

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ALKOL VE MADDE KULLANIMINA BAĞLI NÖROGLİAL HASARIN
GÖSTERGELERİ

Dr. Ayşe Dilara YALÇIN

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2017

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ALKOL VE MADDE KULLANIMINA BAĞLI NÖROGLİAL HASARIN
GÖSTERGELERİ**

Dr. Ayşe Dilara YALÇIN

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

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ümit TURAL

Etik Kurul Onayı; Tarih: 19.10.2016, Karar No: 2016/17.14, Proje No: KÜ GOKAEK
2016/282

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyelerine başta tez danışmanım Prof. Dr. Ümit TURAL olmak üzere, Prof. Dr. Mustafa YILDIZ, Prof. Dr. Bülent COŞKUN, Doç. Dr. Ashhan POLAT ve Doç. Dr. Cem CERİT'e teşekkürlerimi sunarım. Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine de teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi yapma sürecinde katkıları bulunan Prof. Dr. Hale Maral KIR, Dr. Tuğba KUM, Erdem YAŞARTÜRK ile Dr. Hakan ÇAVUŞ'a teşekkür ederim. Ayrıca başta ailem olmak üzere bana olan desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız tüm sağlık personeli ve hastane çalışanı arkadaşlarıma ve kedim Lulu'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	4
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	6
KISALTMALAR DİZİNİ.....	7
ÖZET.....	8
ABSTRACT.....	10
GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
GENEL BİLGİLER.....	13
1 ALKOL BAĞIMLILIĞI.....	13
1.1 TARİHÇE.....	13
1.2 TANIM VE SINIFLANDIRMA.....	14
1.3 EPİDEMİYOLOJİ.....	16
1.4 ALKOLÜN FARMAKOLOJİSİ VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ.....	18
1.5 ALKOL BAĞIMLILIĞININ NÖROBİYOLOJİSİ.....	22
1.6 ALKOL BAĞIMLILIĞININ ETİYOLOJİSİ.....	24
1.6.1 BİYOLOJİK ETKENLER.....	24
1.6.2 PSİKOSOSYAL ETKENLER.....	26
2 MADDE BAĞIMLILIĞI.....	27
2.1 TARİHÇE.....	27
2.2 TANIM VE SINIFLANDIRMA.....	28
2.2.1 MADDE BAĞIMLILIĞI DSM-IV TANI ÖLÇÜTLERİ.....	31
2.2.2 AMFETAMİN VE TÜREVLERİNİN BAĞIMLILIĞI.....	32
2.2.3 HALÜSİNOJEN BAĞIMLILIĞI.....	33
2.2.4 İNHALAN (UÇUCU) MADDE BAĞIMLILIĞI.....	33
2.2.5 KANNABİS (ESRAR) BAĞIMLILIĞI.....	33
2.2.6 KOKAİN BAĞIMLILIĞI.....	34
2.2.7 NİKOTİN BAĞIMLILIĞI.....	35
2.2.8 OPİOİD BAĞIMLILIĞI.....	35
2.2.9 SEDATİF-HİPNOTİK-ANKSİYOLİTİK BAĞIMLILIĞI.....	36
2.2.10 SENTETİK KANNABİNOİD BAĞIMLILIĞI.....	36
2.3 EPİDEMİYOLOJİ.....	36
2.4 MADDE BAĞIMLILIĞININ ETİYOLOJİSİ.....	39
2.4.1 PSİKOLOJİK ETKENLER.....	40
2.4.2 BİYOLOJİK ETKENLER.....	41
2.4.3 SOSYOKÜLTÜREL ETKENLER.....	42
2.5 MADDE BAĞIMLILIĞININ NÖROBİYOLOJİSİ.....	43
3 BİLİŞSEL İŞLEVLER.....	45
3.1 BELLEK.....	45
3.2 DİKKAT.....	46

3.3	YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER.....	46
3.4	GÖRSEL VE UZAYSAL SÜREÇLER.....	46
3.5	MADDE BAĞIMLILIĞI VE BİLİŞSEL İŞLEVLER.....	46
4	S100B.....	48
5	NSE.....	51
YÖNTEM VE GEREÇLER.....		52
6	ÖRNEKLEM.....	52
7	VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	52
7.1	SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER FORMU.....	52
7.2	DSM-IV EKSEN I BOZUKLUKLARI İÇİN YAPILANDIRILMIŞ KLİNİK GÖRÜŞME FORMU (SCID-I)	53
7.3	KISA KOGNİTİF MUAYENE ÖLÇEĞİ.....	53
7.4	FAGERSTRÖM NİKOTİN BAĞIMLILIK TESTİ.....	53
7.5	MİCHİGAN ALKOLİZM TARAMA TESTİ.....	53
7.6	HAMİLTON ANKSİYETE ÖLÇEĞİ (HAMA)	54
7.7	HAMİLTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ (HAMD)	54
8	İŞLEM.....	54
8.1	TEDAVİ PROTOKOLÜ.....	54
8.2	S100B VE NSE ÖLÇÜMLERİ.....	54
8.3	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER.....	55
BULGULAR.....		56
9	SOSYODEMOGRAFİK VERİLER.....	56
10	PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRME VERİLERİ.....	56
11	S100B SEVİYELERİ: TEDAVİ ÖNCESİ HASTA VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI.....	57
12	GRUPLAR ARASINDA S100B SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	59
13	NSE SEVİYELERİ: TEDAVİ ÖNCESİ HASTA VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI.....	60
14	GRUPLAR ARASINDA NSE SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	61
15	ARINMA İLE S100B SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİM.....	62
16	ARINMA İLE NSE SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİM.....	62
17	ALKOL YA DA MADDE KULLANIM MİKTARI VE SÜRELERİ İLE S100B SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	64
18	ALKOL YA DA MADDE KULLANIM MİKTARI VE SÜRELERİ İLE NSE SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	64
19	S100B SEVİYESİ İLE KKM ÖLÇEĞİ PUANI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	64
20	NSE SEVİYESİ İLE KKM ÖLÇEĞİ PUANI ARASINDAKİ İLİŞKİ	66
TARTIŞMA.....		67
SONUÇ VE ÖNERİLER.....		73
KAYNAKÇA.....		74

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Tablo 1: Arınma ile S100B ve NSE Seviyelerindeki Değişim</u>	<u>-62-</u>
<u>Şekil 1: Gruplara Göre S100B Seviyeleri Ortalaması</u>	<u>-58-</u>
<u>Şekil 2: Gruplar Arasında S100B Seviyelerinin Karşılaştırılması</u>	<u>-59-</u>
<u>Şekil 3: Gruplara Gre NSE Seviyeleri Ortalaması</u>	<u>-60-</u>
<u>Şekil 4: Gruplar Arasında NSE Seviyelerinin Karşılaştırılması</u>	<u>-61-</u>
<u>Şekil 5: S100B Seviyelerinin Tedavi ile Değişimi</u>	<u>-63-</u>
<u>Şekil 6: NSE Seviyelerinin Tedavi ile Değişimi</u>	<u>-63-</u>
<u>Şekil 7: S100B Seviyesi ile KKM lçeği Puanı Arasındaki Lineer İlişki</u>	<u>-65-</u>
<u>Şekil 8: S100B Seviyesi ile KKM lçeği Puanı Arasındaki Kübik İlişki</u>	<u>-65-</u>

KISALTMALAR DİZİNİ

DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKT	Elektrokonvulzif Tedavi
FNBT	Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi
GABA	Gamma AminoBütirik Asit
HAM-A	Hamilton Anksiyete Ölçeği
HAM-D	Hamilton Depresyon Ölçeği
5-HT	5-Hidroksi Triptamin
KKM	Kısa Kognitif Muayene Ölçeği
LSD	Lizerjik Asit Dietilamidin
MATT	Michigan Alkolizm Tarama Testi
MDB	Majör Depresif Bozukluk
MDMA	Metilen Dioksi MetAmfetamin
NMDA	N-Metil D-Aspartat
NSE	Neuron Spesifik Enolase
OFC	Orbitofrontal Korteks
PFK	Prefrontal Korteks
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM-IV: DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
SSS	Santral Sinir Sistemi
THC	Tetrahidro Kanabinol
TMS	Transkranyal Manyetik Stimülasyon
UNODC	Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi
VMPFC	Ventromedial Prefrontal Korteks

ÖZET

Alkol ve Madde Kullanımına Bağlı Nöroglial Hasarın Göstergeleri

Bu çalışmanın amacı alkol ya da madde bağımlılığı olan hastalarda alkol ya da maddenin nöroglial hasara neden olup olmadığının serum S100B ve NSE protein seviyeleri ile incelenmesidir.

