

**T.C. CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**ALKOL BAĞIMLILIĞINDA BİR BELİRTEÇ OLARAK
SİYALİK ASİT**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sibel KILINÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Artuner DEVECİ**

MANİSA, 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşen ESEN DANACI'ya, Prof. Dr. Ömer AYDEMİR'e, Prof. Dr. Erol ÖZMEN'e, Doç. Dr. Mehmet Murat DEMET'e ve Doç. Dr. Artuner DEVECİ'ye,

Bu tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Artuner DEVECİ'ye,

Çalışmaya uygun hasta grubunu oluşturma konusundaki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Ahmet AYER'e, Uzm. Dr. Aslıhan YAPICI ESLEK'e, Uzm. Dr. Kaan TOKSÖZ'e, Uzm. Dr. Selin MIZRAK DEMET'e ve tüm MRSHH doktorları ve hemşirelerine,

Kan örneklerinin incelenmesinde yardımcı olan Doç. Dr. Ahmet VAR'a, Dr. Ferhunde PULULAR ve Dr. Aysun BİLGİ YEDEKÇİ'ye,

Klinikte beraber çalıştığım, destek ve dostluklarını hep yanımda hissettiğim Uzm. Psikolog Pınar BAŞPINAR'a, Uzm. Psikolog Nilüfer KARACA'ya, sekreterimiz Gülseren KÖMÜRCÜ'ye, başta Dr. Zeliha YAŞA olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Sabrı, ilgisi, sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan eşime, değerli aileme,

Her şeyden çok sevdiğim, özlemini hep hissettiğim biricik kızıma

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Sibel KILINÇ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
I. GİRİŞ	ix
II. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Alkol Kullanımının Tarihçesi.....	11
2.2. Alkolün Farmakolojisi ve Etkileri	12
2.3. Tanım ve Sınıflandırma	17
2.3.1. Sosyal İçicilik, Alkol Kötüye Kullanımı ve Bağımlılık Davranışı	18
2.3.2. Alkol Bağımlılığı Tiplenmeleri.....	19
2.3.3. Alkol Kullanım Bozukluklarının Sınıflandırılması	22
2.4. Epidemiyoloji.....	27
2.5. Etiyoloji	29
2.5.1. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Biyolojik Etmenler	30
2.5.2. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Sosyokültürel Etmenler	33
2.5.3. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Psikolojik Etmenler	34
2.5.3.1. Psikopatoloji, Kişilik ve Mizacın Rolü	34
2.5.3.2. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Psikodinamik Modeller	36
2.5.3.3. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Bilişsel ve Davranışçı Modeller... ..	37
2.6. Tanı ve Değerlendirme	38
2.6.1. Ölçme ve Değerlendirme Araçları	39
2.6.2. Alkol Bağımlılığında Biyokimyasal Belirteçler	39
2.6.2.1. Alkol Bağımlılığında Biyolojik Testlerin Yapılma Amaçları	40
2.6.2.2. Alkol Bağımlılığında Klasik Belirteçler.....	41
2.6.2.3. Alkol Bağımlılığında Potansiyel Belirteçler.....	44
III. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Örneklem	47

3.1.1. Araştırmaya alınma ölçütleri	47
3.1.2. Araştırmadan dışlanma ölçütleri	47
3.2. Veri Toplama Araçları	48
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu.....	48
3.2.2. SCID-I.....	48
3.2.3. CAGE.....	48
3.2.4. Sistemik Hastalık Sorgulama Formu.....	48
3.3. Uygulama.....	48
3.4. Biyokimyasal Yöntem	49
3.5. İstatiksel Analiz Yöntemi	49
IV. BULGULAR	51
4.1. Araştırma Grubu Özellikleri.....	51
4.1.1. Sosyodemografik Özellikler	51
4.1.2. Alkol Bağımlılarının Klinik Özellikleri.....	52
4.1.3. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlılarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	53
4.2. Laboratuvar Sonuçlarının Analizi	54
4.2.1. Alkol Bağımlıları ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	54
4.2.2. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlıları Arasında Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	54
4.2.3. Kontrol Grubu, Tip I ve Tip II Alkol Bağımlıları Arasında Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	55
4.2.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri Bozuk Olan ve Normal Olanlar Arasında MCV, CDT ve TSA Sonuçlarının Karşılaştırılması	56
4.2.5. Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi.....	56
4.3. Biyokimyasal Belirteçlerin Tanısal Geçerlilikleri	57
V. TARTIŞMA.....	59
5.1. Sosyodemografik Özellikler	59
5.2. Alkol Bağımlılığı Grubunun Klinik Özellikleri	59
5.3. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlılarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	61
5.4. Alkol Bağımlıları ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	62
5.5. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlıları Arasında Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	63
5.6. Kontrol Grubu, Tip I ve Tip II Alkol Bağımlıları Arasında Laboratuvar	

Sonuçlarının Karşılaştırılması	63
5.7. Karaciğer Fonksiyon Testleri Bozuk Olan ve Normal Olanlar Arasında MCV, CDT ve TSA Sonuçlarının Karşılaştırılması	64
5.8. Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi.....	64
5.9. Biyokimyasal Belirteçlerin Tanısal Geçerlilikleri	65
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	66
VII. ÖZET	68
VIII. ABSTRACT	70
IX. EKLER	71
X. KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR

5-HIAA	5-hidroksiindolasetikasit
5-HT	5-Hidroksitriptamin
5-HTOL	5-hidroksitriptofol
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADH	Alkol dehidrogenaz
ALDH	Aldehid dehidrogenaz
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
CAGE	Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener
CDT	Karbohidrattan yoksun transferin
CRH	Corticotropin-releasing hormone
DA	Dopamin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECA	Epidemiological Catchment Area
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-aminobütirik asit
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HPA	Hipotalamo-pituiter-adrenal eksen
ICD	International Classification of Diseases
MAO	Monoaminooksidaz
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MEOS	Mikrozomal etanol okside edici sistem
NCS	National Comorbidity Survey
NLAES	National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey
NMDA	N-methyl-D-aspartate
SA	Siyalik Asit
TSA	Total Siyalik Asit

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. DSM-IV Sınıflamasına Göre Alkol Kullanım Bozuklukları	24
Tablo 2. DSM-IV Sınıflamasına Göre Alkol Kullanımının Yol Açtığı Bozukluklar	24
Tablo 3. ICD-10 Sınıflamasına Göre Alkol Kullanım Bozuklukları.....	24
Tablo 4. DSM-IV'e Göre Alkol Bağımlılığının Tanı Ölçütleri.....	25
Tablo 5. ICD-10 Sınıflamasına Göre Bağımlılık Sendromu Kriterleri	27
Tablo 6. Araştırma Grupları.....	51
Tablo 7. Araştırma Grubunun Sosyodemografik Özellikleri.....	51
Tablo 8. Alkol Bağımlılarının Klinik Özellikleri -1	52
Tablo 9. Alkol Bağımlılarının Klinik Özellikleri -2	53
Tablo 10. Alkol Bağımlılığı Tiplerinin Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması - 1	53
Tablo 11. Alkol Bağımlılığı Tiplerinin Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması - 2.....	53
Tablo 12. Alkol Bağımlılığı ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması -1	54
Tablo 13. Alkol Bağımlılığı ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması -2	54
Tablo 14. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlılığında Laboratuvar Sonuçları-1 .	54
Tablo 15. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlılığında Laboratuvar Sonuçları-2 .	55
Tablo 16. Alkol Bağımlılığı Tipleri ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması-1	55
Tablo 17. Alkol Bağımlılığı Tipleri ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması -2	55
Tablo 18. Karaciğer Fonksiyon Testleri Normal Olan ve Olmayanlarda CDT, TSA ve MCV Değerlerinin Karşılaştırılması.....	56
Tablo 19. Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi.....	56
Tablo 20. Biyokimyasal Belirteçlerin Tanısal Geçerliliği	57

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Biyokimyasal Belirteçlerin ROC Grafikleri-1	58
Şekil 2. Biyokimyasal Belirteçlerin ROC Grafikleri-2	58
Şekil 3. Tüm ROC Grafiklerinin Birleşik Gösterimi	58

I. GİRİŞ

Alkol ile bağlantılı olarak ortaya çıkan bozukluklar sağlık hizmetleri sistemlerinin tüm basamaklarını özellikle de psikiyatri hizmetlerini etkilemektedir. Ruh sağlığı hizmetlerinden faydalanan hastaların %20'sinde alkol kötüye kullanımı veya alkol bağımlılığı bulunmaktadır. Alkoliklerin %40-50'sinin alkol tarafından indüklenen ama geçici olan majör depresif bozukluk, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu ve ek duygudurum veya anksiyete bozukluklarını göstermesinin psikiyatristler için ayrı bir önemi vardır. Alkol bağımlılığı ortalama yaşam süresini 10-15 yıl kısaltır ve alkol her yıl 22.000 ölüme ve 2 milyon öldürücü olmayan yaralanmaya yol açmaktadır (1).

Alkol kullanım bozuklukları önemli sağlık sorunlarına ek olarak sosyal ve ekonomik sorunlara neden olurlar. Erken tanı ve etkili müdahale bu sorunlarda belirgin azalma sağlar (2). Ancak hekimler hastaların yarısından azına tanı koymakta ve düşük oranda tedaviye yönlendirmektedirler (3, 4). Damgalanma korkusu ve yadsıma nedeniyle hastaların öz bildirimlerinin yetersiz ve güvenilirliğinin düşük oluşu erken tanı ve tedavinin önündeki engellerden biridir. Hekimlerin alkol kullanım sorunları olan hastalara karşı olumsuz tutumları, tedavi başarısı konusundaki kuşkuları ve bilgi yetersizlikleri de diğer engeller olarak sayılabilir (5).

Genel medikal popülasyonda alkolik içme davranışının mümkün olan en erken teşhisinde, alkol bağımlılarında tedavi esnasında yinelemenin saptanmasında, tedavi araştırma çalışmalarında içmenin saptanmasında ve bazı profesyonel gruplarda aşırı içmenin izlenmesinde (pilot, otobüs şoförü) alkol tüketiminin doğru biyokimyasal tayini değerlidir. Bu belirteçlerin gelişimine olan ilgi yüksek olmasına rağmen alkolün direkt ölçümü (kan alkolünün kısa yarı ömrü nedeniyle kısıtlı) kadar tanısal yeterliliğe sahip bir belirteç bulunamamıştır.

Aşırı alkol kullanımını gösteren “biyokimyasal belirteçler” alkol bağımlılığının yaygınlığının taranması, tedavisi, önlenmesi ve alkol kullanımına bağlı diğer medikal hastalıkların saptanmasında önemli bir yere sahiptirler. Bu amaçların yerine gelmesi için biyokimyasal belirteçlerin bazı karakteristik özellikleri olmalıdır. Bu özellikler; güvenilirlik, geçerlilik, sabitlik, maliyet, pratik uygulama, kabul edilebilirlik, taşınabilirliktir. Ne yazık ki bugüne kadar bu özelliklerin tümünü taşıyan tek bir belirteç bulunamamıştır. Klasik belirteçler düşük-orta derece duyarlılık, sık yalancı pozitiflik ve kullanılan alkol miktarı ile zayıf özgüllük ilişkisi gösterirler. Sıklıkla kullanılan testler; gamma glutamil transferaz (GGT), alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve en yeni belirteç olan karbohidrattan yoksun transferrin (CDT)'dir. Son zamanlarda yeni birkaç test daha gelişme sürecindedir (6).

Çalışmamızda alkol bağımlılığı tanısı konmuş olan hastalarda potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülen serum siyalik asit (SA) düzeylerinin diğer belirteçler ile birlikte tanısal geçerliliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkol Kullanımının Tarihçesi

Etil alkol, meyve tahıllarındaki karbonhidratların fermentasyonu sonucu kolayca elde edilebilmektedir. Bu nedenle, hemen her toplumda alkollü içecekler bilinmekte ve kullanılmaktadır. Alkol ve alkol kullanma alışkanlığı insanlık tarihi kadar eski olup, Paleolitik Çağ'a kadar uzanmaktadır. Bunun ipuçları etimolojik çalışmalardan ve Taş Devri kültürlerinin 20. yüzyıla kadar yaşayan kalıntılarından elde edilmiştir. Etimolojik kanıtlara göre tercih edilen en eski içecek bal likörüdür (7).

Alkol kelimesi Arapça'da bir şeyin özü, aslı anlamındaki "el küul (al kihl, el kuhl)" sözcüğünden gelmektedir (8). İngilizcede "bal likörü" anlamında kullanılan "mead" kelimesinin, orta İngilizcedeki "mede", Anglo-Sakson dilindeki "meodu", Grekçedeki "methy" ya da Sanskritçedeki "madhu" kelimelerinden türediği düşünülmektedir. Sanskrit ve Grek dilinde bu terim hem "bal" hem de "zehirleyici, intoksike edici içecek" anlamlarını taşımaktadır (7).

Orta çağda, Avrupalılar Araplardan gelişmiş damıtma tekniklerini almış ve şarap yapımı manastırların egemenliğine geçmiştir. Bu durum, din adamları arasında alkolizmin artmasına yol açmıştır. Damıtma teknolojisinin daha da gelişmesiyle 18. yüzyıl Avrupa'sında aşağı sınıf arasında alkol kullanımı giderek yayılmış, 19. yüzyılda Amerika'da zirveye ulaşmıştır (9).

Kaynaklara göre ilk keşfedilen psikofarmakolojik ajan alkoldür. Damıtma işlemi M.S. 800'de Arabistan'da keşfedilmiştir. Asırlarca distile alkol tıpta da kullanılmıştır. Tarih boyunca Hipokrat'tan başlayarak pek çok hekim alkollü içkilerin insan sağlığına olan zararlı etkilerinden söz etmişlerdir. Ancak diğer ruhsal rahatsızlıklar gibi, alkolizmin de ahlaki ve dinsel açıklamalardan sıyrılarak tıbbi bir sorun olarak kabul edilmesi son 150 yıla dayanmaktadır (7).

1700'lerde Dr. Benjamin Rush (1790) aşırı alkol kullanımını bir hastalık

olarak tanımlamış, tedavisini de alkolden tamamen uzak durmak olarak belirlemiştir. 19. yüzyıl başlarında alkol bağımlılığı olan hastalar için sıklıkla kullanılan terim “ayyaşlık” iken, 1849 yılında bir halk sağlığı uzmanı olan Magnus Huss, alkolün ruhsal ve bedensel etkilerini göz önüne alarak, bu hastalığı ayrı bir klinik antite olarak incelemiş ve “alkolizm” terimini önermiştir. Bu terim sonradan tüm dünyada kabul görmüştür. Huss alkolizmi aynı zamanda akut ve kronik formlar adı altında tanımlamış, sarhoş olma ve deliryum tremensi akut form, alkolün kronik etkilerini ise alkolizmin kronik formu olarak değerlendirmiştir (7, 10).

19. yüzyılın ikinci yarısında Carpenter (1850), Crothers (1893) ve Kerr (1888) alkol kullanımı ile ilgili sorunları günümüzdeki bağımlılık kavramına benzer bir bağlamda ele almaya başlamışlardır.

Alkol bağımlılığının hastalık kavramı içinde değerlendirilmesi bu tarihlere dayanırken sınıflandırma sistemlerine dâhil edilmesi 20. yüzyılın ilk yarısına tekabül etmektedir.

Kraepelin, kronik alkol kullanımına bağlı organik bozukluklara yer verdiği Psikiyatri Kitabı'nda, (1909-1915) intoksikasyon psikozunu, major bir kategori olarak sınıflayan ilk isimdir.

1976'da Edwards ve Gross “Alkol Bağımlılığı Sendromu” kavramını geliştirmişlerdir. Bu kavramının International Classification of Diseases (ICD) ve Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) sınıflandırma sistemlerinde alkol bağımlılığı ile ilgili tanımların geliştirilmesinde önemli etkisi olduğu düşünülmektedir (11).

Bugün alkolizm; kişilik özellikleri, öğrenme mekanizmaları, psikoanalitik dinamikler, psikososyal etkenler, aile sistemlerine yönelik ele alınmasının yanısıra, alkolün psikofarmakolojisi, genetik yapı, biyolojik yatkınlık, psikiyatrik ve tıbbi komorbidite gibi birçok yönden ele alınmaktadır (9).

2.2. Alkolün Farmakolojisi ve Etkileri

Alkol doymuş karbon atomlarına bağlı hidroksil gruplarından oluşan organik bileşiktir. Etil alkol, etanol olarak da anılır ve alkolün en sık şeklidir. Etanolün kimyasal formülü CH_3-CH_2-OH dir. Meyve ve tahıllardaki karbonhidratların fermentasyonu sonucu ortaya çıkar (12).

Etanol ağız, ösefagus ve mideyi döşeyen sindirim sistemi mukozası tarafından kolayca emilebilen basit bir moleküldür. Ama en yoğun emilimin olduğu bölge proksimal ince bağırsaktır. Ne var ki bu bölge aynı zamanda birçok B vitamininin emilim bölgesidir. Etanol, sudaki yüksek çözünürlüğüne bağlı olarak hızlı bir şekilde kan dolaşımına katılır ve neredeyse tüm vücut sistemlerine yayılır. Orta düzeydeki yağ çözünürlüğüne bağlı olarak, nöronlar dâhil olmak üzere, yağdan zengin vücut zarları üzerinde etkilidir

Değişik alkollü içecekler değişik düzeyde etanol içerirler. Ancak ortalama olarak bir bardak şarap 10-12 gr, bir bardak sert içki 28 gr etanol içerir. Alkollü standart bir içeceğin 10 ila 12 gr etanol içerdiği var sayılır. Ortalama miktarda vücut yağı içeren ortalama 70kg'lık bir insanda bir bardak içki kan alkol düzeyini yaklaşık olarak 15 ila 20mg/dL artırır, bu miktar yaklaşık bir saatte metabolize edilir. Alkolün sindirim sisteminden emilimi aç iken daha hızlı olmaktadır.

İnce bağırsaklardan kan dolaşımına emilen alkolün yaklaşık yüzde 2 ila 10'u akciğer, böbrek veya ter yolu ile değişmeden atılır ama büyük bir kısmı karaciğerde parçalanır. Oksidasyon oranı sabittir ve vücudun enerji gereksinimlerinden bağımsızdır. Vücut yaklaşık olarak saatte 15 mg/dl alkolü metabolize eder. Fazla alkol alım öyküsü olan hastalarda gerekli enzimlerin upregulasyonu alkolün hızlı metabolizasyonu ile sonuçlanır. Karaciğerdeki metabolizma dört yolakla meydana gelir. Bu yolların hepsinde de son ürün olarak asetaldehid oluşur. İşlemlerin çoğu karaciğer hücrelerinin sitozolünde alkol dehidrogenaz (ADH) aracılığı ile olmaktadır. Özellikle yüksek kan alkol düzeylerinde olmak üzere, alkolün bir kısmı düz endoplazmik retikulumun mikrozomlarında mikrozomal etanol okside edici sistem (MEOS) tarafından yıkılır. ADH işlemi genellikle hız kısıtlayıcı metabolik basamaktır ve bu basamak göreceli olarak yavaş meydana gelmektedir, çünkü karaciğer üretilen hidrojen iyonlarını göreceli olarak az bulunan bir kofaktör olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) kullanarak yok eder.

Birincil olarak ADH ve MEOS tarafından üretilen asetaldehit toksik bir bileşendir ve yüksek düzeylere erişirse histamin salınımı ve bir dizi mekanizma aracılığı ile kan basıncında ilk başta artış daha sonra düşüşün yanında bulantı ve kusma gibi bir dizi diğer etkiler yaratmaktadır. Aldehid

dehidrogenaz (ALDH) enziminin hem karaciğer hücre sitozolünde hem de mitokondrisinde parçalanır ve asetik asit oluşur. Bu basamak hızlı bir şekilde meydana gelir ve sonuçta ortalama bir insanda bu maddenin düzeyleri çok yükselmez (1).

Bazı çalışmalar kadınların daha düşük alkol dehidrogenaza sahip olduğunu, bu nedenle erkeklerle kıyaslandığında aynı miktar alkolle daha fazla zehirlenme durumuna geldiklerini göstermiştir (13).

Alkolün çoğu nörokimyasal sistem üzerinde, doza bağlı olarak majör etkileri vardır. Alkol akut olarak dopamin ve metabolitlerini artırmaktadır, beyin görüntülemeleri beyinin ilgili alanlarında artmış aktivite göstermektedir ve kronik alkol kullanımı dopamin reseptör sayısını ve hassasiyetini değiştirmektedir. Entoksikasyon ve sonrasında oluşan arama davranışının altında yatan mekanizmalar hakkındaki teorilerden biri dopaminde görülen değişiklikler ve limbik sistemdeki haz merkezleridir. Alkol serotonin ve bağlantılı reseptörlerinin önemli özelliklerini değiştirmekte ve serotonin düzeyleri tüketilen alkol miktarını etkilemektedir. Diğer araştırmalar alkolün beyindeki benzodiyazepin reseptör hassas Gamma-aminobütirik asit (GABA) kompleksleri üzerindeki dolaylı etkilerine işaret etmektedir. Bu etkiler, özellikle de GABA-A reseptörü üzerindeki etkiler, alkolün akut sedasyon, uykuyu indükleme, antikonvülsif ve kas gevşetici etkileridir. Alkolün glutamatın kapı görevi gördüğü iyonoforik reseptörler üzerinde, özellikle N-methyl-D-aspartate (NMDA)'ı bağlayanlar üzerinde güçlü etkileri vardır ve bu reseptörlerin aktiviteleri entoksikasyon sırasında azalmakta ve alkol yoksunluğu sırasında ise bu reseptörler aşırı aktif hale gelmektedir. Son olarak alkol opiyat ile bağlantılı beyin sistemlerinin işlevselliğini artırmakta ve adenozin, nörosteroidler ve asetilkolin üzerinde çeşitli etkiler yaratmaktadır.

Alkolün uyku üzerine etkilerine bakıldığı zaman, alkol intoksikasyonu insanın daha hızlı uykuya dalmasına yardımcı olabilir ama bir akşamda alınan miktar bir veya iki bardaktan fazla ise, uyku yapısı belirgin şekilde bozulmaktadır. Yoğun şekilde içki kullanan çoğu insan birkaç saat sonra uyanmakta ve tekrar uykuya dalmakta güçlük çekmektedir. Alkol REM'i baskılama eğilimi göstermekte ve evre 4 uykuyu inhibe etmektedir, gecenin ilerleyen saatlerinde kan alkol düzeyleri azalmaya başladıkça daha fazla rüya

görülmektedir. Alkolü bırakanlarda sonraki 3 ay boyunca uyku evreleri normale dönmeyebilir ve bu insanlar benzer problemleri daha şiddetli yaşayabilirler.

