FK, Kadden RM, Cooney NL. Types of alcoholics, II. Application of an empirically derived typology to treatment matching. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(8):609-14.
60. Project Match Research Group. Matching alcoholics treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol* 1997; 58:7-29.
61. Vaillant G. Evidence that the type 1/type 2 dichotomy in alcoholism must be re-examined. *Addiction* 1994; 89:1049-57.
62. Bau CH, Spode A, Ponso AC, Elias EP, Garcia CE, Costa FT, et al. Heterogeneity in early onset alcoholism suggests a third group of alcoholics. *Alcohol* 2001; 23(1):9-13.
63. Hauser J, Rybakowski J. Three clusters of male alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 1997; 48(3):243-50.



64. Yates WR, Meller W, Troughton EP. Behavioral complications of alcoholism. *Am Fam Physician* 1987; 35(3):171-5.
65. Anthenelli RM, Smith TL, Irwin MR, Schuckit MA. A comparative study of criteria for subgrouping alcoholics: the primary/secondary diagnostic scheme versus variations of the type 1/type 2 criteria. *Am J Psychiatry* 1994; 151(10):1468-74.
66. Gilligan SB, Reich T, Cloninger CR. Alcohol-related symptoms in heterogeneous families of hospitalized alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12(5):671-8.
67. Sullivan JL, Baenzinger JC, Wagner DI. Platelet MAO activity in subtypes of alcoholism. *Biological Psychiatry* 1990; 27:911-22.
68. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997; 79(4):983-98.
69. Heinz A, Ragan P, Jones DW, Hommer D, Williams W, Knable MB, et al. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1998; 155(11):1544-9.
70. Rogers RL, Meyer JS, Shaw TG, Mortel KF. Reductions in regional cerebral blood flow associated with chronic consumption of alcohol. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31:540-543.
71. Berglund M, Hagstadius S, Risberg J, Johanson TM, Bliding A, Mubrin Z. Normalisation of regional cerebral blood flow in alcoholics during the first seven weeks of abstinence. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75: 202-8.
72. Caspari D, Trabert W, Heinz G, Lion N, Henkes H, Huber G. The pattern of regional cerebral blood flow during alcohol withdrawal-a single photon emission tomography study with Tc99m-HMPAO. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87(6):414-7.
73. Altura BM, Altura BT. Peripheral and cerebrovascular actions of ethanol, acetaldehyde, and acetate: Relationship to divalent cations. *Alcohol Clin Exp Res* 1987; 11(2):99-111.
74. Gansler DA, Harris GJ, Oscar-Berman M, Streeter C, Lewis RF, Ahmed I et al. Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study. *J Stud Alcohol* 2000; 61:32-37.
75. Spitzer R, Williams JBW, Gibbon M. Structured clinical interview for DSM-III-R. Washington DC: American Psychiatric Press; 1987.
76. Sorias S, Saygılı R, Elbi H, Vahip S, Mete L, Nifirne Z. DSM-III-R için yapılandırılmış klinik görüşmesi, Türkçe versiyonu (SCID). İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1990.