Çalışma Kasım 2016- Mart 2017 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran Alkol ya da Madde Bağımlılığı tanısı olarak tedaviye başlanan 18 – 65 yaş arasındaki hastalar ile bu hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller üzerinde yürütüldü. Çalışma süresince kontrol grubundan sadece bir kez, hasta grubundan ise alkol ya da madde alımından sonraki üç gün içinde (bazal ölçüm) ve izlem sürecinde 1. hafta ve 1. aylardaki kontrollerinde serum örnekleri alınarak S100B ve NSE seviyeleri ölçüldü. Hastalara ilk görüşmelerinde SCID-I, KKM, Hamilton Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri uygulandı.

İstatistiksel değerlendirmeler olarak verilerin dağılım özelliklerine uygun olarak seçilen Mann Whitney U testi, Wilcoxon testi ve Kruskal Wallis testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerini değerlendirmek için Kendall Tau ve Spearman korelasyon analizi uygulandı.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun bazal serum S100B seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmadı. Hasta grubunda grup içi bazal S100B seviyelerinin hem 1. hafta hem de 1. ay sonrası yapılan ölçümlerde anlamlı olarak değişmediği bulundu. Bazal NSE seviyeleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak hasta grubunda grup içi NSE'nin bazal ölçümünün; 1. hafta ve 1. ay ölçümlerinde anlamlı olarak değişmediği bulundu. Hasta grubunun alkol bağımlıları ve madde bağımlıları olarak ayrılarak yapılan altgrup analizlerinde, iki grup arasında S100B seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak NSE seviyelerinin madde bağımlılarında sağlıklı kontroller ve alkol bağımlılarına göre anlamlı düşük olduğu saptandı. Ayrıca alkol bağımlılığı grubunda KKM ölçek puanı ile S100B bazal seviyesi arasında negatif doğrusal ilişki bulundu.

Sonuç olarak alkol ya da madde bağımlılığı olan hastalarda S100B biyobelirteciyle gösterilebilecek düzeyde glial hasarın olmadığı, madde bağımlılarında saptanan düşük NSE seviyelerinin ise nöronal metabolik aktivite azalmasını ya da nöronal hasara karşı yetersiz kalmış bir kompensasyon mekanizmasını gösteriyor olabileceği iddia edilebilir.



ABSTRACT

Neuroglial Damage Markers in Alcohol and Substance Dependence

The aim of this study is to investigate whether alcohol or substance dependence cause neuroglial damage by measuring serum S100B and NSE protein levels.

The study was conducted on patients 18-65 years old and who were admitted to the psychiatry clinic of Kocaeli University Medical Faculty Hospital between November 2016 and March 2017 and who were diagnosed with alcohol or substance dependency. Also their age and gender matched healthy controls were involved to the study. S100B and NSE serum levels were measured only once from the control group. S100B and NSE serum levels were measured for three times from the patient group: the basal level (which was within the three days of last alcohol or substance intake), at the first week and the first month controls. SCID-I, SCES, Hamilton Depression and Anxiety Scales were conducted at the first clinical interviews of the patients.

Statistical analysis were performed using Mann Whitney U test, Wilcoxon ranked sign test, Kruskal Wallis test. Kendall Tau and Spearman Correlation analysis were used to evaluate the variables those do not fit with normal distribution.

When the patients and the controls were compared the baseline serum S100B levels were not significantly different from each other. In the patient group there was no significant difference between the baseline S100B levels and the repetitive measurements from the first week and the first month. The baseline NSE levels of the patients were found significantly lower than the controls. However, in the patient group there was also no significant difference between the baseline NSE levels and the repetitive measurements. There was no significant difference between S100B levels in the subgroup analyzes of the patient group as alcohol dependence or substance dependence. However, it was found that NSE levels were significantly lower in substance dependents than alcohol dependents and healthy controls. In addition, there was a negative linear correlation between SCES scale scores and baseline S100B levels in alcohol dependents.

In conclusion this study suggests that patients with alcohol or substance dependence do not have glial damage that could be shown by S100B protein. Low NSE levels detected in substance dependent group may indicate a reduction in neuronal metabolic activity or an insufficient compensating mechanism of neuronal damage.



GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol ve madde bağımlılığı bireyin beden ve ruh sağlığını, aile, toplum ve iş uyumunu bozan, alkol veya madde alımı üzerinde özdenetimin yitimiyle belirli bir hastalıktır¹. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisinin (UNODC) 2017'deki Dünya Uyuşturucu Madde Raporu'na göre 2015'te son 1 yıl içinde 15-64 yaş aralığında tahmini 255 milyon kişi yasadışı madde kullanmıştır. Madde kullanım prevalansı %5.2'den %5.3'e çıkmıştır². Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) 2014'teki Global Alkol ve Sağlık Durum Raporu'na göre, dünya genelinde alkolün zararlı kullanımına bağlı her yıl 3.3 milyon kişi ölmektedir; bu toplam ölümlerin %5.9'u demektir³.

S100B proteinleri kalsiyum bağlayan asidik proteinlerdir ve hücre şekli, enerji metabolizması, kasılma, hücreler arası iletişim, hücre içi sinyal taşınması hücre büyümesinden sorumludur^{4,5}. S100B sitoplazmada bulunur astrosit ve oligodendrisitlerden aktif olarak salınır^{6,7}. Hücre dışı S100B'nin etkileri konsantrasyonuna bağlıdır⁸. Mikromolar konsantrasyonlarda apoptozisi indüklerken nanomolar konsantrasyonlarda astrositler ve nöronlar için büyüme ve/veya farklılaşmaya sebep olur. S100B astrositik aktivasyonun göstergesidir^{9,10}.

Neuron Spesifik Enolase (NSE) asidik ve çözülebilir bir protein olup $\gamma\gamma$ izoformu olarak daha çok nöronal hücrelerin sitoplazmasında bulunur. NSE nöroaksonal glikolizde fosfoenolpiruvatın 2-fosfo-D-gliserata çevrildiği aşamada kritik öneme sahip bir enzimdir. NSE eritrosit, trombosit ve nöroendokrin hücrelerde de bulunur^{11,12}. NSE proteini enerji metabolizması, nöral farklılaşma, nöroplastisite yolakları, nöral hücrelerin korunmasında direkt olarak rol oynar. Hücresel konumu ve özgülüğü NSE'yi nöronal hasarın gösterilmesinde kullanışlı bir biyobelirteç yapar¹³.

Bu çalışmanın amacı alkol ya da madde bağımlılığı olan hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslayarak ve arınma sonrası ardışık ölçümler olarak, S100B ve NSE proteinlerinin serum seviyeleri incelenerek nöroglial düzeyde beyin hasarı bulgularını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1 ALKOL BAĞIMLILIĞI

1.1 Tarihçe

Etil alkol, meyve ve tahıllardaki karbonhidratların fermantasyonu sonucu elde edilmektedir¹⁴. Alkol çok eski çağlardan beri keyif verici, yatıştırıcı, uyuşturucu ve ilaç olarak kullanılmaya gelmiştir¹. İlkel toplumlarda özellikle dini törenler esnasında alkol kullanımının yaygın olduğu bilinmektedir¹⁵. Eski Roma ve Yunan döneminde şarap kutsal sayılmıştır¹⁶. Mezopotamya'da 8000 yıl önce ekmek yapmak için bira yapımı başlamıştır, distilasyon ise 8. yüzyılda Arabistan'da başlamıştır¹⁷. Tarihin önemli isimlerinden Büyük İskender'in, 33 yaşındayken aşırı alkol alımı sonucu öldüğü bilinmektedir¹⁴. MÖ 2000 yıllarında Hammurabi yasalarında alkol kullanımı ve satımı için kurallara yer verilmiştir¹⁵.