Alkol bağımlılarının yaklaşık yüzde 10'unda periferik nöropati görülmektedir. Belirtiler arasında sıklıkla bileteral olan, el ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve parestezi vardır. Her ne kadar bu durum genelde hafif seyretse ve sıklıkla bırakmayı takiben daha iyi hale gelse de, acı ve uyuşukluk kalıcı olabilmektedir. Yürümede dengesizlik ve hafif nistagmus ile karakterize olan serebellar dejenerasyon muhtemelen etanol ve asetaldehid ile birlikte vitamin eksikliklerinin etkilerinin bir kombinasyonu sonucu meydana gelmektedir. Tedavi sonrasında tam iyileşme genellikle görülmez. Alkol bağımlılığında nadir ama ciddi nörolojik ve bilişsel sendromlar gözlenebilir. Kronik alkol kullanımında önceden de var olan transketolaz eksiliği gibi yatkınlık yaratan bir durumun varlığında ortaya çıkan tiamin eksikliği birkaç nörolojik sendrom şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu nörolojik sendromlar arasında altıncı kafa siniri felci (Wernicke) ve ağır anterograd amnezi (Korsakoff) vardır. Diğer iki santral sinir sistemi sendromu sıklıkla ölümcüldür; bunlar hastanın karşımıza kuadripleji, letarji ve bilişsel işlevlerde bozulma ile geldiği "merkezi pontaki miyelin kaybı" ve bilinçte değişme, ataksi ve bazen demans ile görülebilen "korpus kallozumda inceleme" (Marchiafava-Bignami sendromu)'dir (1).

Alkolün diğer fizyolojik etkilerine bakıldığında; alkolün majör zararlı etkisinin karaciğerle ilişkili olduğu görülür. Artan alkol kullanımı karaciğerde yağ ve protein birikiminin dolayısı ile yağlı karaciğer görünümüne neden olur. Bu durum, fizik muayenede hepatomegali olarak tespit edilebilir. Karaciğer yağlanması ile ciddi karaciğer hasarı arasında ilişki tam olarak açıklanamasa da alkol kullanımının alkolik hepatit ve sirozla ilişkisi bilinmektedir.

Uzun dönem ağır içicilik; özofajit, gastrit, aklorhidri, gastrik ülser gelişimi ile ilişkilidir. Özofajiyal varislerin gelişimi de ağır alkol kullanımına eşlik eder ki, bu varislerin rüptürü ölümcüldür. İnce bağırsak hastalıkları da ara sıra gelişebilmekte ayrıca pankreatik yetmezlik, pankreatit, pankreas kanseri de eşlik edebilmektedir. Ağır alkol kullanımı, besin sindiriminin normal prosedürlerini etkileyebilir, dolayısı ile yetersiz sindirim gerçekleşir. Alkol

kullanımı sonucu bağırsaktan aminoasit ve vitaminler gibi besinlerin emilimi inhibe olur. Bu etki alkolle ilişkili bozukluğu olan kişilerin zayıf beslenme alışkanlıkları ile beraber olunca özellikle B vitamini olmak üzere ciddi vitamin eksiklikleri görülebilmektedir (9).

Önemli miktarlarda alkol alımı; artmış kan basıncı, lipoproteinler ve trigliseridlerin disregülasyonu, artmış miyokardiyal enfarkt ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Alkol bağımlılarında erken ölümlerin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır.

Alkol kullanımının hemopoetik sistem üzerine de yan etkileri bulunmaktadır; günde 4-8 veya daha fazla bardak alkol alımı beyaz kan hücrelerinin üretimini azaltmakta ve bu hücrelerin enfeksiyon bölgesine göç etmesini olumsuz etkilemektedir. Bu tip alkol kullanımı ayrıca kırmızı kan hücrelerini üreten kök hücrelerini etkileyerek, kırmızı hücrelerin ortalama boyutlarını (MCV) anlamlı şekilde yükseltmekte ve plateletlerin üretim ve etkinliğini bozabilmektedir (1, 9).

Alkol bağımlılarında baş, boyun, özofagus, mide, karaciğer, kolon, akciğerler ve meme dokusu olmak üzere çoğu kanser daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Meme kanserlerindeki artış riski günde iki bardak gibi düşük miktarlarda bile saptanabilmektedir. Özellikle de ailesinde meme kanseri olanlarda bu durum daha sık görülmektedir. Kanser riskinin artması muhtemelen bağışıklık sistemi baskılanması ve etanolün mukozal zarlar üzerindeki doğrudan etkilerini yansıtmaktadır. Alkol bağımlılarında artan malign tümör oranları, sigara kullanımının ve kötü beslenmenin olası etkileri dikkate alındığında bile anlamlı olmaya devam etmektedir ve alkole bağımlı insanlarda kanser erken ölümlerin ikinci en sık sebebidir.

Alkoliklerde sık olarak görülen diğer vücut etkileri arasında kas güçsüzlüğü, testiküler atrofi; kemik kırıkları; katarakt; diş problemleri; iskelet kas atrofisi sayılabilir (1).

Kısaca belirtmek gerekirse yüksek alkol dozları neredeyse tüm vücut sistemlerini istenmeyen bir şekilde etkilemekte, yüksek sosyoekonomik ve eğitim durumuna sahip olan insanlarda bile yaşam süresini on yıl veya daha fazla kısaltmaktadır.

2.3. Tanım ve Sınıflandırma

Alkol bağımlılığı kendine özgü bilişsel, davranışsal, psikolojik ve biyolojik özellikleri olan bir sendromdur. Dünya Sağlık Örgütü, alkol bağımlısını; “uzun süre ve alışılmışın dışında alkol alan, alkole bağılı olarak ruhsal, bedensel, toplumsal sağlığı bozulan, buna karşın durumunu değerlendiremeyen; değerlendirse bile alkol alma isteğini durduramayan, sağaltıma gereksinimi olan bir hasta” diye tanımlar. 1992’de National Council on Alcoholism, alkol bağımlılığını, içki üzerinde kontrolün kaybedildiği, içkinin bedensel, ruhsal, sosyal ve yasal sorunlara yol açacak biçimde içildiği süregelen ve ilerleyici bir hastalık olarak tanımlamıştır (14).

Hastalık modeli olarak ele alındığında bağımlılık, belirli bir maddeyi kullanma konusundaki kompulsiyon durumu, bir beyin hastalığı ve kronik bir tıbbi hastalık olarak belirtilmektedir. Bağımlılığın kompulsif durumu bireyin, olumsuz sonuçlarına karşın, maddeyi her ne pahasına olursa olsun kullanması olarak tanımlanmıştır. Bağımlılığın kronik bir tıbbi durum olarak anılması ise, bu durumun, diyabet, artrit ve astma gibi kronik seyirli hastalıklara benzer şekilde, tedavi edilebildiği halde belki de hiç bir zaman tam iyileşmenin görülemeyeceği ve hastanın yaşam seçimlerine göre tekrarların bekleneceği bir hastalık olması nedeniyledir (15).

Alkol bağımlılığı sağlık sorunları, trafik kazaları, özkıyım, suça yönelme, aile parçalanması, ekonomik sorunlar ve iş yaşamının bozulması gibi pek çok boyutu olan önemli bir biyopsikososyal sorundur.

Alkolizmin tanımı tüm tanı sistemlerinde bireyin alkole bağılı olarak birden fazla yaşamsal işlevsellikte tekrar tekrar başarısız olduğunu gösteren kanıtlara rağmen alkol kullanımına geri dönmesidir. DSM-IV-TR el kitabında bağımlılık, aynı 12 ay içinde kümeleşen, yaşamın yedi majör alanından en azından üç tanesinde alkole bağılı tekrarlayan bozukluklar ile tanımlanmaktadır. Bu zorluklar arasında tolerans, ilacın kesildiği veya azaltıldığı durumlarda çekilme sendromunu gösteren kanıtların olması, ilaç kullanımında uzun zaman harcama ile bağlantılı olarak işlevsellikte bozulma olması ve fiziksel veya psikolojik problemlerin varlığına dair kanıtlara rağmen kullanıma devam etmesi vardır. ICD-10’da tanı eşiği altı maddeden herhangi 3 tanesidir. Ölçütler DSM-IV-TR’de bulunan tüm kavramları içermektedir,

farklı şekilde ifade edilmiş ve sayılandırılmıştır ve bazı kavramlar tek bir ölçüt içinde kombine edilmiştir.

Alkol kullanım bozukluğu olan tüm hastalar ilk önce alkol bağımlılığı yönünden değerlendirilmelidir. Gereken ölçütleri karşılamayanlar için düşünülmesi gereken ikinci potansiyel sendrom “kötüye kullanımdır”. Bu bozuklukta alkol bağımlısı olmayan hasta dört potansiyel zorluk alanlarından bir veya daha fazlasında 12 aylık bir periyot içinde tekrarlayan problemler gösterir. Bu zorluklar arasında alkolle bağlantılı veya fiziksel olarak tehlikeli durumlarda alkol kullanımını ile ortaya çıkan tekrarlayan hukuki, insanlar arası ilişki, sosyal veya mesleki problemler vardır (1).

2.3.1. Sosyal İçicilik, Alkol Kötüye Kullanımı ve Bağımlılık Davranışı

Alkol kullanma biçimleri ele alındığında sosyal içicilik, alkol kötüye kullanımı ve bağımlılık davranışı kavramları öne çıkmaktadır. Sosyal içicilik, kullandığı alkol nedeni ile sağlık sorunu ya da sosyal sorun yaşamayan ve alkol kullanımını kesildiğinde hiçbir sorun ortaya çıkmayan kişiler için kullanılan isimlendirmedir (16). Sosyal içici olarak adlandırılan bu kişiler alkol kötüye kullanımının olumsuz etkilerini yaşamadıkları halde alkolle ilişkili kazalar gibi tek bir içme döneminin olumsuz sonuçlarının riskiyle karşı karşıyadırlar (7).

Yüksek riskli içicilik sonucu birçok sosyal ve tıbbi sorunlar yaşayan, fakat alkole bağımlı olmayan insanlar, alkol kötüye kullananlar veya bağımlı olmayan sorunlu içiciler olarak adlandırılır. Alkol kullanımını ile ortaya çıkan yargı bozuklukları ile alkol kullanımının vücut ağırlığı üzerine olumsuz etkileri ile karşı karşıyadırlar. Olumsuz etkiler tek bir içme sonucu ortaya çıkabileceği gibi uzun süreli yüksek riskli içiciliğe de bağlı olabilir (7). Alkol kötüye kullanımı ile ilgili zorlukları olan hastalardan yaklaşık %50’si alkol problemleri yaşamaya devam etmektedir ama %10’undan azı bağımlı hale gelmektedir (1).

Bağımlılık davranışı alkol tüketim biçimi olarak; ister yalnız hafta sonları yoğun alkol tüketimi olsun, ister her gün fazla miktarda alkol tüketimi olsun, isterse dönem dönem yoğun alkol tüketimi şeklinde olsun (örn; dipsomani gibi) içme davranışı üzerindeki kontrol kaybının meydana geldiği durum olarak tanımlanmıştır (16). İçme davranışı üzerinde kontrol kaybı, alkol

kötüye kullanımı ile alkol bağımlılığı arasındaki kritik sınırı oluşturmaktadır (7).

Bağımlılık sendromu tanımı, ilk kez alkol bağımlılığı için yapılmıştır. Bağımlılık sendromunun ana tanımlayıcı özelliği, alkol almak için istek olmasıdır. Bu istek sık sık alkol alma isteğinden, önüne geçilmez bir alkol alma isteğine kadar değişen ölçülerde olabilir (17).

Bütün içiciler bu kategorilere tam olarak uymayabilir ve alkol bağımlılığı ile alkol kötüye kullanımı değişik derecelerde olabilir. Aralıklı da olsa aşırı ve riskli içen bireyler, sosyal içici olarak düşünölmelerine karşın alkolün neden olduğu kazalar gibi ciddi sorunlarla karşı karşıyadır, ancak alkol kötüye kullanımı ölçütlerini karşılamayabilirler. Benzer şekilde ciddi sağlık sorunlarına ve/veya sosyal sorunlara yol açan ısrarlı ve yineleyici alkol kötüye kullanımını, alkol bağımlılığından ayırt etmek güç olabilir. Alkol alımının yarattığı sorunlar durumdan duruma farklılık gösterebilir, örneğin evinde alkol alıp uyuyan kişinin durumunda alkol alımı çok fazla sorun yaratmayabilirken, meyhanede içip evine arabasıyla dönen kişide ölümcül sonuçları olabilir.

Alkol kullanan bir kişinin yaşantısında farklı zamanlarda, farklı içme biçimleri olabilir. Birçoğu olumsuz sonuçlarla hiç karşılaşmayabilirken, bir kısmında alkol kötüye kullanımı veya alkol bağımlılığı gelişir. Talihsiz sayılabilecek bir kaç kişide alkolle bir kez karşılaşma bağımlılığın ortaya çıkabilmesine sebep olurken, çoğunlukla alkol bağımlılığının oluşması yıllar alır. Alkol kötüye kullanımı olgularının hepsinde alkol bağımlılığı gelişmez, büyük çoğunluğu ömürleri boyunca sorunlu olmayan içme ile sorunlu olabilecek içme dönemleri arasında gidip gelir (7).

2.3.2. Alkol Bağımlılığı Tipleneleri

1970'li yıllardan bu yana alkol bağımlılarında farklı özellikler dikkat çekmiştir ve çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bunlara 1986'da Morey ve Skinner'in tanımladığı "hibrid" modeli, 1987'de Zucker'in tanımladığı "gelişimsel" model, yine aynı yıl Cloninger'in tanımladığı "nörobiyolojik öğrenme" modeli ve son olarak 1992 yılında Babor ve arkadaşlarının tanımladığı "hassasiyet ve şiddet" modeli örnek verilebilir (18).

Morey ve Skinner 1986 yılında 725 hastada uyguladıkları psikolojik test bataryası sonucunda “hibrid model” denilen modeli tanımlamış ve üç tip alkol bağımlısından bahsetmiştir. Bunlar;

- Alkol bağımlılığının majör belirtilerini henüz geliştirmemiş ancak alkole bağlı toplumsal sorun ya da sağlık sorunu yaşayan “erken dönem sorunlu içiciler”,
- Sosyal uyumu daha iyi olan, her gün düzenli içen ve orta düzeyde alkol bağımlılığı gösteren “üye içiciler”,
- Sosyal yönden izole olan, durdurulamayan içme özelliğinin gözlemlendiği, şiddetli bağımlılık belirtileri gösteren “şizoid içiciler”dir (19).

1987 yılında Zucker, 102 hastalık çalışmasının ardından, “gelişimsel model”i tanımlamıştır. Bu modele göre “antisosyal”, “gelişimsel kümülatif”, “olumsuz affekt” ve “gelişimsel kısıtlı” olmak üzere 4 tip alkolizm vardır. Antisosyal alkolizm, antisosyal davranışlar ve alkolle ilişkili sorunların erken başlangıç gösterdiği alkolizmdir. Genetik temele sahiptir ve kötü prognoz gösterir. Gelişimsel kümülatif alkolizm kültürel etkilerle başlayan ve sınırlı içme davranışının gözlemlendiği tür olmakla birlikte, yaşam boyu kullanım sırasında bağımlılık gelişebilmektedir. Olumsuz affekt alkolizm, başlıca kadınlarda gelişen ve duygu durumunun düzenlenmesi ve toplumsal ilişkisinin iyileştirilmesi amacıyla alkol kullanımının gözlemlendiği türdür. Gelişimsel kısıtlı tür alkolizm ise sık ve ağır içme şeklinin gözlemlendiği ancak geç ergenlikle birlikte bireyin iş sahibi olma ve aile gibi sorumluluklarını başarıyla üstlendiği takdirde sosyal içiciliğe dönüşebilen türdür (20).

Cloninger, kendisi ve arkadaşlarının, İsveç’te alkol bağımlıları ve onların biyolojik ve evlat edinildikleri ebeveynlerinde, genetik ve çevresel faktörlerin alkol bağımlılığı geliştirmeye olan etkisi üzerinde prospektif olarak yaptıkları çalışmayı temel alarak, “nörobiyolojik öğrenme modeli”ni tanımlamıştır. Bu modele göre alkol bağımlılığı “Tip I” ve “Tip II” olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Cloninger’e göre tanımlanan bu iki tip, alkolik hastaların iki ucunu temsil etmektedir. Bu iki uçta yer almayan alkolik hastalar ise iki uç arasındaki yelpazede yer almaktadır (21,22).

Cloninger’in Tip I alkolizmi erkek ve kadında da gözlenen, daha geç

başlangıç gösteren, diğer tipe göre görece hafif düzeyde ve alkole bağlı şiddet ve tutuklanmalar gibi adli olayların daha az gözleendiği tiptir. Bu tip alkolizm erişkin yaşlarda gelişmekte ve genellikle durdurulamayan içme (binge drinking) denen, sonuçlarının ve sorumlulukların düşünülmediği uzun süreli alkol alımı ile karakterize olarak gözlenmektedir. Bu hastalar ortadan şiddetli bağımlılık düzeyine hızlı geçiş ve uzamış yoksunluk dönemleri göstermektedir. Bu tip alkol bağımlılarında, ayrıca, alkole bağlı karaciğer hastalıkları sıklıkla eşlik etmektedir (23).

Cloninger'in sınıflamasındaki Tip I alkolikler, alkolik olmaktan korkmalarına ve bu konuda suçluluk hissetmelerine rağmen içmektedir. Cloninger bu tip alkolizmde fiziksel bağımlılık yerine psikişik bağımlılığın yüksek olduğunu belirtmektedir. Bu tip bir alkol bağımlısı, yüksek psikişik bağımlılık nedeniyle alkolden belli süre de olsa uzak kalamamaktadır. Tip I alkolizmin ortamla sınırlı olduğu, bu kişilerin pasif bağımlı kişilik özellikleri gösterdiği belirtilmiştir. Cloninger'e göre bu alkolizm tipi çevre-kısıtlı (milieu limited) olan tiptir. Dışarıdan gözleendiğinde yeniliğe ve değişime tepkili olmalarına rağmen, aşırı ödül bağımlısı, duygusal olarak bağımlı, sempatik, karamsar, ayrıntıcı ve tertipli, maceradan hoşlanmayan ve sebatkâr kişiler olarak gözlenmektedirler. Bu kişiler antisosyal özellikler ve kavga, şiddet gibi davranışlar göstermezler (7).

Cloninger Tip II alkolizmi, alkol sorununun daha erken yaşlarda ortaya çıktığı, hastaların erkek olduğu, hastalarda şiddet ve adli olayların çoğunlukla gözleendiği ve bunu yanı sıra ek madde kullanım öyküsünün olduğu tip olarak tanımlamaktadır. Bu alkolizm tipi erkek-kısıtlı (male limited) olan tiptir. Bağımlılık ergenlik ya da erken erişkinlikte ortaya çıkmaktadır. Alkol bağımlılığı ise orta şiddette gözlenmekle birlikte zaman içerisinde şiddetli bağımlılığa geçiş göstermemektedir (23).

Cloninger'in sınıflamasına göre Tip II alkol bağımlılarında durdurulamayan aşırı miktarda alkol alımı sıklıkla gözlenir. Aşırı alkol alımı (içme krizi) sırasında çoğu zaman şiddete başvurular. Bu tip alkolizmin genetik yatkınlığının Tip I alkolizme oranla daha fazla olduğu öne sürülmüştür. Tip II alkolikler çoğunlukla yüksek düzeyde yenilik arama davranışı özellikleri gösteren, nadir olarak zarardan kaçınma özelliklerine sahip ve antisosyal

özellikler gösteren kişilerdir. Dışarıdan gözlemlendiğinde bu kişilerin dürtüsel, atak, maceracı, pervasız, düzensiz ve çevreye duyarsız oldukları görülmektedir (7).

1992 yılında Babor ve arkadaşları alkol bağımlılığındaki heterojeniteyi genetik, biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel faktörler arasındaki karmaşık etkileşime bağlayarak yeni bir tipoloji geliştirmişlerdir. Bu tanıma göre alkolikleri alkolik olmayanlardan ayıran tek bir özellik bulunmamaktadır. Homojen alt tipler ise birden fazla özellik ile diğer alt tiplerden ayrılmaktadır. Küme analizi yöntemiyle başlangıç yaşı, bağımlılık şiddeti ve aile hikâyesi gibi 17 farklı tanımlayıcı özelliği ele alınarak, "Tip A" ve "Tip B" olmak üzere iki tip alkolizm tanımlanmıştır. Başlangıç yaşı, risk faktörleri, aile hikâyesi, bağımlılık şiddeti gibi faktörlerin yanı sıra, bu iki tip, tedavi açısından da farklılık göstermekte, Tip B alkolikler daha sık relaps göstermektedir.

Tip A alkolizm geç başlangıçlı, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Davranım Bozukluğu gibi çocukluk çağı risk faktörlerini daha az gösteren, alkol bağımlılığının daha hafif düzeyde olduğu, tutuklanma ve iş kaybı gibi alkolle ilişkili sorunların daha az gözlemlendiği ve psikopatolojinin daha nadir eşlik ettiği tip alkolizmdir (24).

Tip B alkolizm çocukluk risk faktörlerine sahip, ailede alkol bağımlılığı hikâyesinin bulunduğu, alkole bağlı sorunların erken başlangıç gösterdiği, daha ağır bağımlılık özellikleri gösteren, çoklu ilaç kullanım hikâyesi olan, genç yaşa rağmen daha kronik bir tedavi geçmişine sahip ve yaşam stresleri ile psikopatolojinin daha sık gözlemlendiği tiptir (24). Antisosyal kişilik bozukluğuna benzer klinik gidiş gösteren alt tip, Tip B olarak tanımlanmaktadır (7).

2.3.3. Alkol Kullanım Bozukluklarının Sınıflandırılması

Alkol bağımlılığının sınıflandırma sistemlerine dâhil edilmesi 20. yüzyılın ilk yarısına tekabül etmektedir. Kraepelin, kronik alkol kullanımına bağlı organik bozukluklara yer verdiği Psikiyatri Kitabı'nda (1909-1915) intoksikasyon psikozunu, major bir kategori olarak sınıflayan ilk isimdir (11).

Ruhsal hastalıklarda tanı sistemlerinin geliştirilmesinin ardından alkolizm ve buna bağlı mental bozukluklar sistematik olarak ilk kez DSM-II ve ICD-

9'da sınıflandırılmıştır. DSM-II 1968 yılında yayınlanmış ve bu sınıflamada alkolizm ve madde bağımlılığı "kişilik bozuklukları ve psikotik olmayan diğer bozukluklar" başlığı altında ele alınmıştır (25).

ICD-9'da ise alkol bağımlılığı "nevrotik bozukluk, kişilik bozukluğu ve diğer non-psikotik mental bozukluklar" kategorisi altında yer almıştır (26).

DSM-III sınıflamasında alkolizm terimi yerine "alkol bağımlılığı" terimi kullanılmıştır. Bu sınıflandırma ilk kez bağımlılık bozukluklarını ayrı bir kategoride değerlendirmiş ve "alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı" başlığı altında ele almıştır. DSM-III "kötüye kullanım" ve "farmakolojik bağımlılık" olarak iki ayrı tanı grubu belirlemiştir (27).