77. Spitzer R, Williams JBW, Gibbon M. Structured clinical interview for DSM-III-R personality disorders (SCID II). Washington DC: American Psychiatric Pres; 1987.
78. Sorias S, Saygılı R, Elbi H, Vahip S, Mete L, Nifirne Z. DSM-III-R kişilik bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmesi (SCID II). İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1990.
79. Gibbs LE. Validity and reliability of the Michigan alcoholism screening test: A review. Drug Alcohol Dependence 1983; 12:279-285.
80. Coşkunol H, Bağdiken I, Sorias S, Saygılı R. Michigan alkolizm tarama testinin geçerliliği. Ege Tıp Dergisi 1995; 34(1-2):15-18.
81. Aydemir O, Noyan A, Gülseren AS, Kayahan B, Bodur Z, Elbi H ve ark. Deliryum derecelendirme ölçeğinin geliştirilmesi, güvenilirliği ve geçerliliği. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1998; 6:21-27.
82. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton depression rating scale. Arch Gen Psychiatry 1978; 45:742-7.
83. Akdemir A, Örsel S, Dağ I, Türkçapar H, Işcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4(4):251-9.
84. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959; 32:50-55.
85. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1998; 9:114-7.
86. Grant BF. The impact of a family history of alcoholism on the relationship between age at onset of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence. Alcohol Health Research World 1998; 22(2):144-8.
87. Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. Am J Psychiatry 1999; 156:34-40.
88. Heath AC. Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. Alcohol Health Research World 1995; 19(1):31-44.
89. Berglund M, Risberg J. Regional cerebral blood flow during alcohol withdrawal related to consumption and clinical symptomatology. Acta Neurol Scand 1987; 64:480-81.

90. Laakso MP, Vaurio O, Savolien ER, Soininen H, Aronen HJ, Tiihonen J. A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and type 2 alcoholism. *Behav Brain Research* 2000;177-86.
91. Laakso MP, Gunning-Dixon F, Vaurio OV, Tiihonen EP. Prefrontal volumes in habitually violent subjects with antisocial personality disorder and type 2 alcoholism. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2002; 95-102.
92. Björk JM, Grant SJ, Homer DW. Cross-sectional volumetric analysis of brain atrophy in alcohol dependence: Effects of drinking history and comorbid substance use disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2038-45.
93. Xavier N, Paternot J, Linden M, Sferrazza R, Verhas M, Hanak C et al. Correlation between inhibition, working memory and delimited frontal area blood flow measured by Tc99m-Bicisate SPECT in alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism* 2001; 36(6):556-63.

dir.  
nri  
eri  
ile  
zin  
AO  
ür.

in  
3u



22.05.2002

**EKLER**

Prof. Dr. Mustafa GÜNEŞ  
Klinikyen Üye  
Klinikyen Üye

Prof. Dr. Ayhan ALTAN  
Klinikyen Üye  
Klinikyen Üye

Prof. Dr. Mustafa ALTAN  
Klinikyen Üye  
Klinikyen Üye

Doç. Dr. Y. H. GÜNEŞ  
Klinikyen Üye

Yrd. Doç. Dr. Ferit ALTAN  
Klinikyen Üye

Yrd. Doç. Dr. Ferit ALTAN  
Klinikyen Üye

Yrd. Doç. Dr. Ferit ALTAN  
Klinikyen Üye



T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
YEREL ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 07

Karar Tarihi:

28.05.2002

1- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 28.05.2002 tarihinde "Erken ve Geç Başlangıçlı Alkol Bağımlılarında Bölgesel Beyin Kan Akımının Değerlendirilmesi" adlı Araş.Gör.Dr.Esin Ersan ERDOĞAN'ın tez çalışmasını görüşmek üzere toplandı.Toplantıya üyelerden Prof.Dr.Muhsin KOTEN ve Ecz.İmran OĞUZ katılmadı, Prof.Dr.Aydın ALTAN izinli olması nedeniyle katılmadı ve diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi. Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz Psikiyatri Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Yrd.Doç.Dr.Erdal VARDAR olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç, yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Şendoğan GÜLEN  
BAŞKAN  
(Biyokimya Uzmanı)

Prof.Dr.Aydın ALTAN  
Klinisyen Üye  
Genel Cerrahi Uzmanı  
İZİNLI

Prof.Dr.Muhsin KOTEN  
Klinisyen Üye  
KBB Uzmanı  
KATILMADI

Doç.Dr. Ahmet ULUGÖL  
Farmakolog Üye

Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER  
Patolog Üye

Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU  
Klinisyen Üye  
Psikiyatri Uzmanı

Uzm.Ecz.İmran OĞUZ  
Eczacı Üye  
KATILMADI