Orta çağda Avrupalılar Araplardan gelişmiş damıtma tekniklerini öğrenmiş ve şarap yapımı manastırlarda yaygın hale gelmiştir. Bu durum din adamları arasında alkol bağımlılığının artmasına neden olmuştur. Damıtma teknolojisinin daha da gelişmesiyle 18. yüzyıl Avrupa'sında toplumdaki alt sınıf arasında da alkol kullanımı giderek yayılmış ve 19. yüzyılda Amerika'da zirveye ulaşmıştır¹⁴. Tarım teknolojisinin ve hayvan bakımının düzenlenmesi, diyetten fazla karbonhidratların girilmesi alkol kullanımının ortaya çıkmasına neden olmuştur¹⁸.

Aşırı alkol tüketiminin ahlaki bir zayıflık olmasından çok bir hastalık olduğunu 1810 yılında ilk vurgulayan Amerikalı hekim Benjamin Rush ayıltma evleri kurulmasını önermiştir. 20. Yüzyılda psikanalitik görüşün yaygınlaşmasıyla alkolizm altta yatan psikopatolojinin bir belirtisi olarak kabul edilmiştir. II. Dünya Savaşından sonra alkol kullanımının farklı kültürlerde farklı dereceler göstermesi, alkolizmin köklerinin sosyal davranış örüntülerinde olduğunun kanıtı olarak ele alınmıştır. Bugün alkol bağımlılığı; kişilik özellikleri, öğrenme mekanizmaları, psikanalitik dinamikler, psikososyal etkenler ve aile sistemleri ile birlikte ele alınmasının yanı sıra, alkolün psikofarmakolojisi, kişinin genetik yapısı, biyolojik yatkınlığı ile psikiyatrik ve tıbbi komorbidite gibi birçok yönden de ele alınmaktadır¹⁹.

Alkol kullanımına bağlı sorunlar çağımızın en önemli sorunlarından biri olmuştur. Alkolizm; sağlık sorunları, trafik kazaları, özkıyım, suça yönelme, aile parçalanması, ekonomik sorunlar, iş yaşamının bozulması gibi pek çok boyutu olan önemli bir psikososyal sorundur¹.

1.2 Tanım ve Sınıflandırma

“Alkolizm” terimi ilk kez 1849 yılında İsveçli hekim Magnuss Huss tarafından kullanılmıştır¹⁹. Alkolizm ve alkol bağımlılığı eş anlamlı terimlerdir. Ancak DSM dizgesinin de yaygın etkisi nedeniyle alkol bağımlılığı terimi daha çok yeęlenmektedir¹.

Alkol bağımlılığı bireyin beden ve ruh sağlığını, aile, toplum ve iş uyumunu bozacak derecede sık ve fazla alkol alma, alkol alma isteğini durduramama ve içme üzerinde özenetimin yitimiyle belirli bir hastalıktır¹.

Bağımlılık sendromu ilk kez alkol bağımlılığı için yapılmıştır. Alkol kullanımı için istek olması, bağımlılık sendromunun ana tanımlayıcı özelliğidir. Bu istek, sık sık alkol alma isteğinden, önüne geçilmez bir alkol alma isteğine kadar değişen ölçülerde olabilir. İçme davranışı üzerindeki kontrol kaybı, alkol kötüye kullanımı ya da zararlı kullanımı ile alkol bağımlılığı arasındaki sınırı oluşturmaktadır¹⁵.

Alkol bağımlılığı kendine özgü bilişsel, davranışsal, psikolojik ve biyolojik özellikleri olan bir sendromdur. 1992’de National Council on Alcoholism, alkol bağımlılığını, içki üzerinde kontrolün kaybedildiği, içkinin bedensel, ruhsal, sosyal ve yasal sorunlara yol açacak biçimde içildiği süreğen ve ilerleyici bir hastalık olarak tanımlamıştır²⁰.

Alkol bağımlılığını tanımlayabilmek için çok sayıda etiyolojik model ortaya atılmış fakat hiçbir model bu kavramı yeterince açıklayamamıştır. Bazı araştırmacılar, kalıtımı veya biyolojik etkenleri ön plana çıkarmış; bir kısmı ise biyopsikososyal etkenlerin belirleyici olduğu üzerinde durmuşlardır. Fakat insanı biyopsikososyal bir bütün olarak anlamak, değerlendirmek ve onun çok yönlü yapısının alkol kullanımı ile ilişkilerini sağlam verilere dayanarak ortaya koymak çok kolay olmamıştır. Alkol bağımlılığı olgusunu tartışan modellerin hiç biri, tek başına alkol bağımlılığını tam olarak tanımlamayı başaramamıştır²¹.

Alkol bağımlılığı veya kötüye kullanımında kompulsif bir biçimde alkol alımı ve alkolün bireyin günlük hayatında giderek artan bir öneme sahip olması bulunur. Alkol bağımlılığı veya kötüye kullanımı olan kişi alkol kullanımı nedeniyle sosyal, hukuki, insanlar arası ilişkiler ve mesleki işlevlerinde bozulmalar yaşar²².

Güvenli içme sınırları haftada en az iki içkisiz gün olması şartıyla erkekler için haftada 21 birim, kadınlar için haftada 14 birimdir. Bir standart birim içinde yaklaşık olarak 10 g (10 ml) alkol içermektedir. Bir standart birim içki; bir kadeh şarap, bir küçük kutu bira ya da bir tek rakı, cin votka vb.'ne karşılık gelmektedir²⁰.

DSM-IV'e göre tüm madde ile ilişkili bozukluklarda bağımlılık ve kötüye kullanım kriterleri aynıdır. DSM-IV'e göre alkol kullanımı ile ilişkili bozukluklar; Alkol Kullanım Bozuklukları ve Alkol Kullanımının Yol Açtığı Bozukluklar olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılmaktadır. Alkol Kullanım Bozuklukları başlığı altında Alkol Kötüye Kullanımı ve Alkol Bağımlılığı yer almaktadır²³. Alkol bağımlılığı tanısı madde bağımlılığı tanı ölçütlerine göre konur (Bkz. 2.2.1 Madde Bağımlılığı Tanı Ölçütleri).

DSM-IV'e göre Alkol Kötüye Kullanımı; bedensel, nöropsikiyatrik ve sosyal sorunlara yol açacak biçimde alkolün düzenli olarak ya da zaman zaman aşırı miktarlarda ve fiziksel tehlike yaratacak şekilde kullanılmasıdır. Alkol kötüye kullanımı tanısı, alkol bağımlılığı tanısının konamadığı ancak alkole bağlı sorunların olduğu durumlarda kullanılabilen bir tanı kategorisidir²³.

DSM 5'e göre ise tüm madde ile ilişkili bozukluklar, madde kullanım bozuklukları ve maddenin yol açtığı bozukluklar (esrliklik, yoksunluk vb.) olarak iki ana başlık altında toplanır. Buna göre Alkol Bağımlılığı ya da Alkol Kötüye Kullanımı şeklinde iki grup olarak ayırım ortadan kalmış ve tek bir başlık altında toplanarak Alkol Kullanım Bozukluğu tanı kriterleri oluşturulmuştur²⁴.

Alkol bağımlılığında alt tiplerin belirlenmesine yönelik çalışmaların ışığında Cloninger birtakım kişilik özelliklerinin alt tiplerle ilgili olduğunu savunmuştur. Buna göre tip 1 alkol bağımlılığı daha geç başlangıçlı, suçlanmaya eğilimli, kaygılı, içedönük kişilik özelliklerinin ön planda olduğu, aile öyküsünün bulunmayabildiği ve tedaviye yanıtı daha iyi olan tiptir.

Genellikle kendini tedavi arayışı olarak alkol kullanır, eşlik eden depresyon ve anksiyete bozuklukları sıktır. Tip 2 alkol bağımlılığı ise daha erken başlangıçlı, kişilik özelliklerinde dürtüsellik, dikkat dağınıklığı ve antisosyal özelliklerin ön planda olduğu, ailesel yüklülüğün olduğu ve erkeklerde sık görülen tiptir^{20,25}.