DSM-III-R'de davranışa dayalı bağımlılık özellikleri daha ayrıntılı olarak tanımlanmış, tolerans ve kesilme belirtileri bağımlılığın dokuz ölçütünden biri haline gelmiştir. Bağımlılık tanısı koymak için fizyolojik bağımlılık koşulu aranmasından vazgeçilmiştir. Bağımlılık şiddetine göre hafif, orta ve ağır bağımlılık ile kısmi ve tam remisyon kavramları ortaya konmuştur (28).

ICD-10 alkol kullanım bozukluklarını alkol bağımlılık sendromu ve alkol zararlı kullanımı olarak sınıflandırmıştır. Alkol kullanımının fiziksel ya da ruhsal sağlığa zarar verici düzeyde olması ICD-10 sınıflandırmasında "alkol zararlı kullanımı" olarak sınıflandırılmaktadır (29).

DSM-IV alkolle ilişkili bozuklukları, alkol kullanım bozuklukları ve alkolün yol açtığı bozukluklar olarak ayırmaktadır. Alkol kullanım bozuklukları başlığı altında alkol bağımlılığı ve alkol kötüye kullanımı yer almıştır. DSM-IV'te, DSM-III-R'deki kesilme belirtilerinin varlığı ve kesilme belirtilerinin ortadan kalkması için maddenin kullanılmasıyla ilgili iki ölçüt birleştirilerek tek ölçüt haline getirilmiş, madde kullanımının toplumsal sonuçlarıyla ilgili ölçüt "kötüye kullanım" tanı başlığı altına kaydırılmıştır. DSM-IV'te DSM-III-R'den farklı olarak tabloya tolerans ve kesilme sendromu şeklinde, fiziksel bağımlılığın eşlik edip etmediğinin belirtilmesi zorunlu tutulmuştur. Bu şekilde fizyolojik bağımlılığın, bağımlılık açısından taşıdığı önemin değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Ayrıca DSM-IV'te bağımlılığın tamamen geçmesi için gerekli olan süre de 6 aydan 1 yıla çıkarılmıştır (10).

Tablo 1. DSM-IV Sınıflamasına Göre Alkol Kullanım Bozuklukları

Alkol Bağımlılığı
Alkol Kötüye Kullanımı

Tablo 2. DSM-IV Sınıflamasına Göre Alkol Kullanımının Yol Açtığı Bozukluklar

Alkol İntoksikasyonu
Alkol Yoksunluğu
Alkol Yoksunluğu Deliryumu
Alkol Kullanımına Bağlı Kalıcı Demans
Alkol Kullanımına Bağlı Amnestik Bozukluk
Alkol Kullanımına Bağlı Sanrılarla Giden Bozukluk
Alkol Kullanımına Bağlı Halüsinasyonlarla Giden Psikotik Bozukluk
Alkol Kullanımına Bağlı Duygu Durumu Bozuklukları
Alkol Kullanımına Bağlı Anksiyete Bozuklukları
Alkol Kullanımına Bağlı Seksüel Disfonksiyon
Alkol Kullanımına Bağlı Uyku Bozuklukları
Alkolle İlişkili Başka Türü Adlandırılmayan Bozukluklar

(30)

Tablo 3. ICD-10 Sınıflamasına Göre Alkol Kullanım Bozuklukları

Akut Zehirlenme
Zararlı Kullanım
Bağımlılık Sendromu
Yoksunluk Durumu
Yoksunluk Durumu (Deliryumla Birlikte)
Psikotik Bozukluk
Amnezik Sendrom
Kalıntı ve Geç Başlayan Psikotik Bozukluk
Başka Ruhsal ve Davranışsal Bozukluk
Belirlenmemiş Ruhsal ve Davranışsal Bozukluk

(29)

Tablo 4. DSM-IV'e Göre Alkol Bağımlılığının Tanı Ölçütleri

<p>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 bir alkol kullanımı örüntüsü:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere tolerans gelişmiş olması:<ol style="list-style-type: none">a. Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda alkol kullanma gereksinimlerib. Sürekli olarak aynı miktarda alkol kullanılması ile belirgin olarak azalmış etki sağlanması2. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere yoksunluk gelişmiş olması:<ol style="list-style-type: none">a. Alkole özgü yoksunluk sendromub. Yoksunluk semptomlarından kurtulmak ya da kaçınmak için aynı madde (ya da yakın benzeri) alınır3. Alkol çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem süresince alınır4. Alkol kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar vardır5. Alkolü sağlamak, alkol kullanmak ya da alkolün etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama6. Alkol kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinlikleri bırakılır ya da azaltılır7. 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 karşın madde kullanımı sürdürülür (alkol tüketimi ile kötüleştiğini bildiği ülseri olmasına karşın içmeyi sürdürme) <p>Varsa Belirtiniz:</p> <p>Fizyolojik Bağımlılık Gösteren: Tolerans ya da yoksunluğun kanıtı vardır (yani ya birinci ya da ikinci madde vardır)</p> <p>Fizyolojik Bağımlılık Göstermeyen: Tolerans ya da yoksunluğun kanıtı yoktur (yani ne birinci ne de ikinci madde vardır)</p> <p>Gidiş belirleyicileri:</p> <p>Erken tam remisyon</p> <p>Erken kısmi remisyon</p> <p>Kalıcı tam remisyon</p> <p>Kalıcı kısmi remisyon</p> <p>Agonist tedavide</p> <p>Denetim altında bir çevrede</p>

Bağımlılık için altı gidiş belirleyicisi vardır. En az 1 ay süre ile bağımlılık ya da kötüye kullanım ölçütlerinden hiçbiri olmazsa aşağıdaki dört remisyon belirleyicileri uygulanabilir. Bunlar:

- Erken Tam Remisyon. En az 1 ay süre ile, ancak 12 aydan daha kısa süreli olarak bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinin hiçbiri karşılanmamışsa bu belirleyici kullanılır
- Erken Kısmi Remisyon. En az 1 ay süre ile, ancak 12 aydan daha kısa süreli olarak bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinden biri ya da birden fazlası karşılanmışsa bu belirleyici kullanılır (ancak bağımlılık için bütün tanı ölçütleri karşılanmamıştır).
- Kalıcı Tam Remisyon. 12 aylık bir dönemde ya da daha uzun bir süre içinde bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinin hiçbiri karşılanmamışsa bu belirleyici kullanılır.
- Kalıcı Kısmi Remisyon. 12 aylık bir dönemde ya da daha uzun bir süre içinde bağımlılık için tanı ölçütleri tam karşılanmamışsa, bununla birlikte bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinden biri ya da birden fazlası karşılanmışsa bu belirleyici kullanılır.

Kişi agonist tedavide ya da denetimli bir çevrede ise aşağıdaki belirleyiciler uygulanır:

- Agonist Tedavide: Kişi, reçete edilmiş metadon gibi agonist bir ilaç alıyorsa ve en azından geçen ay o grup ilaç için bağımlılık ya da kötüye kullanım için hiçbir tanı ölçütü karşılanmamışsa bu belirleyici kullanılır. Bağımlılık için parsiyel bir agonist ya da bir agonist/antagonist kullanılarak tedavi edilenlerde de bu kategori kullanılır.
- Denetimli Bir Çevrede: Kişi, alkol ve kontrol altında tutulan maddelere ulaşmanın kısıtlandığı bir çevrede ise ve en azından geçen ay bağımlılık ya da kötüye kullanım için tanı ölçütlerinin hiçbiri karşılanmamışsa bu belirleyici kullanılır. Böyle çevrelere örnekler arasında yakın gözlem altında tutulan ve içeri madde sokulamayan tutukevleri, terapötik ortamlar ya da kapalı hastane birimleri vardır (31).

Tablo 5. ICD-10 Sınıflamasına Göre Bağımlılık Sendromu Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden en az üçünün son bir yıl içinde bulunması

- Alkol içmek için güçlü bir istek olması
- Alkol alma davranışını denetlemede güçlük (alınan alkol miktarını ayarlayamama, kullanım süresini ayarlayamama ve başarısızlıkla sonlanan bırakma girişimleri)
- Alkol kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında tipik yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması
- Alkol ile gerekli iyilik halini elde etmek için (rahatlık, sarhoşluk, keyif) gittikçe artan miktarlarda alkole gereksinim duyma (tolerans gelişimi)
- Alkolü elde etmek, kullanmak ve etkilerini gizlemek için harcanan çabanın, diğer ilgi ve uğraşlara yer vermeyecek şekilde giderek artması
- Aşırı alkol kullanımı nedeniyle ruhsal, sosyal, fiziksel zararlar ortaya çıkmış olmasına rağmen alkol kullanımını sürdürme

(29)

2.4. Epidemiyoloji

Günümüzde alkol bağımlılığı toplumların en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar toplumları oluşturan bireylerin %90'ının yaşamlarının bir döneminde alkol aldığını, alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımının en sık rastlanan psikiyatrik bozukluklardan biri olduğunu göstermektedir (29).

Yaygınlık ülkeden ülkeye değişmektedir. İngiltere'de geniş bir toplum örnekleme ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada alkol bağımlılığı için 12 aylık yaygınlık erkekler için %7,5 olarak, kadınlar için %2,1 olarak verilmiştir. İsveç, Norveç gibi Kuzey Avrupa ülkelerinde erişkin nüfusta yaşam boyu yaygınlık değerleri %10-15 olarak bildirilmektedir (32).

Amerika'da yapılmış 3 büyük ulusal izlem çalışmasında (ECA: Epidemiological Catchment Area, NCS: National Comorbidity Survey, NLAES: National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey) DSM'ye göre alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı yaygınlıkları değerlendirilmiştir.

ECA çalışmasında, DSM-III kriterlerine göre, alkol bağımlılığının yaşam boyu yaygınlığı %13,7'dir ve erkek/kadın oranı 4/1'dir. Ayrıca bu çalışmada alkol kullanım bozukluğu olan bireylerin %45'inde eş zamanlı olarak en az bir psikiyatrik bozukluk görüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada erkek alkol

bağımlılarında %15 oranında antisosyal kişilik bozukluğu, %15 oranında anksiyete bozuklukları ve %5 oranında majör depresif bozukluğun gözleendiği belirtilmektedir. Kadın alkol bağımlılarında %38 oranında anksiyete bozuklukları, %19 oranında majör depresif bozukluk ve %10 oranında antisosyal kişilik bozukluğu eş zamanlı olarak görülür (33).

Ulusal Ektanı Taramasında (NCS) DSM-III-R ölçütlerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşam boyu alkol bağımlılığı riski erkeklerde %10, kadınlarda %3-5 olarak bulunmuştur (34).

NLAES çalışmasının sonuçlarına göre; DSM-IV kriterleri göz önüne alındığında; son bir yıl içinde alkol bağımlılığı ve kötüye kullanım yaygınlığı %7,4 olarak, yaşam boyu alkol kötüye kullanım ve bağımlılık yaygınlığı ise %18,2 olarak bulunmuştur. Sadece alkol bağımlılığı değerlendirildiğinde; son bir yıllık yaygınlığın %4,4 olduğu, yaşam boyu yaygınlığın ise %13,3 olduğu saptanmıştır. Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında; yaşam boyu alkol bağımlılığı yaygınlığı erkeklerde %18,6 olarak, kadınlarda %8,4 olarak bulunmuştur. Yaşa göre değerlendirme yapıldığında ise; en yüksek alkol bağımlılığı yaygınlığının %19,9 ile 18-24 yaş arasında görüldüğü saptanmıştır (35).

Türkiye'de alkol bağımlılığının yaygınlığı ile ilişkili epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Yüksel ve arkadaşlarının Ankara'daki üniversite öğrencileri arasında madde kullanımının boyutlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; düzenli biçimde alkol kullanma oranı %2, son bir ay içinde alkol alma oranı ise %10 bulunmuştur (36).

Arıkan ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada Ankara'da yarı kentsel bir bölgede alkolizm yaygınlığı %0,9 bulunmuş, çalışmanın yapıldığı bölgede kadınlar arasında alkol bağımlısı bulunmadığından, erkeklerde alkol bağımlılığı %1,9 olarak belirtilmiştir. Çalışmada yaş gruplarına göre alkol kullanımı değerlendirildiğinde; düzenli içme ve alkol bağımlılığının 15 yaşından sonra arttığı, 45-65 yaş aralığında azaldığı, alkol bağımlılarının yaş ortalamalarının 40,7 bulunduğuy bildirilmiştir (37).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen epidemiyolojik çalışmada son on iki ay içinde alkol bağımlılığı tanısı alma oranı %0,8

bulunmuştur. Bu oran erkeklerde %1,7 iken kadınlarda %0,1'dir. Alkol bağımlılığı tanısı alanların yaş ortalaması 41,1 olarak bulunmuştur. Alkol bağımlılığı batı bölgesinde ve illerde daha yaygın olarak saptanmıştır (38).

Çoğu insan ilk defa erken veya orta ergenlik döneminde alkol almaya başlamaktadır. Koruyucu ruh sağlığı hizmetlerinin gündeme gelmesi ile birlikte son yıllarda ülkemizde özellikle genç popülasyonda alkol ve madde kullanım yaygınlığı ile ilgili çalışmalar artmıştır. Ögel ve arkadaşları (2003) bir çalışmada İstanbul'da 18-25 yaş arası genç popülasyonda yaşam boyu en az bir kez alkol kullanma yaygınlığını %53,6 olarak bildirmişlerdir (39).

Dünya Sağlık Örgütü'nce değişik ülkelerde yürütülen 2003 Dünya Sağlık Taraması Çalışmasına göre ise Türkiye'de 18 yaş üstü nüfusta yaşam boyu alkol kullanımı %18,9 iken alkol kullanım bozukluğu %1,1 olarak saptanmıştır (40). Bu değerler Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerine göre düşük olmakla birlikte ülkemizde son yıllarda kişi başına düşen alkol tüketim miktarının hızla arttığını göz önünde bulunduramaz gerekmektedir.

Alkol bağımlılığı en çok 22-35 yaşları arasında görülür. Ülkemizde büyük kentlerde küçük ölçekli yapılan epidemiyolojik çalışmalar, alkole başlama yaşının 12'ye kadar düştüğünü göstermektedir. Alkole başlama en çok 15-22 yaşlar arasında olmakta ve bu yaşlarda daha çok erkekler alkole başlamaktadır. Alkol bağımlılığı bütün dünyada kadınlarda çok daha seyrek görülmekle birlikte gelişmiş ülkelerde kadın ve erkek farkı daha azdır. Alkol bağımlılığı Türkiye'de kadınlarda seyrek görülmekle birlikte artışı dikkate alınmalıdır (37).

2.5. Etiyoloji

Aşırı alkol kullanımına hangi nedenlerin yol açtığı sorusu, eski yıllardan beri kuramcılarının ilgisini çekmiştir. Bugüne kadar bu konuda, biyolojik, davranışsal ve sosyal bilim alanlarında birçok kuram ve görüş ortaya atılmış, zengin bir literatür ortaya çıkmıştır. Buna rağmen, bugün üzerinde en çok anlaşma sağlanmış olan yaklaşım, alkolizmi, etiyojisinde birden çok etkenin rol oynadığı bir bozukluk olarak gören yaklaşımdır (10).

Alkol bağımlılığının etiyojisini inceleyen araştırmalar farklı bağımlılık modellerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Etiyolojide temel fikir birliği,

alkolle ilişkili bozuklukların hemen hemen diğer tüm ruhsal bozukluklarda olduğu gibi, heterojen hastalık süreçlerinden oluştuğudur. Her bir vaka için psikososyal, genetik veya davranışsal faktörlerin, bağımlılığın gelişmesinde, birinin diğerinden daha önemli olabildiği kabul edilmektedir (7).

2.5.1. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Biyolojik Etmenler

Aile, ikiz, evlat edinme ve yüksek risk gruplarında yapılan çalışmaların sonuçları ve farklı etnik kökenlerde alkole verilen fizyolojik yanıtlar arasında farklılıklar olması alkol bağımlılığı etiyolojisinde genetik etkenlerin rolünü düşündürmektedir. Alkol bağımlılığında çoklu genetik etkinin rol oynadığı düşünülmektedir.

Aile çalışmaları, genel topluma oranla, alkol bağımlılarının akrabalarında artmış yaşam boyu alkol bağımlılığı riskini göstermektedir. Alkol bağımlılarının birinci derece akrabalarında bağımlılık gelişme riski 4 ila 7 kat artış göstermektedir (41).

İkiz araştırmaları genetik etmenlerin önemini daha fazla vurgulamaktadır. İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerin dizigotlara oranla, dizigot ikizlerin ise ikiz olmayan kardeşlere göre daha yüksek alkol bağımlılığı konkordansı gösterdiği ortaya konmuştur (42). Tek yumurta ikizlerinde, ikizlerden birinde alkol bağımlılığı olması durumunda, diğer ikizde alkol bağımlılığı görülme oranı %60'tır. Çift yumurta ikizlerinde ise bu oran, %39'a düşmektedir (43).

Biyolojik ebeveynlerinde alkolizm öyküsü olan evlatlık verilmiş çocukların alkol kullanım bozukluklarının kontrol grubuna göre 4-5 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Genetik yatkınlığın erkek cinsiyette daha etkin rol oynadığı bilinmektedir (44).

Bu çalışmaların yanında alkol bağımlılığı gelişiminde genetik yatkınlığın rolünü pekiştiren gen çalışmaları dikkat çekmektedir. Genetik etmenlerin etanolün emilme hızını, metabolize olma hızını veya santral sinir sisteminin alkole duyarlılığını etkileyebileceği ve tüm bunların da bağımlılık gelişmesini etkiliyor olabileceği ileri sürülmektedir.

Şiddetli veya erken başlangıçlı alkolizmin, dopamin (DA) reseptörlerinden birisi olan D₂ reseptör geni (DRD₂) veya DRD₂'nin Taq1A alelinin artmış frekansı ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve alkol bağımlılığında olduğu ileri sürülen

D₂ reseptör duyarlılık azalmasının (D₂ downregulation) belki de bu DRD₂ Taq1A aleli ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. DA sistemindeki anormalliklerin yalnızca alkol bağımlılığının değil, genel olarak madde bağımlılığının bir biyolojik belirleyicisi olabileceği düşünülmektedir (45,46).

Alkolizmde serotonerjik sistemle ilgili genetik çalışmalar da yapılmıştır ve onlar da genellikle serotonerjik işlev bozukluğu ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi doğrulayan sonuçlar vermiştir. Platelet monoaminooksidaz (MAO) aktivitesinin beynin serotonerjik işlevini gösteren bir biyokimyasal değişken olduğu ileri sürülmektedir. Alkol bağımlılığı olan hastalarda ve birinci dereceden akrabalarında MAO-B aktivitesinin azalmış olduğu bildirilmiştir (47). Düşük platelet MAO-B aktivitesinin sadece alkol bağımlılığıyla değil, bu hastalarda sıkça bulunan saldırganlık, dürtüsellik ve yenilik arayıcı davranış gibi bazı kişilik özellikleriyle de ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bununla uyumlu olarak, Tip 2 alkolizmde azalmış platelet MAO-B aktivitesinin daha çok bulunduğunu bildiren çok sayıda araştırma da vardır (48,49). Alkolizm ile triptofan hidroksilaz geni (50), serotonin taşıyıcı pompası geni (51) ve 5-HT_{1B} reseptör geni (52) arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.

Alkolün emilimi, yıkılımı ve atılımı gibi metabolizmasıyla ilişkili olayların kalıtsal yönü olduğu bilinmektedir. Etanolün yaklaşık %75-90'ı karaciğerde alkol dehidrogenaz (ADH) ve ardından aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimlerince yıkılır. Hem ADH hem de ALDH izoenzimleri genetik kontrol altındadır (53). Her iki enzim de genetik polimorfizm gösterir, değişik toplumlarda izoenzimlerinin dağılımı değişiktir. Etanolün ve asetaldehitin yıkımındaki genetik farklılıklar kandaki etanol, asetaldehit ve asetat düzeylerini etkileyerek alkolden tiksime, alkol içme alışkanlıkları ve alkol bağımlılığına eğilime katkıda bulunabilir (54). Özellikle ALDH₂ izoenziminin inaktif olması koruyucu bir etmen olarak karşımıza çıkmaktadır.

Alkole bağımlılık gelişmesi ve alkol arama davranışı oluşmasında içinde noradrenerjik ve dopaminerjik lifleri barındıran medyal ön beyin demeti ile dopaminerjik yollardan özellikle mezolimbik yolağın katkısı tartışmasız bir şekilde önemini korumaktadır. GABA-erjik ve glutamaterjik sistemlerin de özellikle fiziksel bağımlılık gelişimi ve yoksunluk sendromundaki rolü oldukça önemlidir (55).

Beynin ödül sisteminin asıl nörotransmitteri olan DA'in reseptörleri veya, dopamin metabolizması ve dopaminerjik nöronlar üzerinde etkisi olan GABA, serotonin, norepinefrin, opioid ve cannabinoid reseptörlerinin genlerindeki bazı bozuklukların kombinasyonu sonucunda bir "ödül eksikliği sendromu"nun oluştuğunu ve bu kişilerin doğal olmayan ödüllerin (bağımlılık yapan maddeler, kumar oynama, yeme, cinsel eylemler gibi dürtüsel aktiviteler ve riskli davranışlar) kötüye kullanımına yatkın olduklarını öne sürmüşlerdir (56).

Etanol substantia nigra ve ventral tegmental alandan kalkan ve limbik sisteme uzanan dopaminerjik nöronlarının ateşlenme hızını ve DA salınımını artırarak alkolün ödüllendirici etkisini oluşturmaktadır (56). Yoksunlukta ise ventral tegmental alanda dopamin nöron aktivitesi ve ekstrasellüler nucleus accumbens dopamin düzeyleri azalmıştır. Düşük dopamin düzeylerine ikincil olarak D₂ reseptörlerinin sayısında bir artış gösterilmekte ve bu artış ne kadar fazla ise nüks riskinin de o kadar arttığı öne sürülmektedir (57).

β -endorfinin de etanolün ödüllendirici etkisinde önemli bir rolünün olduğuna, dolayısıyla alkolizmin gelişmesiyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (56). Ailede alkolizm öyküsü olan, kendileri alkol kullanmayan bireylerde de β -endorfin düzeyinin düşük olduğu saptanmış, bu bulgular alkolizmdeki "opioid eksikliği" kuramını, yani alkolizm için risk altında olan kişilerde kalıtsal olarak endojen opioid sistem bazal aktivitesinin düşük olduğu kuramını destekleyen bulgulardır. Etanol akut olarak opioid sistem aktivitesini arttırdığına göre, yüksek riskteki bireyler temelde var olan opioid eksikliklerini gidermek için alkole yönelmekte olabilirler.

Birçok hayvan ve insan araştırması etanolün gerek akut olarak alınmasının, gerek kronik olarak kullanılıyor olmasının, gerekse kesilme döneminin Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen aktivitesini etkilediğini ortaya koymuştur. Alkolizmdeki HPA eksen anormalliklerinin bir kısmının kalıtsal olarak aktarılan özellikler olabileceği, yani yatkınlık belirleyicileri olabileceği, dolayısıyla bu kişilerin kendilerinde çocukluktan itibaren var olan HPA eksen anormallikleri nedeniyle alkole yönelmiş olabilecekleri iddia edilmektedir (58). Ailede alkolizm öyküsü olan kişilerin CRH (Corticotropin-releasing hormone)'a azalmış ACTH (Adrenokortikotropik hormon) yanıtı

verdikleri bildirilmiştir (59). Alkolizme genetik yatkınlıkta önemli olduğu öne sürülen nörotransmitterlerin (GABA, 5-HT, DA ve opioidler) aynı zamanda hipotalamik CRH nöronları ve HPA eksenin önemli düzenleyicileri oldukları bilinmektedir. Ayrıca strese sağlıklı HPA eksen yanıtını oluşturmeyen bireylerde alkolün ödüllendirici etkisi daha belirgin bir biçimde ortaya çıkıyor olabilir.

Son yıllarda deneysel araştırmalardan elde edilen bazı sonuçlar alkole fiziksel bağımlılık gelişiminde bilinenlerin dışında alışılmadık bazı yeni nöromediyatörlerin katkısı ve rolü olabileceğine de işaret etmektedir. Santral nitrik oksitin guanilat siklaz yolağı üzerinden glutamat saliverilmesine ve NMDA reseptörlerinde uyarılma sonucu alkol yoksunluk sendromu belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (60). Alkole bağımlı yapılmış deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen deneysel araştırmaların sonuçları alkol yoksunluğu döneminde nitrik oksit sentazı inhibe eden ilaçların alkol yoksunluk sendromunun şiddetini hafiflettiğine işaret etmektedir (61, 62). Bugüne kadar yapılan araştırmaların sonuçları etkin bir şekilde santral nitrik oksitin alkole fiziksel bağımlılık gelişiminde önemli bir katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

2.5.2. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Sosyokültürel Etmenler:

Alkol bağımlılığı etiyolojisinde rolü olduğu düşünölen sosyokültürel etkenlerden üzerinde en çok durulanlar; ailesel faktörler, arkadaş etkisi, alkol kullanımını destekleyen sosyal durumlar, sosyoekonomik düzey ve kültürel etmenlerdir.

Ailede alkol kullanım öyküsü genetik ve sosyal öğrenme yoluyla bağımlılık riskini artırmaktadır. “Davranışçı ailesel yaklaşım” modeline göre, aile içinde bazı davranışlar, alkol kullanımının öncülü olup bağımlılık gelişiminde etkili olabilir.

Ergenlik döneminde çocukluk bağlarından ayrılma ile birlikte akran grupları ön plana çıkar. Arkadaş grubunun etkileri alkole başlama açısından önemli bir risk faktörüdür. Araştırmalarda ergenlerin arkadaş ortamlarında; sosyal kabul görme, kendine güveni arttırma, kaygıyı azaltma beklentisi ile alkol kullandıkları sıkça vurgulanmaktadır.

Sosyoekonomik düzeyin alkol kullanımına etkisi ile ilgili karşıt sonuçları olan araştırmalar vardır. Hawkins ve arkadaşları eğitim düzeyi yüksek ebeveynlerin çocuklarında daha fazla madde kullanım sorunu görüldüğünü vurgulamışlardır. Ross yüksek gelir düzeyinin alkol kötüye kullanımı ile ilişkilirken bağımlılıkla ilişkili olmadığını, düşük gelir düzeyinin ise alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Kişi başına düşen gelir düzeyindeki artışın, kişi başına alkol tüketimini arttıran bir etken olduğu fakat kısa süreli ekonomik zorlanmanın da alkol tüketimini arttırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir (10,11).

2.5.3. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Psikolojik Etmenler:

Alkol bağımlılığının başlaması, sürdürülmesi ve nükslerinde stres oluşturucu etmenlerin önemli bir rol oynadığı bilinir. Alkolün gerilimi azaltması, güç hissini artırması ve psikolojik acıyı azaltıcı etkileri nedeniyle kullanımı ile ilgili bir dizi teori vardır. Alkolle ilişkili sorunları olan insanların gözlenmesinden elde edilen ilgi çekici bir sonuç; alkol kullanımının onlara yaşamın günlük stresleri ile başa çıkmalarında yardımcı olduğunu bildirmeleri olmuştur.

Alkolün sürekli alımının ya da alkol yoksunluk dönemlerinin zaman içinde oluşturduğu nöral adaptasyonun bir sonucu olarak, strese yanıt sisteminde de önemli değişiklikler olmakta ve bu şekilde kişinin stresle başa çıkma yeteneği bozulmaktadır. Bu nedenle CRH ya da glukokortikoid antagonistleri gibi strese yanıt sistemini etkileyebilen tedavi yöntemleri alkol bağımlılığının tedavisinde ümit vaat etmektedir.

2.5.3.1. Psikopatoloji, Kişilik ve Mizacın Rolü

Çocukluk çağına yönelik yapılan pek çok çalışmada bu çağda gözlenen davranım sorunları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve karşı olma-karşı gelme bozukluğunun, ergenlik ve erken erişkinlikte alkol bağımlılığının gelişmesine zemin hazırladığı öne sürülmüştür. Alkol bağımlılığının, çocukluk ve ergenlikteki davranışsal sorunların kötü bir gelişimsel sonucu olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (63).

Robins ve arkadaşları (1982) alkol bağımlılarının çocukluğunu değerlendiren çalışmaları derlemişler ve alkol bağımlılarının babalarının da sıklıkla alkol bağımlısı olduğunu, bu kişilerin çocukluklarında kaotik ortamlarda büyüdüğünü, kendi kendilerine yetmeyi öğrenmiş, hiperaktif, agresif ve davranım bozukluğu gösteren bir premorbid hikayeye sahip olduğunu belirtmişlerdir (64).

Bazı araştırmacılar alkol bağımlılığına genetik yatkınlığın bir göstergesinin de mizaç özellikleri olabileceğini öne sürmektedir. Mizaç, kalıtımla geçen ve yaşam boyunca çok az oranda değişen, biyolojik temelli, doğuştan gelen yapısal özellikler olarak tanımlanmaktadır. Tarter ve arkadaşları alkol bağımlılığını açıklamak için bir "mizaç modeli" geliştirmiştir. Bu model mizacın 6 boyutunu (aktivasyon düzeyi, dikkat süresi ve sürdürülebilirliği, sosyallik, gerçekçilik, duygusallık ve besine tepki) ele almaktadır. Bu boyutlardan dikkat kapasitesi ve sosyalliğin düşük, duygusallığın yüksek olmasının alkol ile ilişkili problemlerin gelişimi açısından riski arttırdığı ileri sürülmüştür.

Cloninger, belirli mizaç ve kişilik özelliklerinin kalıtım yoluyla alkol bağımlılığı gelişiminde etkili olabileceğini ileri sürmektedir. Cloninger'e göre alkol bağımlıları biyolojik kökenli kişilik boyutlarındaki farklılıklarına göre, Tip I ve Tip II olmak üzere, iki gruba ayrılır. Bu kişilik boyutları sırasıyla; yenilik arama, zarardan kaçınma ve ödüle bağımlılıktır.

Tip I alkol bağımlılığı; düşük yenilik arayışı, yüksek zarardan kaçınma ve yüksek ödüle bağımlılıkla ilişkilirken, Tip II alkol bağımlılığı; yüksek yenilik arayışı, düşük zarardan kaçınma ve düşük ödüle bağımlılık ile ilişkilidir (11).

Alkol bağımlılarında herhangi bir kişilik bozukluğu görülme oranı %22 ile %81 arasında değişmektedir (10).

Alkol bağımlılarında ek olarak kişilik bozukluklarının varlığı, etiyoloji, tedavi ve prognoz açısından önem taşıdığı için pek çok araştırmacı, alkol bağımlılığına yol açan ya da alkol bağımlılığı ile birlikte görülen, kişilik özelliklerini tanımlamaya çalışmışlardır.

Roel ve Van Den Brink (1999) kişilik bozukluğu ile alkol/madde kullanımı arasında 4 tip ilişki olduğunu belirtmişlerdir:

- Kişilik bozukluğu alkol/madde kullanımına yol açar.
- Sürekli alkol/madde kullanımı kişilik bozukluğuna yol açar.

- Kişilik bozukluğu ve alkol/madde kullanımı için ortak etiyoloji vardır.
- Kişilik patolojisi bağımlılığın seyrini etkiler.

Bağımlılık için, kişiliğin önemli etiyolojik etken olabileceği üç gelişim süreci önerilmiştir;

- 1) Davranışsal disinhibisyon süreci;
- 2) Stres azaltma süreci;
- 3) Ödül duyarlılığı süreci.

Bağımlılık için davranışsal disinhibisyon süreci antisosyallik ve dürtüsellik gibi özelliklerden yüksek, zarardan kaçınma gibi özellikten düşük puan alan bireylerin alkol ve madde kötüye kullanımı gibi davranışlar için eşik düzeylerinin düşük olduğunu belirler. Davranışsal disinhibisyon süreci antisosyal kişilik bozukluğu ek tanısını ve bir ölçüde borderline kişilik bozukluğu ek tanısını açıklayabilir.

Bağımlılık için stres azaltma süreci, stres reaktivitesi, anksiyete duyarlılığı ve nörotisizm gibi özelliklerden yüksek puan alan bireylerin stresli yaşam olaylarına hassas olduğunu belirler. Bu bireyler strese karşı anksiyete ve mizaç düzensizliği ile cevap verir ve bu da kendi kendini tedavi amaçlı alkol/madde kullanımı için motivasyon olur. Stres azaltma süreci kaçınan, bağımlı, şizotipal ve borderline kişilik bozukluğu ek tanılarını açıklayabilir.

Ödül duyarlılığı süreci; yenilik arayışı, ödül arayışı, dışa dönüklük ve insan canlısı olma özelliklerinden yüksek puan alan bireylerin alkol/madde kullanmaya motive olduklarını belirler. Ödül duyarlılığı süreci ise histriyonik ve narsisistik kişilik bozukluğu ek tanılarını açıklayabilir (65).

2.5.3.2. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Psikodinamik Modeller

Alkol bağımlılığının psikodinamik temeli ile ilgili pek çok görüş ve kuram vardır. Psikodinamik yaklaşımlar genel olarak bağımlılıkta; bilinçdışı motivasyonlar, emosyonlar, benlik saygısı, öz denetim ve kişiler arası ilişkilere odaklanır (66, 67).

Freudien yaklaşım, alkol bağımlılarının gelişimsel dönemlerden oral döneme fikse olan ve erişkin yaşamda yeterli başa çıkma becerilerine sahip olmayan kişiler olduklarını ileri sürmektedir. Diğer psikodinamik teorisyenlerin bazıları alkol bağımlılığının çözülmemiş bağımlılık

çatışmalarının bir yansıması olduğunu bazıları ise bağımlılık davranışının güç elde etmek /kendine zarar vermek için bir çaba olduğunu ileri sürmüşlerdir (66).

Khantzian, bağımlılarda bir çeşit ego defisiti olduğu ve bu defisit nedeniyle bir çeşit kendi kendini tedavi yolu olarak alkol madde kullanımını seçtikleri görüşünü savunmaktadır(68)

Krystal bağımlılığın temelini bozuk nesne ilişkileri olduğunu, Mc Dougall ise bağımlılıkla ilişkili tüm bozuklukların psikik çatışmalara karşı geliştirilmiş psikosomatik savunmalarla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (11).

Zimberg'e göre, bağımlılık gereksinimleriyle olan çatışma, ebeveynler veya bir ebeveyn tarafından çocukluğun reddedilmesi veya aşırı korunma ya da özellikle ebeveyn alkolik ise prematür sorumluluk vermenin sonucunda gelişmiş olabilir. Alkol bağımlılarında görülen değersizlik ve yetersizlik duygularıyla, düşük benlik saygısı bu çatışmanın sonucunda ortaya çıkmaktadır. Ancak alkol bağımlıları, bu duygularını ya yadsımakta ya da bastırmaktadır. Böylece kabul edilme ve özen gösterilme, bilinçdışı bir gereksinim halini almaktadır. Oysa gerçek yaşamda bağımlılık gereksinimleri asla tam olarak karşılanamayacak; sürekli güç, kontrol, başarı, yüksek benlik saygısı için diğer telafi edici gereksinimler ortaya çıkacaktır (10).

2.5.3.3. Alkol Bağımlılığı Etiyolojisinde Bilişsel ve Davranışçı Modeller

Bağımlılık etiolojisinde üç temel öğrenme tipinin rolü olduğu düşünülmektedir. Bunlar; klasik koşullanma, edimsel koşullanma ve sosyal öğrenme teorileridir.

Klasik koşullanma modeline göre alkol kullanımını hatırlatan bazı içsel (kaygı, depresyon gibi emosyonlar vb.) ya da dışsal (sosyal durumlar, maddeyi hatırlatan işaretler vb.) uyarılar zamanla koşullu uyarılar haline gelir. Bu koşullu uyarılarla karşılaşma durumunda kişi buna uygun koşullu tepkiler vermeye başlar. Genel olarak klasik koşullanmanın alkol isteği, alkol çekilme belirtileri, tolerans gelişimi ve relapsta rolü olduğu düşünülmektedir (10, 66).

Edimsel koşullanma modeline göre; alkolün hem pozitif (keyif verici, kendine güveni arttırıcı, vb.) hem de negatif pekiştirici (kaygıyı azaltma,

yoksunluğu giderme, vb.) etkileri alkol kullanma davranışının devam etmesine neden olur (10).

Alkol bağımlılığı etiyojisinde sosyal öğrenme teorisi, çeşitli uyarılardan madde kullanımına giden yolda aracı olduğu düşünölen beklentiler, atıflar ve öz yeterlilik gibi bilişsel yapılar üzerine odaklanmaktadır (69).

Alkol kullanımından olumlu sonuç beklentisi; tekrarlayan alkol kullanımı sonucu klasik ve edimsel koşullanma ile oluşur. Olumlu sonuç beklentisi (yoksunluk belirtilerini azaltma, rahatlama vb), alkolün daha sık kullanılmasına ve bağımlılık gelişimine yol açabilir (11).

Araştırmalar sosyal öğrenme teorisini temel alan tedavi stratejilerinin (uyarana maruziyet, sosyal beceri, öz denetim ve relapstan koruma eğitimleri) diğer tedavi stratejilerine göre daha etkin olduğunu ileri sürmektedir (66).

Bilişsel modele göre alkol/maddeyi hatırlatan içsel ya da dışsal uyarılar ya da çeşitli yaşam stresörleri ile ilişkili yüksek riskli durumlarda ödöl beklentisi, yoksunluğa dayanamayacağı gibi inançlar aktive olur. Bu aktivasyon sonucu ortaya çıkan otomatik düşünceler alkol/madde isteğine neden olur ve bu istek inançların güçlenmesinde rol oynar. Uygun başa çıkma mekanizmaları devreye girmediği ya da alkol/madde bir başa çıkma mekanizması olarak kullanılmaya başlandığı takdirde bu inançlar, alkol/madde isteği, alkol/madde kullanımını sürdürme ve relapsa neden olabilir (70).

2.6. Tanı ve Değerlendirme

Alkol kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olan hastaların önemli bir çoğunluğu hekime önce ailenin, arkadaşlarının ya da işyerinin baskısı ile gelir. Bu nedenle kişi, içtiği içki miktarını, sıklığını, sürekliliğini, alkolün kendisine yaptığı zararlı etkilerini, işteki ve aile içindeki sorunlarını saklayabilir.

Muayene esnasında hastanın belirgin fiziksel ve nörolojik belirtisi olmayabilir. Hastanın kendisinden ve yakınlarından alınacak bilgilerin yanı sıra iyi bir fizik ve nörolojik muayene yapılması, karaciğer enzimlerine bakılması uygun olur. Hastada amnezik durumlar, bellek bozukluğu, sık

düşme ve kafa travması öyküsü varsa kafa grafileri, EEG ve beyin görüntüleme tetkikleri gerekli olabilir (71).

2.6.1. Ölçme ve Değerlendirme Araçları

Alkol bağımlılarına gerek toplum taramalarında gerekse psikiyatri kliniklerinin dışında erken tanı koymaya yardımcı olması için uygulaması kolay olan bazı değerlendirme testleri geliştirilmiştir.

Bu değerlendirme araçlarından biri toplum taramalarında sık olarak kullanılan CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener)'dir (72). Bu tarama testi Türkçe'ye çevrildiğinde, testin ismi, her bir sorunun içindeki anahtar kelimenin seçilmesi ile "KESİ" olmuştur. KESİ testi puanlanırken her bir soru 0 ya da 1 olarak derecelendirilir. Toplam 4 sorudan 2 veya daha fazla puan alanlarda alkol bağımlılığı tanısı çok kuvvetli bir olasılık olarak düşünülmelidir. KESİ, hızla uygulanabilecek ve duyarlılığı yüksek bir tarama testidir (71).

Alkol kullanım bozukluğu ve içmeye bağlı sorunları olan hastalara erken tanı koymaya yardımcı olan bir diğer test ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiş olan AUDIT(Alcohol Use Disorders Identification Test)'tir (71). İçme alışkanlığı, alkol tüketimi ve alkole ilişkin sorunları saptayan 10 maddelik bir ölçektir. Ölçeğin ilk üç sorusu tehlikeli alkol kullanımını, 4., 5. ve 6. sorular bağımlılık belirtilerini, son dört soru da zararlı alkol kullanımını göstermektedir Ölçek toplam puanı 40 olup populasyon çalışmalarında 8-11 arasında değişen farklı kesme noktaları bulunmakla birlikte önerilen kesme noktası 8'dir. Aynı ölçeğin kendini değerlendirme şekli de bulunmaktadır. Bu test için önerilen kesme noktası alkolden zarar görme düzeyini belirler (9).

Bir diğer test ise Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)'dir. 25 sorudan oluşan bu testin uygulaması KESİ'ye göre biraz daha fazla zaman almakla birlikte özellikle kadınlarda ve yaşlılarda alkol sorunlarını saptamada daha güvenilir sonuçlar vermektedir (71).

2.6.2. Alkol Bağımlılığında Biyokimyasal Belirteçler

Aşırı alkol kullanımını gösteren "biyokimyasal belirteçler" alkol bağımlılığının yaygınlığının taranması, tedavisi, önlenmesi ve alkol

kullanımına bağılı diğer medikal hastalıkların saptanmasında önemli bir yere sahiptirler. Bazı ÷lkelerde bu belirteçler iş alanlarında ağır içicilerin saptanmasında kullanılmaktadırlar. Bu amaçların yerine gelmesi için biyokimyasal belirteçlerin bazı karakteristik özellikleri olmalıdır. Bu özellikler; güvenilirlik, geçerlilik, sabitlik, maliyet, pratik uygulama, kabul edilirlilik, taşınabilirliktir. Ne yazık ki bugüne kadar bu özelliklerin tümünü taşıyan tek bir belirteç bulunamamıştır. Klasik belirteçler düşük-orta derece duyarlılık, sık yalancı pozitiflik ve kullanılan alkol miktarı ile zayıf özgüllük ilişkisi gösterirler.

Sıklıkla kullanılan testler; gamma glutamil transferaz, alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, ortalama eritrosit hacmi ve en yeni belirteç olan “carbohydrate deficient transferrin”dir. Son zamanlarda yeni birkaç test daha gelişme sürecindedir (6).

2.6.2.1. Alkol Bağımlılığında Biyolojik Testlerin Yapılma Amaçları

- 1- Özellikle sorununu kabul etmeyen “içicilerde” hekime yardımcı olmak.
- 2- Aşırı içmenin yol açtığı fiziksel hastalıkların erken dönemde tanınması (karaciğer hastalıkları, pankreatit, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, beyin hasarı) (73).
- 3- Alkol bağımlılığı tedavisinde ve nüksü önleme programlarında faydalıdır. (Nükslerin belirlenmesinde bağımlının kendisinin bildirimine göre biyokimyasal testlerin sonuçlarının daha güvenilir olduğu bildirilmiştir.)
- 4- Alkol bağımlılığı ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalar için de önemlidir. Örneğin, farmakolojik ve psikososyal tedavilerin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir.
- 5- Alkol alımının ölçülmesi “halk sağlığı” alanında da bir ilerleme sağlamaktadır.

Biyokimyasal testler “kesin içmemesi gereken işlerde çalışan” alkol bağımlılarının izlenmesinde yardımcı olabilir. Örneğin; pilotlar, kule çalışanları, demiryolu mühendisleri ve tıbbi personelin “ayıklık” takiplerinde bu testler kullanılmaktadır. Yine “alkol ile ilişkili” trafik suçlarında ehliyet iptali için mahkemeler bu testlerin sonuçlarını dikkate alabilmektedir (74).

2.6.2.2. Alkol Bağımlılığında Klasik Belirteçler

GGT (Gamma glutamil transferaz):

Alkol kullanımını belirlemek için en sık kullanılan biyolojik belirteçtir. Kronik alkol kullanımı sırasında serum GGT düzeyleri sıklıkla artar. Bu artışın GGT yapımının artması ve/veya kronik alkol alımının karaciğer hücrelerini tahrip ederek GGT sızıntısı oluşturmaya bağlı olduğu sanılmaktadır (75).

Bazı bilgiler olmasına rağmen GGT artışı ile alkol kullanım sıklığı, miktarı, süresi ve alkol kullanım örüntüsü (patern) arasında henüz açık bir ilişki saptanamamıştır. Kronik alkol bağımlılarında sosyal içicilere göre alkol kullanım miktarını daha yansıtıcı olmaktadır. "Sağlıklı erkek sosyal içicilerde" üç hafta boyunca günde 60 gr alkol kullanımının serum GGT düzeylerinde artış oluşturmadığı bulunmuştur (76).

Yarı ömrü 14-26 gündür. İçmenin bırakılmasından sonra, GGT 4-5 hafta kadar normal sınırlarına dönmez (77). Tarama belirteçi olarak GGT duyarlılığının CDT ile yarışabileceği ileri sürülmüştür (78). Alkol tedavi merkezlerinde alkol bağımlılarının ayrılmasında GGT'nin duyarlılığı oldukça yüksek olarak saptanırken (%60-90), birincil sağlık hizmetlerinde duyarlılık %20-50 düzeyinde bulunmuştur (79).

GGT birçok durumda yalancı pozitif olarak artabilir. Ağır içicilik olmadan GGT'nin arttığı durumlar; alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıkları, safra kesesi hastalıkları, bazı kalp ve böbrek hastalıkları, şiddetli travma, hipertiroidizm, şişmanlık, barbitürat, antikoagulan ve antikonvulsan kullanımındır (80, 81).