1.3 Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütünün 2014'teki Global Alkol ve Sağlık Durum Raporu'na göre, dünya genelinde alkolün zararlı kullanımına bağlı her yıl 3.3 milyon kişi ölmektedir; bu toplam ölümlerin %5.9'u demektir. On beş yaş ve üstü kişilerde kişi başına düşen yıllık saf alkol tüketimi 2010'da 6.2 litre (13.5 gram) olarak hesaplanmıştır. Tüketilen bu alkol miktarının yaklaşık %24.8'i kayıt altına alınmamış (evde üretilen içkiler, hükümetlerin denetimi dışı alkol satışları vb.) alkol tüketimidir³.

Alkol tüketiminin dağılımı dünya genelinde değişkenlik göstermektedir. Alkol tüketiminin dağılımındaki değişkenlik; sosyodemografik faktörler, ekonomik gelişmişlik, arınma prevalansları, İslam dininin yaygın olduğu bölgelerde olduğu gibi kültürel farklar, alkol çeşidi tercihleri gibi birçok faktörün etkileşimi ile açıklanmaktadır. En yüksek alkol tüketimi seviyeleri halen gelişmiş ülkelerde; DSÖ'nün Avrupa ve Amerika bölgelerinde bulunmaya devam etmektedir³.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaşayan insanların %90'ı yaşamlarının bir döneminde alkol kullanmaktadır. Alkol kullanım yaygınlığının en fazla olduğu dönem ergenlik döneminin ortasından 20'li yaşların ortalarına kadar olan dönemdir. Alkol kullanımının, alkol bağımlılığına yol açacak kadar ciddi boyut kazandığı dönem ise genelde 20'li yaşlar arası ile 40'lı yaşlar arasındır²².

DSÖ'nün 2014'teki Global Alkol ve Sağlık Durum Raporuna göre Türkiye'deki kişi başına düşen yıllık saf alkol tüketimi (kayıt altına alınmamış tüketim dahil) yaklaşık 2 litre olarak hesaplanarak; DSÖ Avrupa bölgesindeki kişi başı yıllık toplam saf alkol tüketimi olan 10.9 litreye kıyasla daha düşük bulunmuştur. ABD'de ise kişi başı yıllık saf alkol tüketimi 9.2 litre bulunmuştur²⁶.

Son 30 yılın epidemiyolojik verilerine bakıldığında alkol kullanım bozukluklarının dünya genelindeki yaşam boyu ya da 12 aylık görülme prevalansları oranları önemini korumaktadır. DSÖ verilerine göre alkol kullanım bozukluklarının (alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı dahil) dünya genelindeki prevalansı %0-16 arasında değişmektedir, en yüksek oran Doğu Avrupa'da bulunmuştur³.

ABD'de yapılan ECA (Epidemiological Catchment Area) çalışmasına göre; ABD'de alkol bağımlılığının yaşam boyu görülme sıklığı erkekler için %10, kadınlar içinse %3-5 olarak hesaplanırken; alkol kötüye kullanımının yaşam boyu yaygınlığı ise erkeklerde %20, kadınlarda %10 olarak bulunmuştur. Alkol bağımlılığının ABD'deki 12 aylık prevalansı ise erkeklerde %11.9, kadınlarda %2.16 olarak bulunmuştur²⁷.

ABD'de 2014'te yürütülen NESARC-III ulusal epidemiyolojik anket çalışması verilerine göre ABD'de alkol kullanım bozukluklarının 12 aylık ve yaşam boyu prevalansları sırasıyla %13.9 ve %29.1 olarak bulunmuştur. Prevalanslar genel olarak erkeklerde, beyaz ırk ve Amerikan yerlilerinde, gençlerde, daha önce evlenip boşanmış ya da hiç evlenmemiş erişkinlerde daha yüksek bulunmuştur²⁸.

Ülkemizde alkol bağımlılığı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır. DSÖ verilerine göre Türkiye'de alkol kullanım bozukluklarının 12 aylık prevalansı erkeklerde %4.5, kadınlarda %1 ve her iki cinsiyette toplam %2.7 olarak hesaplanarak DSÖ Avrupa bölgesindeki alkol kullanım bozukluklarının 12 aylık prevalansından (%7.5) ve ABD'deki 12 aylık prevalanstan (%7.4) düşük bulunmuştur. Türkiye'de alkol bağımlılığının 12 aylık prevalansı ise erkeklerde %1.3, kadınlarda %0.4 ve her iki cinsiyette toplam %0.8 olarak hesaplanırken, DSÖ Avrupa bölgesindeki alkol bağımlılığının 12 aylık prevalansı %4 ve ABD'de ise 12 aylık alkol bağımlılığı prevalansı %4.7 olarak bulunmuştur²⁶. Türkiye'de "Ruh Sağlığı Profili" raporuna göre (1997) alkol bağımlılığı yaygınlık oranları erkeklerde %1.7, kadınlarda %0.1 ve tüm toplum için ise %0.8 olarak bulunmuştur²⁰.

Ülkemizde alkol kullanımına ilişkin yapılmış çalışmalar farklı demografik gruplarda ve farklı yöntemlerle araştırılmıştır. Edirne'de 645 kişi ile yapılan bir çalışmada alkol bağımlılığı oranı erkeklerde %23.3, kadınlarda %1.8 ve toplamda ise %8.2 olarak bulunmuştur²⁹. İstanbul'da 1550 kişi ile yapılmış bir çalışmada ise alkol kullanım yaygınlığı erkeklerde %34.5,

kadınlarda %15.9 ve toplamda %25.6 olarak bildirilmiştir³⁰. Ankara’da 2000 kişi ile yapılan bir araştırmada ise genel popülasyonda yaşam boyu alkol bağımlılığı görülme sıklığı %0.9 olarak saptanmıştır³¹.

Alkol bağımlılığının diğer psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülme oranları da oldukça yüksektir. 1994’te ABD yapılan NCS (National Comorbidity Survey) çalışmasının sonuçlarına göre alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin %37’sinde ek bir ruhsal hastalık bulunmaktadır; herhangi bir ruhsal hastalığı olan kişilerin %29’una ise bir alkol veya madde kullanım bozukluğu tanısı konmaktadır. İntihar girişimlerinde de %25-50 oranında alkolün etkisinin olduğu ortaya konmuştur. Alkol kötüye kullanımı olan kişilerde bir yıllık sürede %12.3 oranında duygudurum bozukluğu gözleendiği (%11.3 majör depresif bozukluk, %0.3 bipolar bozukluk), %29.1 oranında ise anksiyete bozukluklarının (%1.4 yaygın anksiyete bozukluğu, %1.3 panik bozukluk, %5.6 TSSB) gözleendiği belirtilmektedir. Aynı çalışmada alkol bağımlılığı olan kişilerde ise, bir yıllık sürede duygudurum bozuklukları oranı %29.2 (%27.9 majör depresif bozukluk, %1.9 bipolar bozukluk) ve anksiyete bozuklukları oranı %36.9 (%11.6 yaygın anksiyete bozukluğu, 53.9 panik bozukluk, %7.7 TSSB) olarak bildirilmiştir³².

ABD’de 2014’te yürütülen NESARC-III ulusal epidemiyolojik anket çalışması verilerine göre ABD’de alkol kullanım bozukluklarının 12 aylık ve yaşam boyu prevalansları ile diğer madde kullanım bozuklukları, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk ile antisosyal ve borderline kişilik bozuklukları ve panik bozukluk ve diğer anksiyete bozuklukları ile anlamlı ilişkiler bulunmuştur.

1.4 Alkolün Farmakolojisi ve Fizyolojik Etkileri

Alkol doymuş karbon atomlarına bağlı hidroksil gruplarından oluşan organik bileşiktir. Etil alkol, etanol olarak da anılır ve alkolün en sık şeklidir. Alkollü içeceklerde bulunan etil alkoldür. Etanolün kimyasal formülü CH_3-CH_2-OH ’ dir. Meyve ve tahıllardaki karbonhidratların fermentasyonu sonucu ortaya çıkar. Kalori değeri yüksektir, 1g alkol 7 kalori sağlar³³.