GGT'nin alkol kullanımını belirlemede maliyeti oldukça düşük, hastalar ve sağlık çalışanları arasında kullanım kolaylığı ve kabulü oldukça yüksektir. Bunun yanında alkol kullanımına bağlı olmayan karaciğer hastalıklarındaki yalancı pozitiflik, alkol bağımlılarını alkol bağımlısı olmayan karaciğer hastalığı olanlardan ayırmada güçlükler oluşturabilmektedir. Bu gibi durumlarda alkol kullanımı ile ilişkili diğer biyolojik belirteçlerin de dikkate alınması yaşanan güçlükleri azaltabilir (82).

AST ve ALT:

AST ve ALT karaciğer hasarını saptamada rutinde sık kullanılan belirteçlerdir. Her iki enzim de aminoasit metabolizması ile ilgilidir.

AST karaciğerde olduğu kadar kalp, kas, beyin, pankreas, böbrek, akciğer, beyaz küre ve kırmızı kürelerde de yoğun olarak bulunmaktadır. Buna karşılık ALT yoğun olarak yalnızca karaciğerde bulunur. ALT ve AST kronik aşırı içme belirteci olarak kullanılmaktadır.

AST ve ALT'nin CDT ve GGT ile ilişkisi kesin olarak saptanamamıştır. İçmenin bırakılmasından birkaç hafta sonra değerler normal sınırlarına döner (75). ALT ve AST, GGT'nin zayıflıklarını taşır hatta ağır içicilerde daha az duyarlıdır (79). AST miyokard infarktüsü ve kas hastalıklarına bağlı olarak da artabilir (75). Bazı çalışmalarda; alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıklarını alkole bağlı olan karaciğer hastalıklarından ayırmak için AST/ALT oranının kullanılması önerilmiştir. Bu oran (AST/ALT) 1,5'tan büyük ise hasarın alkole bağlı olduğu, 1'den küçük ise alkol kullanımına bağlı olmadığı düşünülmelidir. Aynı zamanda alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıklarını alkole bağlı olanlardan ayırmak için mitokondriyal AST (mAST) ve mAST'nin AST'ye oranının da kullanılabileceği gösterilmiştir. mAST alkole bağlı karaciğer hastalıklarında daha yüksek bulunmuştur. Bu konuda daha önce yapılan çalışmaların sonuçları da benzerdir. mAST ve mAST/AST oranının pratikte kullanımı için karşılaştırmalı ek çalışmaların yapılması gerekliliği ileri sürülmüştür (83).

Sonuç olarak; GGT'de olduğu gibi AST ve ALT laboratuvarında rutin olarak ölçülebilmektedir. AST ve ALT için maliyet ve kullanım kolaylığı, kabul edilebilirlik, taşınabilirlik gibi istenen test özellikleri oldukça uygundur.

MCV (Ortalama korpuskuler hacim):

Devamlı alkol kullanımı kırmızı küre boyutlarını artırabilir. MCV genellikle rutin kan sayımı içinde otomatik olarak ölçülmektedir. Alkol kullanımına bağlı MCV artışının mekanizması bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda bu artışın nedenleri olarak; alkolün kırmızı küreler üzerinde doğrudan etkisi, folik asit eksikliği ve/veya ilerlemiş karaciğer hastalığı gösterilmiştir (75,80)

MCV'nin duyarlılığı GGT ve CDT'den daha düşüktür. Ancak özgüllüğü GGT'den daha yüksektir. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıkları, folik asit eksikliği (alkole bağlı olmayan), B12 eksikliği, hipotiroidizm, retikulositoz, antikonvulsanlar, yaşlılık ve sigara içmek yalancı pozitiflik oluşturabilir (75, 79, 80).

MCV alkol bırakıldıktan sonra birkaç ay içinde normal sınırları içine döndüğü için yalnızca tarama testlerinde kullanılabilir. Nüks durumlarında kullanılamaz. Olumlu yanı ucuz ve kolay yapılabilir olmasıdır.

CDT:

CDT en yaygın çalışılmış, halen alkol tüketiminin en doğru prediktörü olduğu düşünülen, kolay elde edilen, ağır alkol kullanımının teşhisi için tek FDA onayı olan belirteçtir (84).

Transferin karaciğerde yapılan ve salgılanan, demir taşıyan, yapısında siyalik asit içeren bir glikoproteindir. Yoğun alkol kullanımı dönemlerinde transferin içindeki karbonhidrat içeriği düşmektedir. (Siyalik asit, galaktoz, N-asetil glukozamin) Bu durum karbohidrattan yoksun transferin olarak adlandırılmıştır (85).

Kronik alkol tüketen kişilerde saptanan asialo, monosialo ve disialo formlarının tümü CDT olarak adlandırılır (86). Kronik alkol tüketiminin serum CDT düzeylerinin artışına nasıl yol açtığı kesin olarak bilinmemekle birlikte hepatositlerde glikozil transferaz enzim eksikliği veya artmış siyalidaz enzim aktivitesi ya da her ikisinin bir arada bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (87).

En az bir hafta süreyle günde ortalama 60 (50-80gr) gramlık alkol alımı CDT düzeylerinde yükselmeye neden olur ve bu artış, yoksunluk döneminde ortalama 15 gün sonra normal seviyesine döner (85). Tüketilen alkol miktarı ile CDT düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (88, 89).

Ağır karaciğer hastalıklarında, primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit, transferrinin genetik varyantları ve doğumsal glikoprotein metabolizma hastalıkları olanlarda CDT'nin yanlış pozitif sonuç verebileceği göz önüne alınmalıdır (86). Alkol tüketiminin 60 gr/gün üzerinde olduğu olguların alındığı çalışmalarda CDT diğer geleneksel belirteçlerden daha etkin bulunmuştur

(90, 91). CDT yarı ömrü ortalama 15 gün olduğu için yoksunluğun ilk 4 günü yapılan çalışmalarda CDT'nin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (92). Tanı kriterlerine göre bağımlılık tanısının konduğu ve tüketilen alkol miktarının ölçüt olarak alınmadığı çeşitli çalışmalarda alkol bağımlılığı için CDT duyarlılığı %47-85, özgüllüğü %90-97, GGT için duyarlılık %68-80, özgüllüğü %95-96 arasında bulunmuştur (89, 92, 93).

CDT ve GGT'nin ağır içicilik için birbirinden bağımsız belirteçler oldukları için birlikte kullanıldıklarında duyarlılığın arttığı, özgüllüğün ise fazla azalmadığı ileri sürülmüştür (78, 94). Literatüre göre GGT+CDT kombinasyonu ağır içiciler ve alkol bağımlılığını saptamada erkeklerde %82-91 duyarlılık, %68-87 özgüllük göstermektedir (5, 90, 92, 95). GGT eşlik eden tıbbi hastalık varlığı durumlarında daha fazla yanlış pozitif sonuç vermektedir. Ayrıca CDT'nin bir avantajı olarak detoksifikasyon merkezleri ve kliniklerde yapılan çalışmalarda, CDT düzeyinin sık kullanılan birçok ilaçtan etkilenmediği bildirilmiştir (96). GGT'nin ise antiepileptik ilaçlar ve hormonlar gibi birçok ilaçtan etkilendiği bilinmektedir (78).

2.6.2.3. Alkol Bağımlılığında Potansiyel Belirteçler:

β -heksozaminidaz:

Beta-heksozaminidaz (β -Hex) lizozomal bir glikozidazdır. Bu enzimin aktivitesi aşırı alkol alımı sırasında artmaktadır. Birçok dokuda bulunan bu enzimin A, B, I, P izoformları vardır (97). Bazı çalışmalarda β -Hex'in alkol bağımlılarını ayırmada GGT, CDT, AST veya ALT'den daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür (98, 99). Test olarak özellikle B izoformu kullanılmaktadır. Yarı ömrü kısa olduğu için (2-4 gün) tarama testlerinde kullanılmayacağı ancak nökslerde faydalı bir yöntem olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer bir sorun yalancı pozitifliktir. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, diabetes mellitus, miyokard infarktüsü, tirotoksikoz, gebelik, nefrotoksik ilaçlar yalancı pozitiflik oluşturabilir (100). Yine de β - Hex'in CDT ve GGT ile birlikte kullanımının umut vadettiği ileri sürülmüştür (99).

5-Hidroksitriptofol / 5-hidroksiindol-3-asetik asit oranı:

Alkol kullanımını saptamak için son zamanlarda kullanılan testlerden birisi de idrardaki 5-hidroksitriptofol (5-HTOL)/ 5-hidroksiindol-3-asetik asit (5-HIAA) oranıdır. Her iki bileşik de serotonin metabolizmasının ürünüdür. Alkol kullanımı 5-HTOL miktarını artırır, 5-HIAA miktarını azaltır. 5-HTOL alkol seviyesi arttığında yükselir ve alkol alımından 14-22 saat sonra normal seviyelerine döner. Bu testin nükslerde kullanımı uygun gibi görünmektedir (6).

Siyalik Asit:

Siyalik Asit nöraminik asitden türemiş bileşiklerin genel adıdır. Biyolojik sistemlerin fonksiyonlarında önemli rolleri vardır. Genellikle kompleks karbonhidratların indirgenmeyen ucunda yerleşirler. Serbest SA'ler organizmada azdır. SA'ler çoğunlukla glikoprotein ve glikolipid oligosakkarit yan zincirlerinin terminal pozisyonunda bulunur, bunların siyalizasyon paternleri oldukça değişkendir. Analitik tekniklerin sürekli geliştirilmesi SA'in karmaşıklığının ayrıntılı haritalanmasına, yer değiştirmelerin olasılıklarının aydınlatılmasına olanak vermiştir (101, 102).

SA serbest formda bulunabilir veya proteinler/peptidler ve lipidlere sırası ile bağlanan oligosakkarit zincirlerin terminal köklerinde bulunabilir. İnsan plasmasında SA'in büyük oranı orosomukoid, α -1 antitripsin, haptoglobulin, seruloplasmin, fibrinojen, kompleman proteinleri ve transferrinde bulunmaktadır (103, 104). Güncel olarak canlı organizmada SA'lerin 36 doğal türevi tanımlanmıştır ve insanda en bol bulunan SA türevi N-asetilnöraminik asittir (Neu5Ac).

SA'in tahmin edilen fonksiyonları Schauer ve arkadaşları tarafından derlenmiştir. Bunlar:

- Sellüler membran ve glikoproteinlerin yapısının stabilizasyonu (Membran glikoproteinlerinin negatif yüklü dış SA parçalarının birbirini itmesine bağlıdır.)
- Hücre-hücre etkileşimi ve tanınmasına yardım eder, doku ve vücut sıvılarındaki kimyasal mesajcılar gibi görev yapar.

- Transmembran transport mekanizmalarını etkiler.
- Membran reseptör moleküllerinin fonksiyonlarını; ligandlar, antikolar, enzimler, mikroplar ve diğerleri için bağlanma bölgeleri oluşturarak veya bloke ederek etkiler.
- Kan dolaşımındaki glikoproteinlerin fonksiyon, stabilizasyonunu etkiler.
- Glomerüler bazal membran permeabilitesini regüle eder (105).

Salla Hastalığı gibi kalıtsal SA depo hastalıklarında, inflamatuvar olaylar esnasında (büyük olasılıkla bolca siyalize olmuş akut faz proteinlerinin yükselmesinden dolayı), alkol kötüye kullanımı, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve kronik glomerülo nefritte, kanserde (metastaz derecesi ile pozitif korele) yükselen SA konsantrasyonları bildirilmektedir. Ayrıca yükselen SA seviyeleri ile inme ve kardiyovasküler mortalite riski arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu hastalıklarda yükselmiş SA konsantrasyonunun çeşitli farklı mekanizmalarla olduğu zannedilmektedir (106).

Kronik alkol kötüye kullanımı orosomukoid, α 1-antitripsin, haptoglobin, seruloplasmin, fibrinojen, kompleman proteinleri, transferin gibi birçok serum glikoproteininin desiyalizasyonunu artırır ve bu glikoproteinlerin izoformlarını üretir (107, 108, 109). Buna bağlı olarak serum siyalik asitlerinin arttığı düşünülmektedir. KC hasarı olan ya da olmayan ağır içicilerde serum SA düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (110).

Güncel çalışmalar total siyalik asit (TSA) konsantrasyonunun aşırı alkol tüketiminin duyarlı bir belirteci olduğunu göstermektedir (111). Serum SA düzeylerinin içkiden uzak durma esnasında azaldığı, relaps esnasında yükseldiği ortaya konmuştur (112, 113). Alkolik olgularda sosyal içicilerle kıyaslandığında serum serbest siyalik asit konsantrasyonlarının yükseldiği fakat yükselmenin TSA'ninkinden yaklaşık %10 daha az olduğu gösterilmiştir (114).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Şubat 2010 – Kasım 2010 tarihleri arasında yürütülmüştür. Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği ile Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Polikliniğine başvuran alkol bağımlılığı tanısı konulan 48 hasta alınmıştır. Kontrol grubunu oluşturabilmek amacıyla da 42 kişi alınmıştır. Yapılan rutin biyokimya testlerinde açlık kan şekeri, üre, kreatinin ve bilirubin sonuçlarından herhangi birinde yükseklik olan hasta grubundan 5 kişi ve kontrol grubundan 4 kişi araştırma dışında bırakılmıştır.

3.1. Örneklem

Araştırmaya alınma ölçütlerini ve dışlanma ölçütlerini karşılayan 43 alkol bağımlılığı hastası ve 38 sağlıklı kontrol araştırma örneğine alınmıştır. Hasta ve kontrol grubuna araştırma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onamları yazılı olarak alınmıştır.

3.1.1. Araştırmaya alınma ölçütleri:

- DSM-IV-TR alkol bağımlılığı tanı kriterlerine göre alkol bağımlılığı tanısı konmuş olma
- 18-65 yaş aralığında olma
- Araştırmaya katılmayı kabul etme ve yazılı onam verme

3.1.2. Araştırmadan dışlanma ölçütleri

- Alkol, kafein ve nikotin dışında herhangi bir madde veya ilaç kullanımı olması
- Herhangi bir tıbbi hastalık olması (akut hepatit ve siroz gibi ciddi karaciğer hastalıkları, enfeksiyon, malignite, inflamatuvar hastalık, böbrek hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, vb.)
- Ek psikiyatrik tanı olması

- Rutin biyokimya tetkikinde AST, ALT ve GGT haricindeki değerlerde bozukluk saptanması

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Hastaların demografik özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, tükettikleri alkol miktarı, süresi ve sıklığı, kullandıkları madde ve ilaçları içeren bilgi formudur (Ek 1).

3.2.2. SCID-I:

Özkürkçügil ve arkadaşları (1999) tarafından Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik araştırması yapılan ve bu çalışmada DSM-IV'e göre alkol bağımlılığı ve diğer psikiyatrik tanılar yönünden araştırılması için kullanılan yapılandırılmış klinik görüşme aracıdır (115).

3.2.3. CAGE:

Ewing (1984) tarafından geliştirilen alkolizmin taranması amacıyla yaygın olarak kullanılan, 1970 yılından beri değişik araştırmalarda geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılan, kişi tarafından evet/hayır şeklinde cevaplandırılan 4 sorudan oluşan, kısa ve basit bir testtir. Arıkan ve arkadaşları (1991) tarafından yapılan çalışmada CAGE testinin ülkemizde alkolizm tanısı için güvenilirliği tespit edilmiştir. Kesme noktası 2 olarak önerilmektedir (Ek 2).

3.2.4. Sistemik Hastalık Sorgulama Formu:

Akut faz proteinlerinin düzeylerini ve dolayısıyla siyalik asit düzeylerini etkileyebilecek tıbbi hastalıkları sorgulamak amacıyla hazırlanmış, görüşmeci tarafından uygulanan bir formdur (Ek 3).

3.3. Uygulama:

Öncelikle CBÜTF Etik Kurul Onayı alınmıştır. Araştırma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alınan hastalara sosyodemografik ve klinik

bilgi formu, sistemik hastalık formu doldurulmuş, DSM-IV-TR tanı kriterleri sorgulanmış ve CAGE testi uygulanmıştır. Hem sistemik hastalıkları ekarte etmek hem de alkol bağımlılığında kullanılan biyokimyasal belirteçleri karşılaştırabilmek amacıyla açlık kan şekeri, üre, kreatinin, indirekt ve total bilirubin, AST, ALT, GGT, MCV, CDT ve TSA düzeylerini ölçebilmek için her hastadan 4 tüp kan örneği alınmıştır. Rutin biyokimya tetkiklerinde kan şekeri, üre, kreatinin ve bilirubin düzeylerinde yükseklik olan hastalar ve kontrol olguları araştırma dışında bırakılmıştır. Siyalik asit ve CDT ölçümü amacıyla serum örnekleri biyokimya laboratuvarında saklanmıştır.

3.4. Biyokimyasal Yöntem:

Ölçek ve formların doldurulmasından sonra hastalardan kan alınarak açlık kan şekeri, üre, kreatinin, indirekt ve total bilirubin, AST, ALT, GGT, MCV ölçümleri laboratuvarında hemen çalışılmış, serum CDT ve TSA ölçümleri için 10 cc kan alınarak santrifüj edilmiştir ve serumlar -20°C'de saklanmıştır. CDT ve TSA düzeylerinin ölçümü tüm gruplar tamamlandıktan sonra yapılmıştır.

Rutin kan sayımının (hemogram) bir parçası olarak MCV, Coulter LH 780 (Beckman Coulter) analizöründe ölçülmüştür. Serum AST, ALT, GGT, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, indirekt ve total bilirubin düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Coulter DXC 800 (Beckman Coulter) analizöründe ölçülmüştür.

Serum TSA ve CDT yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC) yöntemiyle ve Shimadzu prominence 2010 cihazı ile ölçülmüştür. Ölçümlerde CDT Serum Analiz Kiti (Eureka Srl Lab Division) ve Siyalik Asit Analiz kiti (Eureka Srl Lab Division) kullanılmıştır.

3.5. İstatiksel Analiz Yöntemi

İstatistiksel analizlerde SPSS 16.0 paket programı kullanılmıştır. Tüm değişkenlerin ve alt gruplarının normal dağılıma uygunluğuna bakılmış ve test edilmiştir. Parametrik yöntemlerden, bağımsız değişkenlerin ikili karşılaştırmaları T-testi, çoklu karşılaştırmaları ANOVA tablosu ve varyans analizi ile yapılmıştır. Alt gruplar ile kontrol grubunun karşılaştırmalarında Post-Hoc analizi yapılmış ve Dunnett yöntemi kullanılmıştır. Nonparametrik

yöntemlerin tercih edildiği değişkenlerin karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. Biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki Spearman's rho korelasyon katsayısı analiziyle belirlenmiştir. Biyokimyasal belirteçlerin tanısal geçerliliğinin araştırılması için ROC analizi kullanılmış, özgüllük ve duyarlılık değerleri hesaplanmıştır. Tüm testler %95 güven düzeyinde yapıp, hata oranı ($\alpha= 0,05$) belirlenip çift yönlü olarak test edilmiş, $p<0.05$ olduğu durumlarda, fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Grafikte gösterimlerde ROC Curve yöntemi kullanılmıştır.

IV. BULGULAR

4.1. Araştırma Grubu Özellikleri

Araştırma gruplarının dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Araştırma Grupları

	n	%
Alkol bağımlılığı grubu	43	53,1
Kontrol grubu	38	46,9
Toplam	81	100

4.1.1. Sosyodemografik Özellikler

Hasta grubunun yaş ortalaması $44,26 \pm 10,22$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $43,95 \pm 8,09$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. İki grubun tamamı erkek cinsiyettedir. Diğer sosyodemografik özellikler Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Araştırma Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik özellikler	Alkol bağımlılığı		Kontrol	
	n	%	n	%
Medeni durum				
Hiç evlenmemiş	3	7	1	2,6
Evli	28	65,1	37	97,4
Eşi ölmüş	1	2,3	0	0
Boşanmış/Ayrı yaşıyor	11	25,6	0	0
Eğitim düzeyi				
Okur-yazar	1	2,3	0	0
İlköğretim	30	69,8	26	68,4
Lise	10	23,3	11	28,9
Yükseköğretim	2	4,7	1	2,6
Aile tipi				
Çekirdek	24	55,8	37	97,4
Geniş	5	11,6	1	2,6
Yalnız Yaşama	14	32,6	0	0
Meslek				
Memur/Asker	1	2,3	4	10,5

İşçi	7	16,3	31	81,6
Emekli	16	37,2	3	7,9
İşsiz	5	11,6	0	0
Serbest	11	25,6	0	0
Çiftçi	1	2,3	0	0
Öğrenci	1	2,3	0	0
Diğer	1	2,3	0	0
Sosyoekonomik düzey				
Üst	1	2,3	0	0
Orta	31	72,1	33	86,8
Alt	11	25,6	5	13,2

4.1.2. Alkol Bağımlılarının Klinik Özellikleri

Alkol bağımlılığı grubunun klinik özellikleri Tablo 8 ve Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8. Alkol Bağımlılarının Klinik Özellikleri -1

Klinik özellikler	n	%
Bağımlılık tipi		
Tip I	21	48,8
Tip II	22	51,2
Alkole başlama nedeni		
Merak	2	4,7
Özenti	9	20,9
Çevreden etkilenme	23	53,5
Stres	7	16,3
Diğer	2	4,7
Alkole bağlı sorunlar		
Yok	5	11,6
Aile sorunları	15	34,9
İş sorunları	2	4,7
Trafik kazası-cezası	6	14
Kavga-şiddet	5	11,6
Yasal sorunlar	6	14
Maddi sorunlar	4	9,3
CAGE puanları		
CAGE1		
Yok	0	0
Var	43	100
CAGE2		
Yok	4	9,3
Var	39	90,7
CAGE3		
Yok	4	9,3
Var	39	90,7
CAGE4		
Yok	14	32,6
Var	29	67,4
Ailede alkol sorunu		
Yok	22	51,2
Baba	15	34,9
Erkek kardeş	3	7
Amca	1	2,3
Dayı	1	2,3
Dede	1	2,3

Tablo 9. Alkol Bağımlılarının Klinik Özellikleri -2

Klinik özellikler	Ortalama
Yaş	44,26 ± 10,42
Alkole başlama yaşı	22,67 ± 7,57
Haftada içilen gün sayısı	6,81 ± 0,54
Günlük standart içki miktarı	17,23 ± 12,30
Son 1 ay içinde en fazla içilen standart içki miktarı	23,77 ± 17,02
CAGE toplam puanı	3,56 ± 0,70
Bırakma girişimi sayısı	1,74 ± 1,66
En uzun kaç ay bıraktığı	7,65 ± 9,75
Son alkol alma tarihi (gün)	4,49 ± 2,43

4.1.3. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlılarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Alkol Bağımlılığı Tiplerinin Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması - 1

	Bağımlılık tipi	n	Ortalama	p
Başlama yaşı	Tip I	21	26,95 ± 8,46	0,00*
	Tip II	22	18,59 ± 3,29	
Miktar	Tip I	21	13,35 ± 8,57	0,07
	Tip II	22	19,91 ± 14,05	
En fazla	Tip I	21	20,81 ± 14,65	0,27
	Tip II	22	26,59 ± 18,92	

Tablo 11. Alkol Bağımlılığı Tiplerinin Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması - 2

	Alkol bağımlılığı	Ortalama	Z	p
Gün sayısı (haftalık)	Tip I	6,90 ± 0,43	-1,31	0,19
	Tip II	6,73 ± 0,63		
CAGE toplam puan	Tip I	3,33 ± 0,79	-2,08	0,03*
	Tip II	3,77 ± 0,52		
Son alkol tarihi	Tip I	4,57 ± 2,39	-0,77	0,43
	Tip II	4,41 ± 2,52		

4.2. Laboratuvar Sonuçlarının Analizi

4.2.1. Alkol Bağımlıları ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması Tablo 12 ve Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 12. Alkol Bağımlılığı ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması -1

		n	Ortalama	p
MCV	Bağımlı	43	97,96 ± 6,07	0,00*
	Kontrol	38	89,85 ± 6,61	

Tablo 13. Alkol Bağımlılığı ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması -2

		Ortalama	Z	p
AST	Bağımlı	60,30 ± 66,01	-4,64	0,00*
	Kontrol	24,00 ± 8,94		
ALT	Bağımlı	48,86 ± 46,20	-3,55	0,00*
	Kontrol	24,34 ± 13,99		
GGT	Bağımlı	112,88 ± 156,35	-5,57	0,00*
	Kontrol	23,63 ± 12,76		
CDT	Bağımlı	2,41 ± 5,61	-1,74	0,08
	Kontrol	0,74 ± 0,56		
TSA	Bağımlı	1,32 ± 0,21	-5,40	0,00*
	Kontrol	1,12 ± 0,06		

4.2.2. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlıları Arasında Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Alkol bağımlılığı tipleri arasında laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması Tablo 14 ve Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 14. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlılığında Laboratuvar Sonuçları-1

	Bağımlılık tipi	n	Ortalama	P
ALT	Tip I	21	57,09 ± 59,34	0,25
	Tip II	22	41,00 ± 27,98	
MCV	Tip I	21	98,64 ± 6,47	0,48
	Tip II	22	97,32 ± 5,74	

Tablo 15. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlılığında Laboratuvar Sonuçları-2

		Ortalama	Z	p
AST	Tip I	78,04 ± 87,81	-1,24	0,21
	Tip II	43,36 ± 27,48		
GGT	Tip I	109,61 ± 140,86	-0,75	0,45
	Tip II	116,00 ± 173,14		
CDT	Tip I	3,36 ± 7,61	-1,16	0,24
	Tip II	1,50 ± 2,47		
TSA	Tip I	1,35 ± 0,24	-0,41	0,67
	Tip II	1,29 ± 0,19		

4.2.3. Kontrol Grubu, Tip I ve Tip II Alkol Bağımlıları Arasında Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Alkol Bağımlılığı tipleri ile kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 16 ve Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 16. Alkol Bağımlılığı Tipleri ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması-1

	Bağımlılık Tipi-Kontrol Grubu	p
ALT	Tip I- Kontrol	0,002*
	Tip II- Kontrol	0,142
MCV	Tip I- Kontrol	0,000*
	Tip II- Kontrol	0,000*
TSA	Tip I- Kontrol	0,000*
	Tip II- Kontrol	0,000*

Tablo 17. Alkol Bağımlılığı Tipleri ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması -2

		Ortalama	Z	p
AST	Tip I	78,04 ± 87,81	-3,85	0,00*
	Tip II	43,36 ± 27,48	-3,80	0,00*
	Kontrol	25,81 ± 8,94		
GGT	Tip I	109,61 ± 140,86	-4,75	0,00*
	Tip II	116,00 ± 173,14	-4,42	0,00*
	Kontrol	23,63 ± 12,76		
CDT	Tip I	3,36 ± 7,61	-2,12	0,03*
	Tip II	1,50 ± 2,47	-0,77	0,43
	Kontrol	0,74 ± 0,56		

4.2.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri Bozuk Olan ve Normal Olanlar Arasında MCV, CDT ve TSA Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastalar karaciğer fonksiyonlarının normal olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır ve CDT, TSA, MCV değerleri incelenmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Karaciğer Fonksiyon Testleri Normal Olan ve Olmayanlarda CDT, TSA ve MCV Değerlerinin Karşılaştırılması

	Karaciğer fonksiyon testleri	N	Z	p
MCV	Normal olan	16	-1,822	0,06
	Normal olmayan	27		
CDT	Normal olan	16	-0,302	0,76
	Normal olmayan	27		
TSA	Normal olan	16	-0,364	0,71
	Normal olmayan	27		

4.2.5. Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi

Biyokimyasal belirteçlerin ilişkisi Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi

		AST	ALT	GGT	MCV	CDT	TSA	Alkole başlama yaşı	Miktar
AST	Korelasyon katsayısı	1,00	,87*	,69*	0,07	0,16	0,18	0,11	0,24
	P	.	0,00	0,00	0,62	0,29	0,24	0,47	0,11
ALT	Korelasyon katsayısı	,87*	1,00	,69*	-0,03	0,09	0,07	0,07	0,16
	p	0,000	.	0,00	0,80	0,55	0,65	0,64	0,30
GGT	Korelasyon katsayısı	,69*	,69*	1,00	,43*	-0,06	-0,03	0,14	0,15
	P	0,00	0,00	.	0,00	0,66	0,84	0,36	0,32
MCV	Korelasyon katsayısı	0,07	-0,03	,43*	1,00	-0,11	-0,09	0,15	-0,07
	P	0,62	0,80	0,00	.	0,45	0,53	0,31	0,62
CDT	Korelasyon katsayısı	0,16	0,09	-0,06	-0,11	1,00	,69*	0,03	-0,09
	P	0,29	0,55	0,66	0,45	.	0,00	0,82	0,55
TSA	Korelasyon katsayısı	0,18	0,07	-0,03	-0,09	,69*	1,00	0,09	-0,09
	P	0,24	0,65	0,84	0,53	0,00	.	0,53	0,55
Alkole başlama yaşı	Korelasyon katsayısı	0,11	0,07	0,14	0,15	0,03	0,09	1,00	-0,12
	P	0,47	0,64	0,36	0,31	0,82	0,53	.	0,40
Miktar	Korelasyon katsayısı	0,24	0,16	0,15	-0,07	-0,09	-0,09	-0,12	1,00
	P	0,11	0,30	0,32	0,62	0,55	0,55	0,40	.

4.3. Biyokimyasal Belirteçlerin Tanısal Geçerlilikleri

Alkol bağımlılığı olan hastalarda biyokimyasal belirteçlerin tanısal geçerlilikleri ROC analizi ile değerlendirilmiştir.

AST'nin duyarlılığı %37,2, ALT'nin duyarlılığı %30,2, GGT'nin duyarlılığı %53,5, MCV'nin duyarlılığı %41,9, CDT'nin duyarlılığı %25,6 ve TSA'nın duyarlılığı %46,5 olarak bulunmuştur.

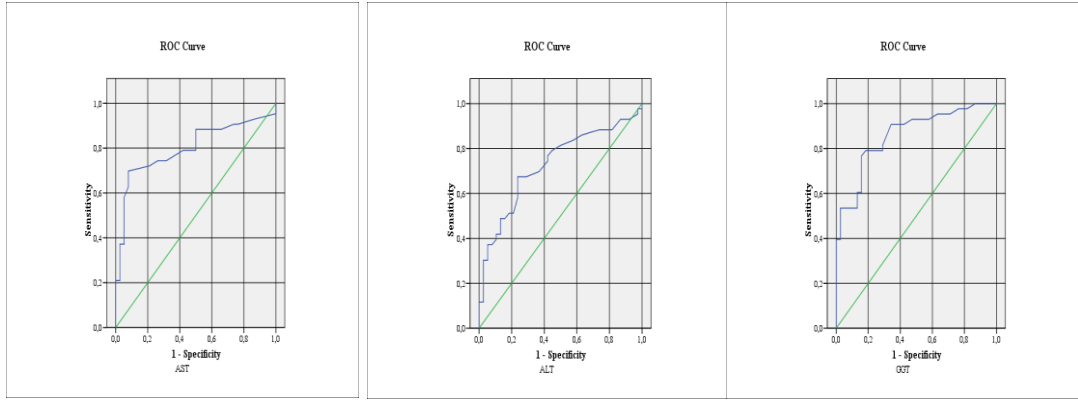
AST'nin özgüllüğü %97,4, ALT'nin özgüllüğü %97,4, GGT'nin özgüllüğü %97,4, MCV'nin özgüllüğü %97,4, CDT'nin özgüllüğü %97,4 ve TSA'nın özgüllüğü %97,4 olarak bulunmuştur.

AST'nin pozitiflik olabilirlik oranı 14,14 ALT'nin pozitiflik olabilirlik oranı 11,49, GGT'nin pozitiflik olabilirlik oranı 20,33, MCV'nin pozitiflik olabilirlik oranı 15,91, CDT'nin pozitiflik olabilirlik oranı 9,72 ve TSA'nın pozitiflik olabilirlik oranı 17,67 olarak bulunmuştur.

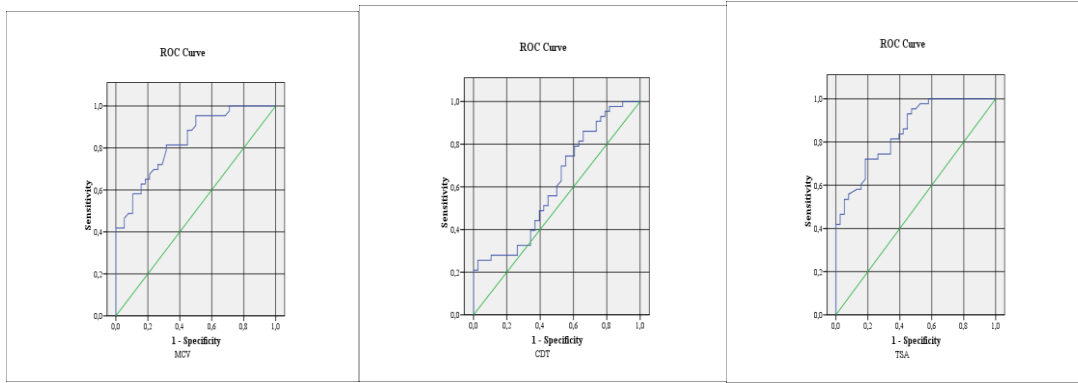
AST'nin ROC eğrisi altında kalan alanı %80, ALT'nin ROC eğrisi altında kalan alanı %72,9, GGT'nin ROC eğrisi altında kalan alanı %86, MCV'nin ROC eğrisi altında kalan alanı %83,1, CDT'nin ROC eğrisi altında kalan alanı %61,3 ve TSA'nın ROC eğrisi altında kalan alanı %84,9 olarak bulunmuştur. (Tablo 19, Şekil 1, Şekil 2)

Tablo 20. Biyokimyasal Belirteçlerin Tanısal Geçerliliği

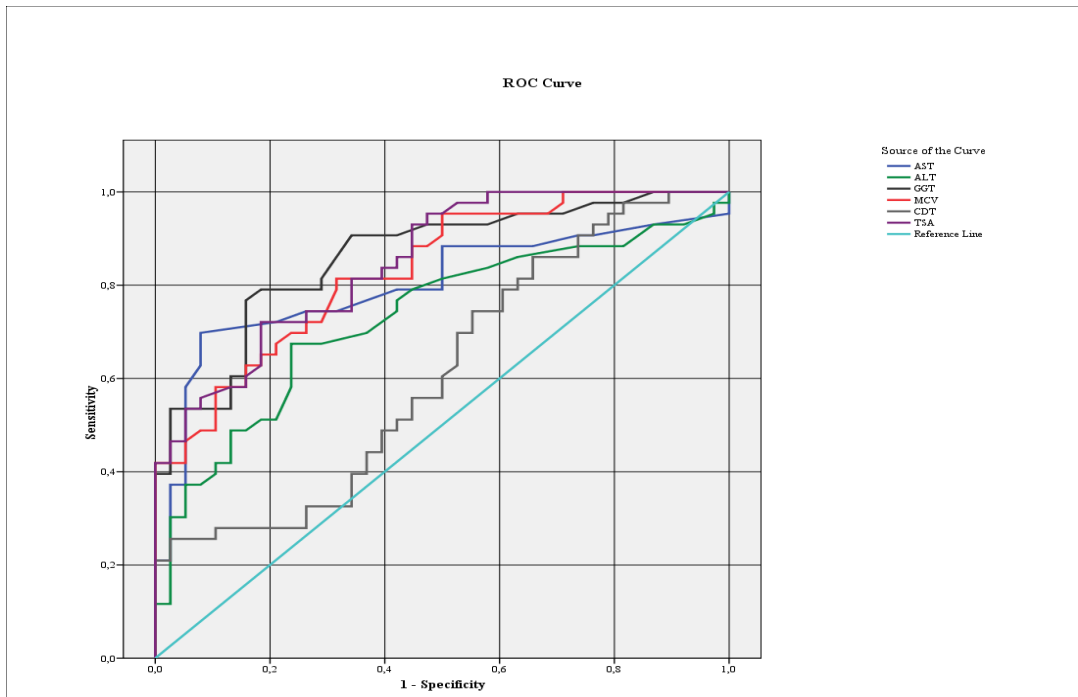
	Eğri altında kalan alan	p	Duyarlılık	Özgüllük	Yanlış pozitif oranı	LR
AST	%80	0,00*	%37,2	%97,4	%2,6	14,14
ALT	%72,9	0,00*	%30,2	%97,4	%2,6	11,49
GGT	%86	0,00*	%53,5	%97,4	%2,6	20,33
MCV	%83,1	0,00*	%41,9	%97,4	%2,6	15,91
CDT	%61,3	0,08	%25,6	%97,4	%2,6	9,72
TSA	%84,9	0,00*	%46,5	%97,4	%2,6	17,67



Şekil 1. Biyokimyasal Belirteçlerin ROC Grafikleri-1



Şekil 2. Biyokimyasal Belirteçlerin ROC Grafikleri-2



Şekil 3. Tüm ROC Grafiklerinin Birleşik Gösterimi

V. TARTIŞMA

Araştırmaya dâhil edilen 43 kişilik hasta ve 38 kişilik kontrol grubunun kan örneklerinde AST, ALT, GGT, MCV, CDT, TSA düzeyleri belirlenerek karşılaştırılmıştır. Alkol bağımlılığında kullanılan klasik belirteçler ile birlikte rutinde kullanılmayan CDT ve TSA'nın tanı değerleri ve birbirleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır. Ayrıca alkol bağımlılığı grubunda biyokimyasal değerler ve klinik özellikler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

5.1. Sosyodemografik Özellikler

Araştırmamıza 18-65 yaş aralığındaki kişiler alınmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması $44,26 \pm 10,22$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $43,95 \pm 8,09$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Her iki polikliniğe başvuran hastaların erkek cinsiyette olması nedeniyle kontrol grubu da erkek gönüllülerden oluşturulmuştur. Bu durum, alkol bağımlılığının dünyanın her tarafında olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda erkeklere oranla daha az görülmesine bağlanmıştır (37). Araştırmamızda hasta ve kontrol grubunda kadın olmaması en önemli kısıtlılıklarımızdan birisidir.

5.2. Alkol Bağımlılığı Grubunun Klinik Özellikleri

Alkol bağımlılığı grubunun yaş ortalaması $44,26 \pm 10,42$; alkole başlama yaşı ortalaması $22,67 \pm 7,57$ bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda ülkemizde alkole başlama yaşının 14-20 arasında değiştiği, tedavi gören bağımlıların 31-45 yaşları arasında dağıldığı görülmektedir. Bizim araştırmamızda alkole başlama yaşı ortalaması diğer araştırmalara göre daha yüksek bulunmuştur, bu durumun araştırma grubundaki hastaların yaklaşık yarısının Tip I alkol bağımlılığı hastası olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hastaların yaş

ortalaması Türkiye’de yapılan bazı çalışmalar ile benzer bulunmuştur (116, 117).

Bir haftada alkol alınan gün sayısı ortalaması $6,81 \pm 0,54$ gün saptanmıştır. Bir günde içilen standart içki miktarı ortalaması $17,23 \pm 12,30$ adet ve son bir ayda bir defada en fazla içilen standart içki miktarı $23,77 \pm 17,02$ adet bulunmuştur. En son alkol içme tarihi ortalaması $4,49 \pm 2,43$ gün saptanmıştır. Günlük standart içki miktarı ortalaması Mirsal ve arkadaşlarının (2000) araştırması ile benzer bulunmuştur (117). Alkol bağımlılığı grubundaki hastaların ortalama $1,74 \pm 1,66$ defa alkolü bıraktıkları, bırakma girişimlerinin en uzun ortalama $7,65 \pm 9,75$ ay sürdüğü, en son ortalama $4,49 \pm 2,43$ gün önce alkol aldıkları saptanmıştır.

Alkol bağımlılığı grubu alkole başlama nedenleri açısından değerlendirildiğinde %4,7’si merak, %20,9’u özentisi, %53,5’i çevreden etkilenme, %16,3’ü stres nedeniyle, %4,7’si diğer nedenlerle alkol kullanmaya başladığı gözlenmiştir. Hastaların %49,8’inde genetik yatkınlık varken %51,2’sinde genetik yatkınlık saptanmamıştır. Genetik yatkınlık saptanan grubun %41,9’unda birinci dereceden akrabada alkol bağımlılığı olması ve hastaların %74,4’ünün çevreden etkilenme ve özentisi nedeniyle alkole başlamış olduklarını bildirmesi alkol bağımlılığının gelişmesinde sosyal öğrenmenin etkin olduğu akran grubu ve aileyi model almanın ve ayrıca genetik yüklülüğün önemine dikkat çekmektedir.

Alkol bağımlılığı grubu alkole bağlı yaşanan sorunlar açısından ele alındığında %11,6’sı sorun yaşamadığını, %34,9’unun aile sorunları yaşadığı, %4,7’sinin iş sorunları olduğu, %14’ünün trafikte sorun yaşadığı, %11,6’sının kavga-şiddet olayına karıştığı, %14’ünün yasal sorunlar yaşadığı, %9,3’ünün maddi sorunlar yaşadığı görülmüştür. Hastaların %88,4’ünün alkol kullanımına bağlı ciddi sorunlar yaşamaması alkol bağımlılığının sonuçlarına dikkat çekmektedir. Sorun yaşamadığını ifade eden hastaların hepsi Tip I alkol bağımlılığı grubundadır. Bu hastaların alkolü bırakma nedenleri incelendiğinde aile baskısı, ekonomik nedenler ve sağlıklarının bozulabileceği endişeleri şeklinde yanıt verdikleri görülmüştür. Hastaların sorun yaşamadıklarını ifade etmeleri; bağımlılığı olan hastaların inkâr, minimalizasyon gibi savunma mekanizmalarını sık kullanmalarına

bağlanmıştır (118).

CAGE puanları açısından değerlendirildiğinde “Artık içkiyi kesmeniz gerektiğini hiç düşündünüz mü?” şeklindeki 1. maddeye hastaların %100’ü evet şeklinde yanıt vermiştir. “İçki içmeniz nedeni ile yakınlarınız tarafından eleştiriye uğradınız mı?” şeklindeki 2. maddeye %90,7’si evet şeklinde yanıt vermiştir. “İçki içmeniz ile ilgili olarak hiç kendinizi suçlu veya kötü hissettiğiniz oldu mu?” şeklindeki 3. maddeye %90,7’si evet şeklinde yanıt vermiştir. “Sabah ayılmak, huzursuzluğunuzu yatıştırmak ya da akşamdan kalma halinizi düzeltmek için uyanınca ilk iş olarak içki içtiğiniz oldu mu?” şeklindeki 4. maddeye %67,4’ü evet şeklinde yanıt vermiştir. Toplam CAGE puanı değerlendirildiğinde ortalama puan $3,56 \pm 0,70$ saptanmıştır. CAGE testinde kesme puanı 2’dir, hastalarımızın hepsi de 2 ve üzerinde puan almıştır.

Araştırmaya alınan hastaların alkole başlama yaşı, genetik yatkınlığı, kişilik özellikleri göz önünde bulundurularak Cloninger’in sınıflandırmasına dayanarak Tip I ve Tip II şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Tip I grubuna 21 hasta (%48,8), Tip II grubuna 22 hasta (%51,2) dâhil edilmiştir. Daha sonra bu grupların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları birbirleri ile ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

5.3. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlılarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tip I alkol bağımlılarının alkole başlama yaşı ortalaması $26,95 \pm 8,46$ iken Tip II alkol bağımlılarının alkole başlama yaşı ortalaması $18,59 \pm 3,29$ olarak saptanmıştır. Bu iki grubun başlama yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,00$). Bunun nedeni alkol bağımlılarının tiplere ayrılma kriterleri arasında başlama yaşının da olmasıdır (21, 22).

Tip I alkol bağımlılarının günlük ortalama alkol miktarı $13,35 \pm 8,57$ adet iken Tip II alkol bağımlılarının 19,91 $\pm 14,05$ adet olarak bulunmuştur. İki grubun günlük alkol miktarı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmama ile beraber anlamlıya oldukça yakındır ($p = 0,07$).

Tip I alkol bağımlılarının CAGE toplam puanı ortalaması $3,33 \pm 0,79$ puan ve Tip II alkol bağımlılarının 3,77 $\pm 0,52$ puan bulunmuştur. Bu iki grubun

CAGE toplam puanları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p = 0,03$).

Tip I alkol bağımlılarının son bir ay içinde en fazla tüketilen alkol miktarı ortalaması $20,81 \pm 14,65$ adet, Tip II Alkol bağımlılarının ise $26,59 \pm 18,92$ adet saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,27$).

Tip I alkol bağımlılarının bir haftada içilen gün sayısı ortalaması $6,90 \pm 0,43$ gün iken Tip II Alkol bağımlılarınıninki $6,73 \pm 0,63$ gün saptanmıştır. Bu açıdan da bu iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,19$).

Tip I alkol bağımlılarının son alkol alma tarihi $4,57 \pm 2,39$ gün, Tip II alkol bağımlılarının son alkol alma tarihi $4,41 \pm 2,52$ gün olarak saptanmıştır. İki grup arasında bu özellik açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,43$).

Sonuç olarak bu iki grup arasında klinik özelliklerinden alkole başlama yaşı ve CAGE toplam puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken diğer özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

5.4. Alkol Bağımlıları ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Alkol bağımlılığı grubunda MCV düzeyleri ortalaması $97,96 \pm 6,07$ fL, kontrol grubunda $89,85 \pm 6,61$ fL olarak bulunmuştur ($p = 0,00$).

Alkol bağımlılığı grubunda AST düzeyleri ortalaması $60,30 \pm 66,01$ U/L, kontrol grubunda $24,00 \pm 8,94$ U/L olarak bulunmuştur ($p = 0,00$).

Alkol bağımlılığı grubunda ALT düzeyleri ortalaması $48,86 \pm 46,20$ U/L, kontrol grubunda $24,34 \pm 13,99$ U/L olarak bulunmuştur ($p = 0,00$).