Alınan alkolün yaklaşık olarak %10’u mideden, kalanı da ince bağırsağın ilk bölümlerinden emilir. İnce bağırsak aynı zamanda B vitaminlerinin de emilim bölgesidir. Etanol suda kolay çözünebildiği için hızla kan dolaşımına katılarak tüm dokulara yayılır. Özellikle su oranı

yüksek dokulara daha kolay ulaşır. Orta düzeydeki yağ çözünürlüğüne bağlı olarak nöronlar dahil olmak üzere yağdan zengin hücre zarlarını etkiler. En yüksek kan alkol düzeyine genellikle 45-60 dakikada ulaşılır. Bu düzeye ulaşma midenin boş olmasına veya beraberinde yemekle alınmasına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Midenin boş olması emilimi hızlandırır. Ayrıca alkolün hızlı alımı da üst düzeye ulaşma zamanını kısaltır. Emilim, %10-30 yoğunluğunda olan alkollü içeceklerde daha hızlıdır²².

Vücut alkole karşı bazı koruyucu önlemler alır, örneğin alkolün midedeki yoğunluğu çok olur ise, mukus salgınır ve pilorik kapak kapanır. Bu eylemler sayesinde emilim yavaşlar ve aynı zamanda ince bağırsağa geçmeden alkol bir süre midede tutulmuş olur. Böylece oldukça çok miktarda alkol midede saatler boyunca emilmemiş halde bekleyebilir. Ayrıca pilor spazmı sıklıkla bulantı ve kusma ile sonuçlanır²².

Değişik alkollü içecekler değişik düzeyde etanol içerirler. Ancak ortalama olarak bir bardak şarap 10-12 g, bir bardak sert içki 28 g etanol içerir. 70 kg ağırlığında ve ortalama yağ kitlesine sahip bir kişide bir bardak içki kan alkol düzeyini yaklaşık olarak 15-20 mg/dl artırır, bu miktar yaklaşık bir saatte metabolize edilir²².

Emilen alkolün %90'ı karaciğerden oksidasyonla, geri kalanı ise değişmemiş halde akciğerlerden ve böbreklerden metabolize edilir. 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 sonuçlanır²¹.

Alkol iki enzimle metabolize edilir; bu enzimler alkol dehidrogenaz ve aldehid dehidrogenazdır. Alkol dehidrogenaz alkolün toksik bir bileşen olan asetaldehide dönüşümünü katalize ederken, aldehid dehidrogenaz asetaldehidin asetik asite dönüşümünü katalize eder. Alkolle ilişkili bozukluklarda bir tedavi yöntemi olan disülfiram (antabus), aldehid dehidrogenaz enzimini inhibe eder²².

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

göstermiştir. Ayrıca alkolü metabolize eden enzimlerin azalmış etkilerinden dolayı bazı Asya'lı insanlarda daha kolay zehirlenme ve toksik semptomlar izlenebilmektedir²².

Alkolün beyin üzerine etkilerini açıklayabilecek tek bir mediyatör saptanmamıştır. Alkolün biyokimyasal etkileriyle ilgili en çok üzerinde durulan görüş, sinir membranı üzerine etkileriyle ilişkili olanıdır. Kısa dönem kullanımında alkol membranlardan geçerek membranların akışkanlığını artırır. Uzun dönem kullanımında ise membranın rijid bir hale geldiği iddia edilmektedir. Membranın akışkanlığı; reseptörlerin, iyon kanallarının ve diğer membranda bulunan fonksiyonel proteinlerin normal işlevlerini yerine getirebilmeleri için kritik bir düzeydedir. Son çalışmalarda araştırmacılar alkolün etkileri için spesifik moleküler hedefler amaçlamışlardır. En çok iyon kanalları üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar göstermiştir ki; alkol iyon kanalı aktiviteyi nikotinic asetilkolin, serotonin tip 3 (5-HT3) ve GABA tip A (GABA-A), glutamat reseptörleri ile ilişkilidir. Nikotinic asetil kolin, serotonin, GABA reseptörlerini değiştirirken, glutamat reseptörleri ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe etmektedir²².

Alkol birbirine karşıt iki grup etkiye yol açar. İlk grupta yer alan etkiler sakinleşme (sedasyon), gevşeme (relaksasyon) ve davranışlar üzerindeki denetimin kalkmasıdır (disinhibisyon). Çoğu kişide bu etkiler 2 saat içinde azalarak ortadan kalkar. İkinci grup etkiler arasında ise huzursuzluk, ajitasyon, uyanıklılık, sinirlilik, sese ve ışığa karşı aşırı duyarlılık belirtileri yer almaktadır. Bu etkilerin ilk grup etkilere göre şiddeti daha hafif ve süresi daha uzundur; bunlara kesilme belirtileri de denebilir. Her iki grup etki de additif niteliktedir, yani üst üste içilen içkilerle bu etkilerin şiddet ve süresi artar²⁰.

Davranışsal etkilerine bakıldığında; aralarında bir derece çapraz tolerans ve çapraz bağımlılık olan barbituratlar ve benzodiazepinler gibi alkolün de moleküler etkilerinin sonucu olarak depresan aktivitesi mevcuttur. Kanda %0,05' lik alkol ile düşünce, yargılama ve kendini kontrol edebilme bozulur. Yüzde 0.1' de, istemli motor hareketler beceriksiz bir hal alır. Birçok bölgede yasal zehirlenme düzeyleri 0,1 ila 0,15 arasındadır. Yüzde 0,2 düzeyinde beyin tüm motor alan fonksiyonları deprese olur, hatta duygusal davranışları kontrol eden alanlarda da etkilenme başlar. Yüzde 0,3 düzeyinde kişi büyük olasılıkla tamamen konfüze veya stuporda, 0,4-0,5 yüzdelerinde ise komadadır. Daha yüksek düzeylerde beyin nefes alma, kalp atımının kontrolü gibi temel işlevleri etkileneceği için ölümle karşılaşılır. Uzun dönem alkol kullanan

kişiler, daha yüksek düzeyleri tolere edebilir, onların bu alkol toleransı, görünümde gerçekte olduklarından daha az entoksike halde gösterebilir²².

Alkolün uyku üzerine etkilerine bakıldığı zaman, akşamları alınan alkolün uykuya geçişi kısaltması söz konusu iken, alkolün uyku yapısı üzerine yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Alkol kullanımı REM ve derin uyku olan Non-REM, 4. evreyi kısaltmakla beraber uyku bölünmesini artırır ve daha sık ve daha uzun uyanıklık sağlar²².

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 bilinmektedir²².

Uzun dönem ağır içicilik; özefajit, gastrit, aklorhidri, gastrik ülser gelişimi ile ilişkilidir. Özofajial 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 sindirimini normal prosedürlerini etkileyebilir, dolayısı ile yetersiz sindirim gerçekleşir. Alkol kullanımı sonucu bağırsaktan amino asit 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 görülebilmektedir²².

Önemli miktarlarda alkol alımı; artmış kan basıncı, lipoproteinler ve trigliseridlerin disregülasyonu, artmış myokardial enfarkt ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Alkolle ilişkili bozukluğu olmayan ara sıra alkol kullanan kişilerde de alkolün, dinlenme kardiyak outputunu, kalp atımını, miyokardiyal O₂ tüketimini arttırdığı gözlenmiştir. Kanıtlar göstermektedir ki alkol kullanımının hemapoetik sistem üzerine de yan etkileri bulunmaktadır; bu nedenle özellikle baş, boyun, özofagus, mide, karaciğer, kolon ve akciğer kanseri insidansı artmaktadır. Akut intoksikasyonda hipoglisemi olabilmekte, atlandığı zaman ölümler görülebilmektedir. Kas güçsüzlüğü de alkol kullanımının yan etkilerindedir²².

Alkolün yan etkileri bazı laboratuvar tetkiklerinde açık bir şekilde gözlenebilmektedir. Alkolle ilişkili bozuklukların kadınlarda daha çok olmak üzere, yaklaşık olarak %80'inde gama glutamyl peptidaz, %60'ında da MCV yüksek tespit edilmektedir. Alkol kötüye kullanımı ile ilişkili diğer laboratuvar testleri ürik asit, trigliserid, serum glutamic-oxaloasetic transaminaz ve serum glutamic-pyruvic transaminaz olarak sayılabilir²².