Alkol bağımlılığı grubunda GGT düzeyleri ortalaması $112,88 \pm 156,35$ U/L, kontrol grubunda $23,63 \pm 12,76$ U/L olarak bulunmuştur ($p = 0,00$).

Alkol bağımlılığı grubunda CDT düzeyleri ortalaması $\%2,41 \pm 5,61$, kontrol grubunda $\%0,74 \pm 0,56$ olarak bulunmuştur ($p = 0,08$).

Alkol bağımlılığı grubunda TSA düzeyleri ortalaması $1,32 \pm 0,21$ mmol/L, kontrol grubunda $1,12 \pm 0,06$ mmol/L olarak bulunmuştur ($p = 0,00$).

Alkol bağımlıları ve kontrol grubu arasında AST, ALT, GGT, MCV ve TSA düzeylerinde daha önceki araştırmalara paralel biçimde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Diğer araştırmaların çoğundan farklı olarak bizim

araştırmamızda CDT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlıya yakın olmasına karşın fark gözlenmemiştir (111, 112, 114). Pönniö ve arkadaşlarının (1999) araştırmasında da CDT düzeylerinde bizimki gibi anlamlı fark bulunmamıştır (119). Alkol bağımlılığında bir belirteç olarak kullanılan ve FDA onayına sahip tek belirteç olan CDT'nin bizim çalışmamızda fark göstermemesinin ($p=0,081$) araştırma grubunun küçüklüğüne bağlı olabileceği düşünülmüştür.

5.5. Tip I ve Tip II Alkol Bağımlıları Arasında Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

MCV düzeyleri ortalaması Tip I grubunda $98,64 \pm 6,47$ fL, Tip II grubunda ise $97,32 \pm 5,74$ fL saptanmıştır ($p = 0,48$).

AST düzeyleri ortalaması Tip I grubunda $78,04 \pm 87,81$ U/L, Tip II grubunda ise $43,36 \pm 27,48$ U/L saptanmıştır ($p = 0,21$).

ALT düzeyleri ortalaması Tip I grubunda $57,09 \pm 59,34$ U/L, Tip II grubunda ise $41,00 \pm 27,98$ U/L saptanmıştır ($p = 0,25$).

GGT düzeyleri ortalaması Tip I grubunda $109,61 \pm 140,86$ U/L, Tip II grubunda ise $116,00 \pm 173,14$ U/L saptanmıştır ($p = 0,45$).

CDT düzeyleri ortalaması Tip I grubunda $\%3,36 \pm 7,61$, Tip II grubunda ise $\%1,50 \pm 2,47$ saptanmıştır ($p = 0,24$).

TSA düzeyleri ortalaması Tip I grubunda $1,35 \pm 0,24$ mmol/L, Tip II grubunda ise $1,29 \pm 0,19$ mmol/L saptanmıştır ($p = 0,67$).

Bu iki grup arasında biyokimyasal değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Cloninger'e (1981) göre tiplendirme ile ilgili bazı ayırt edici özellikler olması ile birlikte alkol kullanımını her iki tip için ortak bir özellik olduğundan biyokimyasal değerler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır diye ifade edebiliriz.

5.6. Kontrol Grubu, Tip I ve Tip II Alkol Bağımlıları Arasında Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tip I Alkol bağımlıları ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılmasında ALT, AST, GGT, MCV, CDT ve TSA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir.

Tip II alkol bağımlıları ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılmasında AST, GGT, MCV ve TSA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Tip I'den farklı olarak Tip II alkol bağımlılığında ALT ve CDT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu çalışmamızın çarpıcı ve beklenmeyen sonuçlarından birisidir, çünkü CDT alkol bağımlılığı için FDA onayı alan bir biyokimyasal belirteçtir. CDT'nin bağımlı ve kontrol grubunun karşılaştırmasında anlamlı düzeyde fark bulunmamasının Tip II alkol bağımlılığı grubunun değerlerinin düşük olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

5.7. Karaciğer Fonksiyon Testleri Bozuk Olan ve Normal Olanlar Arasında MCV, CDT ve TSA Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastalar karaciğer fonksiyonlarının normal olup olmamasına göre iki gruba bölündüğünde CDT, TSA ve MCV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Fakat MCV istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulunmuştur. MCV'nin anlamlıya yakın bulunmasının nedeni GGT ile korele bulunması ile ilişkili olabilir. Chrostek ve arkadaşlarının (2007) araştırmasında benzer biçimde iki grup oluşturulmuş ve TSA düzeyinde fark gözlenmemiştir (114). Bu bulgulardan karaciğer fonksiyon testleri ile özellikle CDT ve TSA'nın ilişkili olmadığı düşünülebilir.

5.8. Biyokimyasal Belirteçlerin İlişkisi

Biyokimyasal belirteçlerin birbiriyle ilişkisi değerlendirildiğinde AST, ALT ve GGT birbiri ile ilişkili bulunmuştur. GGT ek olarak MCV ile ilişkili bulunmuştur. MCV, GGT haricinde herhangi bir değerle ilişkili bulunmamıştır.

TSA ve CDT birbiri ile ilişkili bulunurken diğer belirteçlerle ilişki gözlenmemiştir. Bu bulgular karaciğer fonksiyonu normal olan ve olmayan gruplarda TSA ve CDT'nin farklı çıkmamasını ve MCV'nin anlamlıya yakın sonuç vermesini açıklamaktadır. Daha önce yapılan araştırmalarda CDT ve GGT arasında ilişki olmadığı yönündeki sonuçlarla araştırmamız benzerlik göstermiştir. Daha önceki araştırmalarda bu durum iki belirtecin muhtemelen farklı mekanizmalarla yükselmesine bağlanmıştır (95, 120). Araştırmamızda TSA; CDT dışındaki belirteçlerle ilişkili bulunmamıştır. Benzer biçimde

Sillanaukee ve arkadaşları (1999) TSA ile klasik belirteçler arasında anlamlı ilişki olmadığını, Romppanen ve arkadaşları (2002) TSA ile GGT ve AST arasında anlamlı ilişki olmadığını, İdiz ve arkadaşları TSA ve GGT arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmiştir (110, 111,121) . Karşit biçimde Chrostek ve arkadaşları (2007) ile Romppanen ve arkadaşları (2002) TSA ve CDT arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir (110,114). CDT ve TSA'nın ilişkili bulunmasının nedeninin transferinin yapısında siyalik asit içeren bir glikoprotein olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Araştırmamızda günlük alınan standart içki miktarı biyokimyasal belirteçlerden herhangi biri ile ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgu Chrostek ve arkadaşlarının (2006) araştırması ile benzerlik göstermektedir (112). Bizim araştırmamıza karşit olarak Bergström ve arkadaşları (2008) alınan alkol miktarı ile CDT, GGT ve AST arasında anlamlı pozitif ilişki bildirirken, İdiz ve arkadaşları (2004) TSA ve alınan alkol miktarı arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmiştir (122,121).

5.9. Biyokimyasal Belirteçlerin Tanısal Geçerlilikleri

Bütün belirteçler bir arada değerlendirildiğinde hepsinin özgüllüğü eşit ve yüksek bulunmuştur (%97,4). Özgüllük açısından daha önceki araştırmalarla karşılaştırıldığında genel olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (112, 114, 123).

Duyarlılık açısından incelendiğinde GGT'nin duyarlılığı %53,5, TSA'nın duyarlılığı %46,5, MCV'nin duyarlılığı %41,9, AST'nin duyarlılığı 37,2, ALT'nin duyarlılığı %30,2, CDT'nin duyarlılığı %26,5 bulunmuştur. Araştırmamızda tüm belirteçlerin duyarlılığı düşük bulunmuştur. Bu durum Pönniö ve arkadaşlarının (1999) araştırması ile benzerdir fakat özellikle CDT'nin düşüklüğü birçok araştırma ile çelişmektedir. TSA'nın duyarlılığı genel olarak diğer araştırmalarla benzer bulunmuştur (111, 112, 114).

Eğri altında kalan alan değerlendirildiğinde GGT'nin %86, TSA'nın %84,9, MCV'nin %83,1, AST'nin %80, ALT'nin %72,9, CDT'nin %61,3 olarak bulunmuştur. GGT ve TSA'nın eğri altında kalan alanları daha önce yapılan araştırmalara benzer bulunmuştur fakat diğerleri daha önceki araştırmalardan düşük bulunmuştur (111, 112).

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Araştırma grubu sosyodemografik ve klinik özellikler açısından incelendiğinde genel olarak literatürle uyumlu bulgular elde edilmiştir.

Bizim araştırmamızda diğer araştırmalardan farklı olarak alkol bağımlıları Tip I ve Tip II olarak iki gruba ayrılmıştır ve bu alt grupların klinik özellikleri ve kanda biyokimyasal belirteç düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Klinik özellikler açısından alkole başlama yaşı ve CAGE toplam puanlarında bu iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken diğer klinik özelliklerde fark saptanmamıştır. Alkole başlama yaşında fark saptanması, bu iki grubun ayrılmasındaki kriterler arasında başlama yaşının da olması nedeniyledir.

Alkol bağımlıları ve kontrol grubu arasında AST, ALT, GGT, MCV ve TSA düzeylerinde daha önceki araştırmalara paralel biçimde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Diğer araştırmalardan farklı olarak CDT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (111, 112, 114). Alkol bağımlılığında bir belirteç olarak kullanılan ve FDA onayına sahip tek belirteç olan CDT'nin bizim çalışmamızda fark göstermemesinin ($p=0,081$) araştırma grubunun küçüklüğüne bağlı olabileceği düşünülmüştür. İleride daha büyük örneklerle yapılabilecek çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Alkol bağımlılığı alt tiplerinin (Tip I ve Tip II) biyokimyasal değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Tip I alt grubunun tüm değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, fakat Tip II alt grubunda sadece AST, GGT, TSA ve MCV'de fark saptanmıştır. ALT ve CDT'de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Alkol bağımlılığı ve kontrol grubunun biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılmasında CDT'de anlamlı düzeyde fark bulunmamasının Tip II alkol bağımlılığı grubunun CDT değerlerinin düşük

olmasına bağılı olabileceği düşünölmüştür. Bu iki grup arasındaki farklılığın anlaşılmasında daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Hastalar karaciğer fonksiyonlarının normal olup olmamasına göre iki gruba bölündüğünde CDT, TSA ve MCV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Fakat MCV istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulunmuştur. Bu bulgulardan karaciğer fonksiyon testleri ile özellikle CDT ve TSA'nın ilişkili olmadığı düşünölebilir.

Biyokimyasal belirteçlerin birbiriyle ilişkisi değerlendirildiğinde AST, ALT ve GGT birbiri ile ilişkili bulunmuştur. GGT ek olarak MCV ile ilişkili bulunmuştur. MCV, GGT haricinde herhangi bir değerle ilişkili bulunmamıştır. TSA ve CDT birbiri ile ilişkili bulunurken diğer belirteçlerle ilişki gözlenmemiştir. Bu durum karaciğer fonksiyonu normal olan ve olmayan gruplarda TSA ve CDT'nin farklı çıkmamasını ve MCV'nin anlamlıya yakın sonuç vermesini açıklamaktadır.

Biyokimyasal belirteçlerin tanısal geçerlilikleri ROC analizi ile değerlendirildiğinde hepsinin özgülüğü eşit ve yüksek bulunmuştur (%97,4).

Araştırmamızda tüm belirteçlerin duyarlılığı düşük bulunmuştur. Bu durum Pönniö ve arkadaşlarının (1999) araştırması ile benzerdir fakat özellikle CDT'nin düşüküğü birçok araştırma ile çelişmektedir. TSA'nın duyarlılığı genel olarak diğer araştırmalarla benzer bulunmuştur (111, 112, 114).

Eğri altında kalan alan değerlendirildiğinde GGT'nin %86, TSA'nın %84,9, MCV'nin %83,1, AST'nin %80, ALT'nin %72,9, CDT'nin %61,3 olarak bulunmuştur. GGT ve TSA'nın eğri altında kalan alanları daha önce yapılan araştırmalara benzer bulunmuştur fakat diğerleri daha önceki araştırmalardan düşük bulunmuştur (111, 112).

Araştırmamızın kısıtlılıkları arasında örneklemin küçüklüğü, kadın hasta olmaması ve izlem esnasında (alkölü bırakma ve tekrar başlama durumlarında) kan değerlerinin tekrar ölçölüp karşılaştırma yapılamaması gibi maddeler sayılabilir. Araştırmamızın üstünlükleri arasında ise daha önce bağımlılık alt tiplerinde biyokimyasal belirteç düzeylerinin araştırılmamış olması, TSA ve CDT'yi bir arada araştıran az sayıda araştırma olması sayılabilir.

Araştırmamız sonucunda biyokimyasal belirteçlerin duyarlılıkları düşük bulunmuştur. Buna dayanarak alkol bağımlılığını taramak amacıyla tek başına biyokimyasal belirteçlerin kullanılmasının yetersiz olacağı düşünölmüştür. Öncelikle CAGE, MATT, AUDIT gibi psikometrik testlerin uygulanması ve buna rağmen kararsız kalınan durumlarda biyokimyasal belirteçlere başvurulmasının daha uygun olacağına karar verilmiştir.

Sonuç olarak alkol bağımlılığında duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, ulaşılabilir, maliyeti düşük, yalancı pozitifliği ve negatifliği düşük bir biyokimyasal belirteç bulabilmek amacıyla daha fazla çalışmaya gerek vardır.

VII. ÖZET

ALKOL BAĞIMLILIĞINDA BİR BELİRTEÇ OLARAK SİYALİK ASİT

Amaç: Aşırı alkol kullanımını gösteren “biyokimyasal belirteçler” alkol bağımlılığının yaygınlığının taranması, tedavisi ve alkol kullanımına bağlı diğer medikal hastalıkların saptanmasında önemli bir yere sahiptirler. Çalışmamızda literatürde alkol bağımlılığı tanısı konmuş olan hastalarda potansiyel bir belirteç olarak bahsedilen serum TSA düzeylerinin kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Alkol bağımlılığı tanılı 43 hasta ve 38 kişilik kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik bilgileri alınmış, CAGE testi uygulanmış ve kan örneklerinde AST, ALT, GGT, MCV, CDT ve TSA düzeyleri ölçülüp tanısal geçerlilikleri incelenmiştir. Ayrıca alkol bağımlılığı tipinin belirteçlerle ilişkisi incelenmiştir. Biyokimyasal belirteçlerin tanısal geçerliliğinin araştırılması için ROC istatistiksel analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Alkol bağımlılığı ve kontrol grubu karşılaştırıldığında AST, ALT, GGT, MCV ve TSA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. CDT’de ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Tip I ve Tip II alt grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Tip I alt grubunun tüm değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, fakat Tip II alt grubunda sadece AST, GGT, TSA ve MCV’de fark saptanmıştır. ALT ve CDT’de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. TSA düzeyleri CDT ile ilişkili bulunurken diğer belirteçlerle ilişkisiz bulunmuştur. Belirteçlerden GGT’nin duyarlılığı (%53,5) en yüksek, TSA’nın duyarlılığı (%46,5) ikinci sırada bulunmuştur. Tüm belirteçlerin özgüllüğü (%97,4) eşit bulunmuştur.

Sonuç: Araştırmamızda TSA’nın alkol bağımlılığı alt tiplerinde farklılık göstermediği, karaciğer fonksiyon testlerinden bağımsız olarak yükselirken CDT ile ilişkili olduğu, alkol bağımlılarında GGT’den sonra ikinci sırada duyarlı olduğu gösterilmiştir. Araştırmamız TSA düzeylerinin alkol bağımlılığında bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve CDT’den daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: alkol, siyalik asit, belirteç

VIII. ABSTRACT

SIALIC ACID AS A MARKER OF ALCOHOL DEPENDENCY

Aim: The biochemical markers that show excessive alcohol use have important role in treatment, screening prevalence and determining other medical disorders related to alcohol. In this study the serum TSA levels of patients with alcohol dependency which mentioned as a potential marker in literature is aimed to compare with controls.

Methods: The sociodemographic and clinic information of patients (n=43) and control group (n=38) are registered, the CAGE test was applied and the diagnostical validity of AST, ALT, GGT, MCV, CDT and TSA levels in blood samples are observed. Also the relation between the type of alcohol dependency and the markers was investigated. For examining the diagnostical validity of markers, ROC statistical analysis method was used.

Results: When these two groups (alcohol dependence and control group) were compared, the AST, ALT, GGT, MCV and TSA levels are found to be significantly different. But there is no statistically significant difference in CDT levels. When the Type I and Type II subgroups are compared with control group all the values of Type I subgroup is observed to be higher. In Type II subgroup ALT and CDT are found to be not different. The levels of TSA found to be correlated with CDT levels but not correlated with other markers. The sensitivity of GGT was measured as highest (%53,5) and the sensitivity of TSA was measured as second highest. The specificity of all markers were detected as equal (%97,4).

Conclusion: In our study, the TSA levels in alcoholics found to be higher than control group. The TSA levels aren't found to be different in subgroups of alcohol dependency. TSA levels are not correlated with AST, ALT, GGT and MCV but correlated with CDT. TSA is shown that it has the second highest sensitivity in measuring alcohol dependency following GGT. In this study it is determined that TSA can be useful as a marker in alcohol dependency and it is more sensitive than CDT.

Key Words: alcohol, sialic acid, marker

IX. EKLER

Ek 1

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER

Adı Soyadı : Tarih :
Doğum Yeri-Yılı : Sıra No :
Adres : Telefon :

Cinsiyet: (1) Erkek (2) Kadın **Medeni durum:** (1) Hiç evlenmemiş

(2) Evli

Eğitim: (1) Okur-yazar değil

(3) Eşi ölmüş

(2) Okur-yazar

(4) Boşanmış/Ayrı yaşıyor

(3) İlköğretim

(4) Lise

Aile tipi: (1) Çekirdek

(5) Yüksekokul

(2) Geniş

(3) Diğer

Meslek: (1) Ev Kadını

Sosyoekonomikkültürel düzey: (1) Üst

(2) Memur/Asker

(2) Orta

(3) İşçi

(3) Alt

(4) Emekli

Sosyal güvence: (1) Yok

(5) İşsiz

(2) SSK

(6) Serbest

(3) Emekli Sandığı

(7) Çiftçi

(4) Bağ-kur

(8) Öğrenci

(5) Yeşil kart

(9) Diğer

(6) Özel

Yetiştığı yer: (1) Köy/Kasaba
(2) İlçe merkezi
(3) İl merkezi
(4) Yurt dışı

Yaşadığı yer: (1) Köy/Kasaba
(2) İlçe merkezi
(3) İl merkezi
(4) Yurt dışı

Tıbbi öykü:

Özgeçmiş : (1) Yok (2) Var.....
Soygeçmiş : (1) Yok (2) Var.....

Psikiyatrik Öykü:

Özgeçmiş : (1) Yok (2) Var.....
Soygeçmiş : (1) Yok (2) Var.....

Kullanılan maddeler:

Kullanılan ilaçlar :

ALKOL KULLANIMI İLE İLGİLİ KLİNİK BİLGİLER

Alkole başlama yaşı:

Alkole başlama nedeni:

(1) Merak (3) Özenti (5) Stres
(2) Ergenlik sorunları (4) Çevreden etkilenme (6) Diğer

Zamana göre alkol içme miktarındaki değişiklikler:

(1) Değişmedi (2) Azaldı (3) Arttı

Haftada kaç gün alkol kullanıyorsunuz?:

Ne kadar içiyorsunuz?:

Geçen ay içinde bir seferde en fazla ne kadar içtiniz?:

En son ne zaman içtiniz?:

Kullanılan alkol miktarına göre risk düzeyleri

Risk	Erkek	Kadın
Düşük	Günde 4 standart içkiye kadar	Günde 2 standart içkiye kadar
Orta (zararlı)	Günde 4 standart içkiden fazla	Günde 2 standart içkiden fazla
Yüksek (tehlikeli)	Günde 6 standart içkiden fazla	Günde 4 standart içkiden fazla

Tablodaki değerler, haftada 5 kez kullanım içindir

(Bir standart içki= Bir tek rakı, viski, cin, vb=Bir kadeh şarap=Bir küçük kutu bira)

Alkol kullanımına bağlı bir sorunuz oldu mu?:**Önceden alkolü bırakmayı düşündünüz mü?**

- (1) Hayır (2) Evet

Önceden alkolü bırakma denemesi var mı, varsa sayısı, en uzun süre

- (1) Hayır (2) Evet, kez, kadar

Alkolü bırakma isteğinin nedenleri

- (1) Aile baskısı (6) Ruhsal sorun
(2) Ekonomik nedenler (7) Yasal uygulamalar
(3) Tıbbi sağlık sorunu (8) Ailede alkole bağlı hastalık öyküsü
(4) Toplum-işyeri baskısı (9) Diğer.....
(5) Kokusundan iğrenme

Bırakma denendiğinde karşılaşılan güçlük

- (1) Çarpıntı (6)Düşünceleri yoğunlaştıramama (11) Aşırı alkol
içme isteği
(2) Uykusuzluk (7) Huzursuzluk (12) Nöbet
(3) Sinirlilik (8) Halüsinasyonlar (13) Diğer.....
(4) Bulantı-kusma (9) Dengesizlik
(5) Gerginlik hissi (10) Ellerde titreme

Bırakmak için daha önceden uzman desteği alındı mı? Evet ise yöntem ne idi?

- (1) Hayır (2) Evet

Alkol alma isteğini pekiştiren nedenler

- (1) Sigara içme (3) Bazı yiyecekler (5) Diğer
- (2) Eğlence amaçlı (4) Olumsuz olaylar, stres etmenleri

Ailede düzenli alkol alan var mı?

- (1) Hayır (2) Evet

Alkol kullanımı ile ilgili genetik yatkınlık var mı?

- (1) Hayır (2) Evet

Ek 2

CAGE

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyet:

Tarih:

Aşağıda size alkol kullanımı ile ilgili dört soru yöneltilmiştir. Sorulardan size uygun olanlar için evet (E), uygun olmayanlar için ise hayır (H) cevabını seçiniz.

1. Artık içkiyi Kesmeniz gerektiğini hiç düşündünüz mü?

a) Evet b) Hayır

2. İçki içmeniz nedeni ile yakınlarınız tarafından Eleştiriye uğradınız mı?

a) Evet b) Hayır

3. İçki içmeniz ile ilgili olarak hiç kendinizi Suçlu veya kötü hissettiğiniz oldu mu?

a) Evet b) Hayır

4. Sabah ayılmak, huzursuzluğunuzu yatıştırmak ya da akşamdan kalma halinizi düzeltmek için uyanınca İlk iş olarak içki içtiğiniz oldu mu?

a) Evet b) Hayır

Ek 3

SİSTEMİK HASTALIK SORGULAMA FORMU

Ad:

Tarih:

Soyad:

1. Diyabetes Mellitus

- | | |
|---------------------|---------------------------------|
| a) Poliüri | e) Halsizlik |
| b) Polidipsi | f) Bulanık görme |
| c) Polifaji | g) Sık tekrarlayan vulvovajinit |
| d) Hızlı kilo kaybı | h) Kan şekeri yüksekliği |

Düşündürülen bulgu **Var** **Yok**

2. Bağ Dokusu Hastalıkları

- | | |
|---------------------------------------|--|
| a) Artralji | n) Yutma güçlüğü |
| b) Simetrik artrit | o) Ses kısılması |
| c) Sabah sertliği (bir saatten uzun) | ö) Epistaksis |
| d) Eklemelerde şekil bozukluğu | p) Diş çürüklerinde artma |
| e) Subkutan nodüller | r) Sağırlık |
| f) Göz bulguları (üveit, retinit,..) | s) Raynoud fenomeni |
| g) Akciğer fibrozisi, plörit | ş) Deri gerginliği, kalınlaşma |
| h) Malar, diskoid rash | t) Kabızlık |
| i) Oral ve genital ülserler | u) Gastrik reflü |
| j) Serozit | ü) Cilt ve cilt altı nodülleri |
| k) Fotosensitivite | v) Ateş |
| l) Süregen proteinüri | y) Karın ağrısı |
| m) Gözlerde kuruma, yanma batma hissi | z) Omurga ağrıları, postür değişikliği |

Düşündürülen bulgu **Var** **Yok**

3. Enfeksiyon Hastalıkları

- | | |
|--|---|
| a) Ateş (dalgalı, geceleri artan, sürekli) | ı) Üretral akıntı |
| b) Boğaz ağrısı, yanma | i) Boyunda LAP |
| c) Dizüri
sellülit | j) Ciltte döküntü, follikülit, abse, |
| d) İshal(kanlı, müküslü) | k) Herpes lezyonları |
| e) Öksürük | l) Çocukluk çağı hastalıkları ve aşılar |
| f) Balgam (pürülan) | m) Yakın zamanda hastaneye yatış |
| g) Geçirilmiş tbc | n) Vücutta HPV lezyonları |
| h) Tbc aile öyküsü
transfüzyonu) | o) HIV (şüpheli ilişki, kan |

Düşündürülen bulgu **Var** **Yok**

4. Nörolojik-İmmun Kökenli Hastalıklar

- | | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| a) Güçsüzlük, çabuk yorulma | g) Ataksi |
| b) Pitoz | h) Parestezi |
| c) Diplopi | ı) Vertigo |
| d) Yutma, çiğneme, konuşma güçlüğü | i) Çabuk yorulma |
| e) Tek taraflı görme bozukluğu | j) Tremor |
| f) Nistagmus | k) Dizartri, kesik kesik konuşma |

Düşündürülen bulgu **Var** **Yok**

5. Lenfoproliferatif Hastalıklar, Hematolojik Hastalıklar ve Maligniteler

- | | |
|--|----------------------------|
| a) Geceleri yükselen ateş | g) Kanamanın uzaması |
| b) Son 6 ayda kilonun %10'undan fazla kayıp
purpura | h) Vücutta peteşi, ekimoz, |
| c) Epistaksis | i) Dispeptik yakınmalar |
| d) Kansızlık, solukluk | j) Pareteziler |
| e) KC-dalاک büyümesi | k) Çarpıntı, efor dispnesi |
| f) Dişeti kanaması
enfeksiyonu | l) Tekrarlayan mantar |

Düşündüren bulgu **Var** **Yok**

6. Karyiyovasküler Sistem Hastalıkları

- | | |
|-----------------------|-----------------------------------|
| a) Kapak hastalıkları | f) Ortopne |
| b) Prostetik kapak | g) Miyokard Enfarktüsü öyküsü |
| c) Hipertansiyon | h) Koroner Arter Hastalığı Öyküsü |
| d) Efor dispnesi | ı) Hiperlipidemi |

Düşündüren bulgu **Var** **Yok**

7. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kronik Glomerülonefrit

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| a) Oligüri | ı) İnatçı hıçkırıklar |
| b) Halsizlik | i) Solukluk |
| c) Yorgunluk | j) Ödem |
| d) Hipertansiyon | k) Kaşıntı |
| e) Baş ağrısı | l) Soluk sarı cilt rengi |
| f) İştahsızlık, bulantı, kusma | m) Üremi |
| g) Uykusuzluk | n) Hematüri |
| h) Ağızda kötü tad | o) Kas krampları |

Düşündüren bulgu **Var** **Yok**

X. KAYNAKLAR

1. Schuchit MA. Substance Related Disorders. In: Sadock VA, Sadock BJ, eds. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th ed. Türkçe Baskı. vol.2 New York: Lippincott Williams&Wilkins, 2007: 1168-1188.
2. Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, et al. Brief physician advice for problem alcohol drinkers: a randomized controlled trial in community-based primary care practices. JAMA 1997; 277: 1039-1045.
3. Cherpitel CJ, Soghikian K, Hurley LB. Alcohol-related health services use and identification of patients in the emergency department. Ann Emerg Med. 1996; 28: 418-423.
4. Dawson NV, Dadheech G, Speroff T, et al. The effect of patient gender on the prevalence and recognition of alcoholism on a general medical service. J Gen Intern Med. 1992; 7: 38-45.
5. Gül S, Akvardar Y, Taş G, ve ark. Alkol Kullanım Bozukluklarında Tarama Testleri ve Laboratuvar Belirteçlerinin Tanısal Etkinliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2005; 16(1): 3-12.
6. Mırsal H, Kalyoncu Ö.A, Pektaş Ö: Alkol kullanımının biyokimyasal belirleyicileri ve klinik uygulamaları. Bağımlılık Dergisi 2002; 3(3): 165-172.
7. Coşkunol H, Çelikkol A. Alkol Kullanım Bozuklukları ve Tedavisi. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları Kitap 1(içinde). İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1996.
8. Öncü F, Ögel K, Çakmak D. Alkol Kültürü-1: Tarihsel Süreç ve Meyhane Kültürü. Bağımlılık Dergisi. 2001; 2(3): 133-138.
9. Yapıcı A, Alkol Bağımlılığında depresyon ve anksiyetenin yeti yitimi ve yaşam kalitesine etkisi [Tez]. İstanbul: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2006.
10. Ceylan E, Türkcan A. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 2. Cilt. 1. Kitap. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul; 2003:1-50.

11. McCrady S, Epstein E. Addictions, A Comprehensive Guidebook. New York: Oxford University Press; 1999.
12. Ünal M, Özpoyraz N. Alkol Kullanımı ile ilişkili bozukluklar. Güleç C, Köroğlu E, eds. Psikiyatri Temel Kitabı(içinde), 1. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998: 265-298.
13. Frezza M, DiPadova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *New Engl J Med* 1990; 322: 95–99.
14. Uluğ B. Alkol Kullanımı İle İlişkili Bozukluklar. Köroğlu E, Güleç C, eds. Psikiyatri Temel Kitabı (içinde), 2. baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007:161-172.
15. Leshner AI. Addiction is a Brain Disease and it Matters. *Science*. 1997; 278: 45-47.
16. Bankole J, Ruiz P, Galanter M, eds. Handbook of Clinical Alcoholism Treatment. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
17. Arıkan Z. Alkol Kullanımına Bağlı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar. Işık E. ed. Güncel Klinik Psikiyatri (içinde), 2. baskı. Ankara: Golden Print Matbaası, 2008:317-333.
18. Babor TF. The classification of alcoholics typology theories from the 19th century the present. *Alcohol Health and Research World* 1996; 20(1): 6-14.
19. Morey LC, Skinner HA. Empirically derived classifications of alcohol related problems. In: Galanter M, ed. Recent Developments in Alcoholism. New York: Plenum Press, 1986: 145-168.
20. Zucker RA. The four alcoholisms: A developmental account of the etiologic process. In: Rivers PC, ed. Alcohol and Addictive Behaviors. Lincoln: University of Nebraska Press, 1987: 27-83.
21. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38(8): 861-868.
22. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987; 236: 410-416.
23. Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M . Type I and Type II Alcoholism: an update. *Alcohol Health Res World* 1996; 20: 18-23.

24. Babor TF, Hofmann M, Del Boca F, et al. Types of Alcoholics, I: Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Archives of General Psychiatry* 1992; 49: 599-608.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2nd edition (DSM-II)*. Washington DC; 1968.
26. World Health Organization. *Mental Disorders: Glossary and Guide to Their Classification in Accordance with the 9th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-9)*. Geneva; 1979.
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd edition (DSM-III)*. Washington DC; 1980.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd edition revised (DSM-III-R)*. Washington DC; 1987.
29. World Health Organization. *10th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10)*. Geneva; 1992.
30. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. Washington DC; 1994.
31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revised 4-th ed. (DSM-IV TR)* Washington DC, 2000.
32. Rehm J, Room R, van den Brink W, et al. Alcohol use disorders in EU countries and Norway: an overview of the epidemiology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(4): 377-88.
33. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264(19): 2511-2518.
34. Anthony J, Yu Chen C. Epidemiology of Drug Dependence. In: Galender M, Kleber HD, eds. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. Washington DC: American Psychiatric Association, 2004: 55-72.
35. Grant BF, Peterson LA, Dawson DS, et al. Source and Accuracy Statement of National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Rockville, 1994.
36. Yüksel N, Dereboy Ç, Çifter İ. Üniversite Öğrencileri Arasında Madde Kullanımı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1994; 5: 283-286.

37. Arıkan Z, Coşar B, Işık A, ve ark. Yarı kentsel bir bölgede alkolizm prevalansı. *Kriz Dergisi* 1996; 4(2): 93-100.
38. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, ve ark. Türkiye ruh sağlığı profili raporu, TC Sağlık Bakanlığı Sağlık projesi genel koordinatörlüğü. Ankara; 1998.
39. Ögel K, Tamar D, Özmen E. İstanbul Örneğinde Alkol Kullanım Yaygınlığı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 2003; 11: 123-127.
40. World Health Organization. WHO Global Status Report on Alcohol Country Profiles: Turkey. Geneva: WHO; 2004.
41. Hesselbrock MN. Genetic determinants of alcoholic subtypes. In: Begleiter H, Kissin B, eds. *The genetics of alcoholism*. New York: Oxford University Press, 1995: 40-69.
42. Heath AC, Bucholz KK, Madden PA, et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychol Med* 1997; 27: 1381-1396.
43. Lin SW, Anthenelli RM. Genetics factors in the risk for substance use disorders. In: Lowinson JH, Ruiz P, Milmann RB, Langrod JG, eds. *Substance Abuse. A Comprehensive Textbook*, 4-th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins, 2005: 33-48.
44. Enoch MA, Goldman D. The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Curr Psychiatry Rep* 2001; 3: 144–151.
45. Lu RB, Lee JF, Ko HC, et al. Dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with alcoholism with conduct disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 177-184.
46. Noble EP, Zhang X, Richie TL, et al. Haplotypes at the DRD2 locus and severe alcoholism. *Am J Med Genet* 2000; 96: 622-631.
47. Alexopoulos GS, Lieberman KW, Frances RJ. Platelet MAO activity in alcoholic patients and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1501-1504.
48. von Knorring AL, Hallman J, von Knorring L, et al. Platelet monoamine oxidase activity in type 1 and type 2 alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1991; 26: 409-416.

49. Devor EJ, Cloninger CR, Hoffman PL, et al. Association of monoamine oxidase (MAO) activity with alcoholism and alcoholic subtypes. *Am J Med Genet* 1993; 48: 209-213.
50. Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, et al. Atryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 593-602.
51. Sander T, Harms H, Lesch KP, et al. Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1356-1359.
52. Sun HF, Chang YT, Fann CS, et al. Association study of novel human serotonin 5-HT(1B) polymorphisms with alcohol dependence in Taiwanese Han. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 896-901.
53. Schuckit MA. Biological markers in alcoholism. *Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiatry* 1986; 10: 191-199.
54. Agarwal DP. Molecular genetic aspects of alcohol metabolism and alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 79-84.
55. Brust JCM. Neurobiological aspects of substance abuse. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Butterworth Heinemann, 2004: 19-42.
56. Comings De, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325-341.
57. Tabakoff B, Hoffman PL. Neurobiology of Alcohol. In: Galanter M, Kleber HD eds. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. Washington DC: American Psychiatric Press Inc, 2004: 3-16.
58. Wand GS, Mangold D, Ali M et al. Adrenocortical responses and family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1185-1190.
59. Waltman C, McCaul ME, Wand GS. Adrenocorticotropin responses following administration of ethanol and ovine corticotropin-releasing hormone in the sons of alcoholics and control subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 826-830.
60. Uzbay IT, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25: 43-52.
61. Uzbay IT, Erden BF, Tapanyigit EE, ve ark. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. *Life Sci* 1997; 61:

2197-2209.

62. Lallemand F, De Witte P. L-NNA decreases cortical vascularization, alcohol preference and withdrawal in alcoholic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58: 753-761.
63. Rotgers, F. Behavioral theory of substance abuse treatment: Bringing science to bear on practice. In: Rotgers F, Keller DS, Morgenstern J, eds. *Treating substance abuse: theory and technique*. New York: Guilford Press, 1996.
64. Robins LN, Bates WM, O'Neal P. Adult drinking patterns of former problem children. In: Pittman DJ, Synder CR, eds. *Society, Culture, and Drinking Patterns*. New York: John Wiley&Sons, 1982.
65. Evren EC. Alkol/Madde Kullanım Bozukluğunda Kişilik Bozukluğu Ek Tanısı: Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 7: 111-119.
66. Ogborne AC. Theories of Addiction and Implications for Counselling. In: Harrison S, Carver V, eds. *Alcohol & drug problems: A Practical Guide for Counsellors*. 2nd ed. Toronto: 1997.
67. Kalyoncu ÖA, Mırsal H. Alkol Bağımlılığında Bireysel Psikoterapi. *Bağımlılık Dergisi*. 2002; 3(2):108-117.
68. Khantzian EJ. The Self-Medication of Substance Misuse Disorders: A Reconstruction and Recent Applications. *Harvard Rev Psychiatry* 1977; 4: 231-244.
69. Thomas HD, Herzog TA, Irvin JE, et al. Cognitive and Social Learning Models of Drug Dependence: Implications for the Assesment of Tobacco Dependence in Adolescents. *Addiction*, 2004; 99: 51-77.
70. Beck AT, Wright FD, Newman CF, Liese BS, *Cognitive Therapy of Substance Abuse*, The Guilford Press, New York, 1993.
71. Uluğ B. Psikoaktif madde kullanımına bağlı ruhsal bozukluklar. Öztürk O, Uluşahin A, eds. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*(içinde). Ankara; 2008. sf. 703.
72. Mayfield DG, McLeod G, Hall P. The CAGE Questionnaire: Validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry*. 1974; 131: 1121-1123,
73. Dufour MC, Fe Caces M. Epidemiology of the medical consequences of alcohol. *Alcohol Res Health* 1993; 17: 265-271.

74. Bjerre B, Borg S, Helander A, et al. CDT a valuable marker of overconsumption of alcohol. Guidelines for its use in connection with automobile driver examination. *Lakartidningen* 2001; 14: 677-683.
75. Rosman AS, Lieber CS. Biochemical markers of alcohol consumption. *Alcohol Health & Research World* 1990; 14: 208-218.
76. Salmela KS, Laitinen K, Nystrom M, et al. Carbohydrate-deficient transferrin during 3 weeks heavy alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1994; 18: 228-230.
77. Salaspuro M. Conventional and coming laboratory markers of alcoholism and heavy drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1986; 10 (Supl 6): 5-12.
78. Litten RZ, Allen JP, Fertig JB. g-Glutamyltranspeptidase and carbohydrate-deficient transferrin : alternative measures of excessive alcohol consumption. *Clinical and Experimental Research* 1995; 19: 1541-1546.
79. Conigrave KM, Saunders JB, Whitfield JB. Diagnostic tests for alcohol consumption. *Alcohol & Alcoholism* 1995; 30: 13-26.
80. Salaspuro M. Biological state markers of alcohol abuse. *Alcohol Health & Research World* 1994; 18: 131-139.
81. Whitfield JB. Gamma glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 263-355.
82. Chick J, Kreitman N, Plant M. Mean cell volume and gamma-glutamyl-transpeptidase as markers of drinking in working men. *Lancet* 1981; 1: 1249-1251.
83. Sharpe PC, McBride R, Archbold GPR, Biochemical markers of alcohol abuse. *QJM* 1996; 89: 137-144.
84. Martin A, Javors & Bankole A. Johnson, Current status of carbohydrate deficient transferrin, total serum sialic acid, sialic acid index of apolipoprotein J and serum β -hexosaminidase as markers for alcohol consumption. *Addiction* 2003; 98(2): 45-50.
85. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin. Chem.* 1991; 37: 2029-2037.

86. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001; 47: 13-27.
87. Xin Y, Lasker JM, Lieber CS. Serum carbohydrate-deficient transferrin: mechanism of increase after chronic alcohol intake. *Hepatology* 1995; 22: 1462-8.
88. Gomez A, Conde A, Aguiar JA, et al. Diagnostic usefulness of carbohydrate-deficient transferin for detecting alcohol-related problems in hospitalized patients. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 267-70.
89. Mikkelsen IM, Kanitz RD, Nilssen O, et al. Carbohydrate-deficient transferrin: marker of actual alcohol consumption or chronic alcohol misuse? *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 646-50.
90. Anton RF, Lieber C, Tabakoff B. Carbohydrate-deficient transferrin and g-glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1215-122.
91. Lesch OM, Walter H, Freitag H, et al. Carbohydratedeficient transferrin as a screening marker for drinking in a general hospital population. *Alcohol Alcohol* 1996; 31: 249-56.
92. Mundle G, Munkes J, Ackermann K, et al. Sex differences of carbohydrate-deficient transferin g-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in alcohol dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1400-05.
93. Reynaud M, Schellenberg F, Loisequx-Meunier MN, et al. Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferin (CDT), g-glutamyltransferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1414-19.
94. Anton RF, Dominick C, Bigelow M, et al. Comparison of Bio-Rad %CDT TIA and CDText as laboratory markers of heavy alcohol use and their relationships with gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem* 2001; 47: 1769-75.
95. Conigrave KM, Degenhardt JL, Whitfield JB, et al. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 332-39.

96. Meerkerk GJ, Njoo KH, Bongers IMB, et al. The specificity of the CDT assay in general practice: the influence of common chronic diseases and medication on the serum CDT concentration. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 908-13.
97. Mahuran D, Novak A, Lowden JA. The lysosomal hexosaminidase isoenzymes. *Isozymes Curr Top Biol Med Res* 1985; 12: 229-288.
98. Hultberg B, Isaksson A, Berglund M, et al. Serum b-hexosaminidase isoenzyme: a sensitive marker for alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 549-552.
99. Stowell L, Stowell A, Garrett N, et al. Comparison of serum b-hexosaminidase isoenzyme B activity with serum carbohydrate-deficient transferrin and other markers of alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 1997; 32: 703-714.
100. Karkkainen P, Poikolainen K, Salaspuro M. Serum b-hexosaminidase as a marker of heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 187-190.
101. Varki A. Diversity in the sialic acids. *Glycobiology*. 1992; 2: 25-40.
102. Reuter G, Gabius HJ. Sialic acids structure-analysis-metabolism-occurrence-recognition. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1996; 377: 325-42.
103. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, et al. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci* 1981; 27: 91-102.
104. Petren S, Vesterberg O. The N-acetylneuraminic acid content of five forms of human transferrin. *Biochim Biophys Acta*. 1989; 994: 161-5.
105. Schauer R, Kelm S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A, editor. *Biology of the sialic acids*. New York: Plenum; 1995.
106. Sillanauke P, Pönniö M, Jääskeläinen P. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *European Journal of Clinical Investigation*, 1999; 29: 413-425.
107. Flahaut C, Michalski JC, Danel T, et al. The effects of ethanol on the glycosylation of human transferrin. *Glycobiology* 2003; 13: 191-198.
108. Tsutsumi M, Wang JS, Takada A. Microheterogeneity of serum glycoproteins in alcoholics: is desialo-transferrin the marker of chronic

alcohol drinking or alcoholic liver injury? *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 392–397.

109. Wang JS, Tsutsumi M, Takada A. Microheterogeneity of serum glycoproteins in alcoholic liver disease. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1992; 89: 1407–1414.

110. Romppanen J, Punnonen K, Anttila P, et al. Serum sialic acid as a marker of alcohol consumption: effect of liver disease and heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1234–1238.

111. Sillanaukee P, Pönnio M, Seppä K. Sialic Acid: New Potential Marker of Alcohol Abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1039–1043.

112. Chrostek L, Cylwik B, Szmitkowski B, et al. The diagnostic accuracy of carbohydrate-deficient transferrin, sialic acid and commonly used markers of alcohol abuse during abstinence. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 167–171.

113. Pönnio M, Sillanaukee P, Franck J. Serum sialic acid are increased during relapse to alcohol drinking: a pilot study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1365–1367.

114. Chrostek L, Cylwik B, Korcz W, et al. Serum Free Sialic Acid as a Marker of Alcohol Abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(6): 996-1001.

115. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, ve ark. DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.

116. İlhan İ, Demirbaş H, Doğan YB Remisyonda olan alkol bağımlılarının sosyodemografik özellikleri ve bağımlılık süreci üzerine tanımlayıcı bir çalışma. *Bağımlılık Dergisi*. 2002; 3(3): 155-159.

117. Mırsal H, Kalyoncu ÖA, Pektaş Ö, et al. Alkol bağımlılığında klinik özellikler ve sosyodemografik değişkenler. *Bağımlılık Dergisi*. 2000; 1: 81-88.

118. Kaptanoğlu C, Yenilmez Ç, Seber G ve ark. Alkol Bağımlılarında Ruhsal Belirtiler Evlilik Sorunları ve Aile Tutumları. *Düşünen Adam Dergisi* 1997; 10(1): 57-60.

119. Pönnio M, Alho H, Heinälä P, et al. Serum and Saliva Levels of Sialic Acid Are Elevated in Alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(6): 1060-1064.

120. Schwan R, Albuissou E, Malet L, et al. The use of biological laboratory markers in the diagnosis of alcohol misuse: an evidence-based approach. *Drug and Alcohol Dependence*. 2004; 74: 273-279.
121. İdiz N, Güvendik G, Boşgelmez İl, ve ark. Serum sialic acid and γ -glutamyltransferase levels in alcohol-dependent individuals. *Forensic Science International*, 2004; 146:67-70.
122. Bergström JP, Helander A. Clinical Characteristics of Carbohydrate-Deficient Transferin (%Disialotransferrin) Measured by HPLC: Sensitivity, Specificity, Gender Effects, and Relationship with other Alcohol Biomarkers. *Alcohol & Alcoholism*, 2008; 43(4): 436-441.
123. Güvendik G, İdiz N, Boşgelmez İl, ve ark. Comparative Assessment of Diagnostic Accuracy of Serum Sialic Acid and Several Conventional Biomarkers in Alcohol-Dependent Individuals. *Turkish J. Pharm. Sci.* 2006; 3(1): 19-30.