Alkol ve diğer maddelerin etkileşimi tehlikeli hatta ölümcül olabilmektedir. Alkol ve fenobarbütal gibi bazı maddeler karaciğerden metabolize edilirler ve uzamış kullanımlarında metabolizmalarında artış olur. Alkol ile ilişkili bozukluğu olan kişiler, alkolsüz olduklarında bu artmış metabolizma onların sedatif hipnotikler gibi ilaçlara tolerans geliştirmesini sağlar. Aynı şekilde bu insanlar alkol intoksikasyon durumundayken; ilaçlar aynı detoksifikasyon mekanizması için alkol ile yarışır ve bu maddelerin potansiyel toksik etkilerinde artış olur. Alkol ve diğer merkezi sinir sistemi depresanlarının etkileri sinerjistikdir. Alkol ile ilişkili bozukluğu olan kişilerde sedatif hipnotikler, ağrı, hareket hastalıkları, soğuk algınlığı ve allerjide verilen ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Narkotikler, serebral korteksin duyuş alanlarını deprese ederler ve ağrı kesici, sedasyon, apati ve uyku yapıcı etkileri olabilir. Yüksek dozlar ise solunum kaybı ve ölümlle sonlanabilir. Sedatif hipnotik ilaçların dozu arttırıldığında ve özellikle alkolle kombine edildiğinde sedasyondan motor ve intellektüel bozulmayı da içeren ve stupor, koma ve ölüme kadar gidebilen sonuçlar gözlenebilir. Sedatif hipnotikler ve diğer psikotropikler alkolün etkilerini güçlendirdikleri için kişiler özellikle makina işi yaptıklarında ve araba kullanırken bu kombinasyon yönünden uyarılmalıdır²².

1.5 Alkol Bağımlılığının Nörobiyolojisi

Bağımlılık yapan maddelerin ortak özellikleri “kendi alımlarını pekiştirici” etkide bulunmalarıdır. Madde alımı ventral tegmental alandan nukleus accumbense uzanan yollarda dopaminerjik etkinliğin artmasına neden olur; bu ortak bir etkidir. Ancak değişik maddeler birbirinden farklı etki mekanizmalarına sahiptir²⁰.

Etanolün etki ettiği sistemler şu şekilde sıralanabilir:

1. GABA reseptör sistemi
2. NMDA reseptör sistemi
3. 5HT3 reseptörleri
4. Nikotinik kolinerjik reseptörler

5. Mezolimbik dopaminerjik sistem
6. Mu opioid reseptörleri

Etanolün proteinlerin belli bölgeleri üzerinden etki etmekte olduğu, reseptörler üzerinde bir tür “alkole duyarlı cepler” bulunduğu araştırmalarla gösterilmektedir. Örneğin alkolün inhibitör GABA A reseptörünün α ve β alt birimlerindeki amino asit değişimlerine bağlı olarak değişebilmektedir²⁰.

Alkolün dopaminerjik sisteme etkisi: Akut alkol alımı, substantia nigra ve ventrotegmental alandan kalkıp limbik sisteme uzanan mezolimbik dopaminerjik yollarda, dopaminerjik nöronlar ve nukleus akkumbenste bulunan dopaminerjik reseptörleri etkileyerek dopamin salınımını ve nöron ateşleme hızını artırarak “ödülleyici ve pekiştirici” etki gösterir. Özellikle ödül ve motivasyonla ilişkili bir bölge olan ventral striatumda izlenen alkolle indüklenmiş dopamin salınım artışının, alkol alımında “güçlendirici” rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak kokain, amfetamin vb. bağımlılıklarda dopamin artışıyla “ödül” sisteminin etkilenmesi arasında daha doğrudan ilişki kurulabilirken, alkol bağımlılığında farklı olarak dopamin yanında diğer nörotransmitter sistemlerinin de katılımından (serotonin ve opioid peptid artışı vb.) ya da dopamin nöronlarının GABA’erjik inhibiyonu vb. gibi dolaylı etkisi olabileceği bazı düzeneklerden de söz edilmektedir. Uzun süreli (kronik) alkol kullanımı ise, dopamin-2 reseptörlerinde sayı ve duyarlılık azalmasına (down regülasyona) neden olarak, reseptörlerin tüm uyarıcılara daha duyarlı hale gelmesine yol açmaktadır. Bu durum kişinin alkol isteğini ve tekrar alkole yönelimini artırarak ödüllendirici rol oynadığı gibi, alkol yoksunluğu sendromunda da etkili olur³⁴.

Alkolün serotonerjik sisteme etkisi: Alkol serotoninin 5HT3 reseptörleri üzerindeki etkisini artırıcı etkide bulunmaktadır. Diğer serotonin reseptör alt tipleri ise alkolün etkisi ile artan serotonin salınımı ve dolaşımından dolayı olarak etkilenmektedirler²⁰. Alkol akut dönemde değişik beyin bölgelerinde ekstrasellüler serotoninini artırıcı etki gösterirken, kronik kullanımda ise azaltıcı etki gösterir. Platelet serotonin yoğunluğu ile 5HT1a, 5HT1c ve 5HT2c reseptör duyarlılığı ve serotonerjik aktivitede azalmaya neden olarak agresif ve dürtüsel davranışlara neden olabilir. Yoksunluk döneminde disforinin ortaya çıkıp kişinin tekrar alkole yönelmesi davranışı hipoaktif serotonerjik sistemi yeniden aktiveleştirme girişimi olarak da ele alınmıştır³⁴.

Alkolün GABAerjik sisteme etkisi: Alkol GABA a reseptörlerini VTA’da aktive ederek ya da NMDA reseptörlerini inhibe ederek dolaylı düzenele nukleus akkumbensteki dopamin düzeyini artırır. Akut alkol alımı inhibitör nörotransmitter GABA a reseptörlere agonistik etkiyle kişiyi yatıştırıcı, anksiyeteyi azaltıcı ve sedatif etki oluşturarak ödüllendirici rol oynar. GABA’nın etkisiyle dopaminerjik nöronlar üzerindeki inhibisyon kalktığından, nukleus akkumbensteki dopaminerjik nöronların ateşlenmesi artar ve böylece alkolün “ödüllendirici ve pekiştirici” etkisi yaşanır. Alkolün uzun süreli kullanımı GABA reseptörlerinde down regülasyon yapar ve frontal lob GABA a benzodiyazepin kompleksi etkilenir. Tekrarlayan yoksunluk dönemlerinde “kindling fenomeni” etkisiyle GABA işlevleri gitgide azalır. Azalan GABA işlevlerinin alkol arama davranışı ve nükslerde etkili olduğu düşünülmektedir³⁴.

Alkolün glutamaterjik sisteme etkisi: Akut alkol alımında eksitatör etkili bir nörotransmitter olan glutamat aktivitesi azalır ve alkol özellikle hipokampal nöronlardaki NMDA reseptörlerini inhibe ederek yatıştırıcı ve sedasyon yapıcı etki gösterir. Alkolün kronik kullanımında ise NMDA ve diğer alt reseptörlerde up regülasyon ile presinaptik glutamat salınımı artar. Bu nedenle alkolün aniden kesilmesi şeklindeki yoksunluklarda beyinde hipereksitabilite oluşur. Bunun sonucunda anksiyete ya da membran eksitabilitesindeki artış ile konvülfif nöbetler vb. durumlar ortaya çıkabilir. Glutamaterjik nöronlar öğrenme, bellek vb. bilişsel işlevler üzerinde etkilidir, alkol kullanımı bu işlevler üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir³⁴.

1.6 Alkol Bağımlılığının Etiyolojisi

Alkol bağımlılığının etyolojisi çok etkenlidir. Bunlar biyolojik ve psikososyal etkenler olarak iki grupta ele alınacaktır.

1.6.1 Biyolojik Etkenler

Alkol bağımlılığında genetiğin model alma vb. çevresel etkenlerden daha ön planda geldiğini gösteren çalışmalar vardır. Alkol bağımlılığı olan olguların %40-60’ında genetik yatkınlıktan söz edilmektedir³⁴. Biyolojik ebeveynlerinde alkolizm öyküsü olan çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre alkol kullanım bozukluğunun 4-5 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Alkol kullanım bozukluğu tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre

daha sıktır (sırasıyla %60; %39). Eş hastalanma oranları değerlendirildiğinde monozigot erkeklerde dizigot erkeklere oranla daha sıktır. Evlat edinme çalışmalarında da alkol kullanım bozukluğunun genetik yönünü destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Biyolojik babalarında alkol problemi olan evlat edinilmiş çocuklarda alkol kullanım oranı yüksektir³⁵. Alkol bağımlılığının alt tiplerine göre bakıldığında ise; alkole 25 yaşından sonra başlayan bağımlılarda (Tip 1) daha çok çevresel etkenlerin, daha erken başlayanlarda (Tip 2) daha çok kalıtsal etkenlerin etiolojide yer aldığı sanılmaktadır¹.

Alkol kullanım bozukluklarında genetik etkinin ortaya konmasına karşın sorumlu genin ortaya konamaması, hastalığın “inkomplet penetrans” gösteren ya da multifaktöriyel, poligenik bir kalıtım kalıbına sahip olması ile açıklanmaya çalışılmaktadır³⁵. Günümüzde görüş; alkol bağımlılığında genetik ve çevresel etkenlerin (DNA CpS bölgelerinde gene özel DNA metilasyonu vb. epigenetik düzenekler aracılığıyla) karşılıklı etkileşim içinde ve de birlikte rol oynamalarıdır³⁴.

Bireysel yatkınlık, alkol bağımlılığı üzerinde etkisi olan genetik olarak belirlenen bir başka özelliştir. Alkol bağımlılığı adayları daha alkol kullanmaya başlamadan önce alkolün etkilerine düşük tepki verme özelliği ya da yüksek dayanma gücü göstermektedirler. Yapılan uzunlamasına bir araştırmada 20 yaşında alkole düşük düzeyde yanıt veren, babaları alkol bağımlısı olan erkeklerin %60'ı 10 yıl sonra alkol bağımlısı olmuşken, alkole yüksek düzeyde yanıt veren, babaları alkol bağımlısı olan erkeklerin sadece %15'i 10 yıl sonra alkol bağımlısı olmuştu²².

İrk farklılıkları da alkol bağımlılığının genetik yönünü gösteren örneklerden biridir. Japonlar, Koreliler, Tayvanlılar gibi bazı ırklarda alkolü metabolize eden enzimleri kontrol eden ALDH2 geni polimorfizmi mevcuttur; bu da disülfiram benzeri reaksiyona neden olarak alkole karşı doğuştan bir dayanıksızlığa neden olmaktadır²².

Nöropsikiyatrik açıdan da yapılan çalışmalarda alkol bağımlılarının çocukluklarında DEHB özellikleri gösterebildikleri bulunmuştur. Yüksek yenilik arama ve düşük riskten kaçınma ölçek puanlarının alkol bağımlılığının yordayıcılarından olarak bulunmuştur¹.

1.6.2 Psikososyal Etkenler

Alkol bağımlılığında kişilik yapısı üzerinde yapılan çalışmalarda net bir özgül hastalık öncesi kişilik yapısı gösterilememiştir. Ancak alkol bağımlılarının çocukluklarında hiperaktif, tutarsız, amaç ve değerlere fazla duyarlı olmayan, antisosyal eğilimli kişiler olduklarına ilişkin veriler ağır basmaktadır¹.

Toplumsal açıdan bakıldığında ise din ve töreleri ile alkolü onaylamayan toplum kesimlerinde alkol bağımlılığı oranı düşüktür. Sosyoekonomik bakımdan daha iyi düzeyde olan toplumlarda alkol bağımlılığı daha yaygındır¹.

Toplumsal ve bireysel zorlanma (stres) etkenleri de, alkolün gerilimi azaltma, sedasyon sağlama, güç hissini artırma ve psikolojik acıyı azaltma gibi etkileri nedeniyle alkol alma eğilimini artırabilir²².

2 MADDE BAĞIMLILIĞI

2.1 Tarihçe

Yaygın biçimde kullanılan maddelerin önemli kısmı insanın varoluşunun binlerce yıldır parçasıdır. Opiyum tıbbi gerekçelerle 3500 yıldır kullanılmaktadır, kanabis (esrar) ile ilgili kaynaklar antik Çin'in bitkisel tedavilerine, batı yarıkürenin yerli halklarında tütün içme ve koka yaprakları çiğneme ise İspanyollar'ın o topraklara varışından kuşaklar öncesine dayanır³⁶. Hintliler esrar için başarı ve mutluluk anlamına gelen “vişeme” adını kullanmıştır. Perslerin kutsal kitabı olan Zerdüş'te kenevir bitkisinin insana mutluluk ve neşe verdiği yazmaktadır. Tarihçi Herodot Asurlular, Sümerler ve İskitlerin kenevir gibi bir bitkinin yapraklarını ateşe atarak çıkan dumanı soluyarak sarhoş olduklarını yazmıştır¹⁶.

Maddelerin yeni ve yoğunlaştırılmış biçimlerinin keşfedilmesi veya yeni uygulama yollarının geliştirilmesi kullanımla ilgili sorunları ortaya çıkarmıştır. Tıp alanında afyonun kullanılabilirliğini artırmak için yapılan çalışmalar sonucunda farmakolog Friedrich Helm Sertusner 1806 yılında morfini bularak; Yunan rüya tanrısı Morpheue'ye atfen “morphium” adını vermiştir³⁷. 19. Yüzyılın ortalarında cilt altı enjektörlerin geliştirilmesiyle morfin enjekte edilebilir olmuştur ve bu yoldan kötüye kullanılmaya başlanmıştır³⁶. Kimyager Felix Hoffman ise 1897'de morfin bağımlılığı tedavisinde kullanılmak üzere, morfinden üç kat daha kuvvetli bir başka madde elde etmiştir. Bayer firması bu ilaca heroin (eroïn) adını vermiştir ve 1910 yılında piyasadan çekilene kadar, bağımlılık yapmayan morfin adı altında çocuklar için öksürük ilacı olarak satılmıştır³⁷. 20. Yüzyılın başında intravenöz morfin ve eroïn kullanımı yaygınlaşmıştır³⁶.

1859 yılında Alman kimyager Nieman Geotingen Güney Amerika'da yerlilerin koka yapraklarını çiğneyerek yorgunluklarını giderip rahatladıklarını görmüştür. Menşei Güney Amerika olan kokain daha sonra diğer ülkelere yayılmıştır³⁸. 20. yüzyılın başlarına kadar ABD'de opiyat alkaloidler ve kokain eczanelerde reçetesiz kullanılan ilaçlar arasında satılmaya devam edilmiştir³⁶.

20. yüzyılın başlarında meskalin, liserjik asit dietilamidin (LSD) gibi halüsinojenler ile klinik kullanıma sunulan ancak daha sonra bağımlılık yapıcı etkileri anlaşılan barbitürat ve

türevleri, amfetamin, PCP gibi yeni moleküller ortaya çıkmıştır. ABD’de tüm bu maddelerin kontrolü 1964’te Gıda ve İlaç Bakanlığı’na bağlanmıştır³⁶.

Uyuşturucu maddelerin çok eski zamanlardan beri bilinmesi ve kullanılmasına rağmen uyuşturucu maddelerin tabulaştırılması ve yasadışı ilan edilmesi yakın bir tarihtedir. 19. yüzyılın sonunda afyondan morfin (1817) ve eroin (1874) elde edilmesiyle birlikte reel tehlikeler fark edilir. Toksik etkinin giderek artması önemli toplumsal sonuçlara yol açar ve öncelikle bağımlılık olgusu keşfedilir. Uyuşturucu bağımlılığı artık görmezden gelinemeyecek bir toplumsal sorun haline gelir. Sonunda, modern uyuşturucu mevzuatıyla ilgili ilk adımın atılmasını sağlayan “afyon karşıtı kampanya” başlar ve bu kampanya Birinci Dünya Savaşı’ndan hemen önce ve sonra imzalanan afyon ticaretini kontrol altına almayı planlayan bir dizi uluslararası anlaşmayla hedefine ulaşır. Ülkeler ancak bu uluslararası anlaşmalardan sonra kendi ulusal uyuşturucu yasalarını çıkarırlar. Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association, APA) ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) madde kullanımı ile ilgili problemlerin birer tıbbi bozukluk olduğunu bildirmiş ve bu bozuklukları spesifik tanı kriterleri kullanarak tarif etmiştir³⁵.

Yapılan yeni yasal düzenlemelere, madde bağımlılığının daha iyi tanımlanmasına ve geliştirilen tedavilere rağmen alkol ve madde bağımlılığı günümüzde halen önemli bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır³⁶.

2.2 Tanım ve Sınıflandırma

Narkotik (uyuşturucu madde) kelimesinin aslı Yunanca “narke” yani uyku kelimesinden gelmektedir. Uyuşturucu madde; uyuşturucu etkisi bulunan ve kişide alışkanlık yaratan maddeler için kullanılmaktadır³⁹. “Psikoaktif” terimi; bağımlılık yapan ya da kötüye kullanılan maddeleri, sadece primer olarak beyni etkileme aktivitesine sahip olan maddelerle (mesela, kokain) sınırladığı ve böyle olmayan birçok maddeyi dışladığı için terk edilmiştir⁴⁰

Son yıllara kadar kullanılan “drug” teriminin de sadece üretilmiş bir kimyasal oluşumu tanımladığını, oysa opium gibi kötüye kullanılan birçok maddenin doğal oluşum haliyle kullanıldığını veya bali gibi insanın tüketimine uygun olmayan maddelerin de kötüye kullanıldığı ve bu nedenle DSM IV’teki başlığın “Madde Kullanımı ile İlişkili Bozukluklar” (Substance-Related Disorders) olarak en iyi şekilde tanımlandığını belirtilmiştir³⁶. Bugün artık

bilimsel literatürde “madde” (substance) terimi kullanılmakta olup bu yazıda da tüm uyuşturucu ve uyarıcı maddeler için bu terim kullanılacaktır.

DSM-IV, DSM-IV-TR ve ICD-10 gibi tanı sistemlerinin madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile ilgili formülasyonları, 1980 yılında DSÖ ve ABD'nin Alkol, Madde Kötüye Kullanımı ve Ruh Sağlığı Bakanlığı (ADAMHA)'nın desteklediği Uluslararası Çalışma Grubu'nun geliştirdiği kavramlar ve terminolojiyi yakından takip etmektedir. DSM-IV ve DSM-IV-TR'de sürdürülen ana yaklaşım: bağımlılığın temel özelliği madde kullanımına bağlı belirgin sorunlara rağmen bireyin madde kullanımını sürdüreceğine işaret eden bilişsel, davranışsal ve psikolojik belirtiler göstermesidir³⁶.

Madde bağımlılığında görülen önemli unsurlardan biri toleranstır. Tolerans, bireyin istediği etkiyi hissedebilmek için maddeyi giderek daha yüksek dozlarda alması, yüksek dozlara dayanma gücünün artmasıdır. Metabolic ve farmakodinamik nedenlere bağlıdır. Maddenin metabolize olma ve karaciğerde yıkım hızındaki değişiklikler, santral sinir sisteminde maddenin etki ettiği hedef hücrelerin işlev ve tepkilerindeki değişimlere bağlıdır. Bir maddenin bir etkisine karşı tolerans gelişmişse, aynı gruptaki diğer maddelere karşı çapraz tolerans oluşabilmektedir. Tolerans derecesi maddelere göre değişiklikler gösterir. Yoğun şekilde eroin, kokain, amfetamin kullanan kişiler, kullanmayanlar için öldürücü olabilecek dozların 10 katı dozlara tolerans geliştirebilmektedir⁴¹.

Madde kullanımının sürdürülmesine yol açan unsurlardan biri de yoksunluk belirtileridir. Yoksunluk, uzun süre yoğun madde kullanan kişilerde kan ve dokularda madde yoğunluğu düştüğü zaman ortaya çıkan fizyolojik ve bilişsel belirtilerle birlikte görülen davranış bozukluklarıdır. Kişi yoksunluk belirtilerinden kaçınmak için veya belirtileri düzeltmek için madde almaya yönelir, tipik olarak uyanır uyanmaz tekrar madde alıp gün boyu kullanmayı sürdürür. Kullanılan maddenin cinsine göre yoksunluk belirtileri ve belirtilerin şiddeti de değişir. Alkol, opiyatlar, sedatif-hipnotikler, anksiyolitikler için belirgin yoksunluk belirtileri vardır. Nikotin, amfetamin ve kokain için yoksunluk belirtileri daha silik düzeydedir. Tolerans ve yoksunluk madde kullanımını kısır döngü oluşturarak artırır. Yoksunluk belirtilerini yatıştırmak ve tolerans nedeniyle madde kullanımı süre, sıklık ve miktar bakımından arttıkça fiziksel bağımlılık şiddeti de artmaktadır. Madde bağımlılığı olan bireylerde madde amaçlanandan fazla miktar ve sürelerde alınır, madde kesme girişimleri vardır ancak genelde

başarısızlıkla sonuçlanır. Kişi zamanının çoğunu maddeyi bulmak, kullanmak ya da etkilerinden kurtulmak için çabalamakla geçirir. Toplumsal ilişkiler bozulur. İşlevselliğindeki düşmeye bağlı, işini yapamama, işe gidememe sorunları bazen iş kayıplarına yol açar²³.

Yasadışı madde kullanımıyla ilgili ortaya çıkan karmaşıklık terminolojiye de yansımıştır³⁶. “Kötüye kullanım (abuse)” ya da “bağımlılık (dependence)” oluşturan maddelere değişik zamanlarda değişik isimler verilmiştir⁴⁰. Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal Sayımsal El Kitabı (DSM)’nin 1952 tarihindeki ilk baskısında (DSM-I) madde bağımlılığı “Kişilik Bozuklukları” başlığının “Sosyopatik Kişilik Bozukluğu” alt başlığının içinde (Drug Addiction) yer almıştır⁴². DSM-II’de yine “Kişilik Bozuklukları” başlığının altında ancak “Madde Bağımlılığı” (Drug Dependence) adıyla ayrı bir alt başlık olarak ele alınmıştır⁴³. DSM-III ise ilk kez “Madde Kullanım Bozuklukları” (Substance Use Disorders) ana başlığı ile ele alınmış ve ilk kez madde kötüye kullanımı ve bağımlılık arasında ayırım yapılmıştır. DSM-III-R’de başlık “Psikoaktif Madde Kullanım Bozuklukları” olarak değiştirilmiştir⁴⁴. DSM-IV’te kötüye kullanım ve bağımlılık arasındaki fark sürmüştür ancak kötüye kullanım, bağımlılık başlangıcı için bir işaret olarak daha az ciddi bir tanı olarak düşünülmüştür²³. DSM-5’te ise bağımlılık terimi tanısal bir terim olarak kullanılmamış, bunun yerine madde kullanım bozukluğu terimi kullanılmıştır. DSM-5’e göre alkol ve madde kullanımı, madde kullanım bozuklukları ve maddenin yol açtığı bozukluklar olarak ikiye ayrılmaktadır. Ayrıca bağımlılık sadece madde ile ilişkili olmaktan çıkarılmış ve davranış tabanlı olarak tanımlanmaya başlanmıştır²⁴.

Madde deyişi adı altında 11 grup madde (alkol, amfetamin ya da benzer etkili semptomimetikler, kafein, kannabis, kokain, hallüsinojenler, inhalanlar, nikotin, opiyatlar, fensiklidin, sedative, hipnotik ya da anksiyete gidericiler) tanımlanır. Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar iki gruba ayrılır: Madde Kullanım Bozuklukları (Madde Bağımlılığı ve Madde Kötüye Kullanımı) ve Madde Kullanımının Yol Açtığı Bozukluklar (Madde Entoksikasyonu, Madde Yoksunluğu, Madde Kullanımının Yol Açtığı Deliryum vb.)²³.

2.2.1 Madde Bağımlılığı DSM-IV Tanı Ölçütleri

12 aylık bir dönem içinde herhangi bir zaman ortaya çıkan, aşağıdakilerden üçü (ya da daha fazlası) ile kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz bir madde kullanımı örüntüsü:

(1) aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere tolerans gelişmiş olması:

(a) entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda madde kullanma gereksinmesi

(b) sürekli olarak aynı miktarda madde kullanılması ile belirgin olarak azalmış etki sağlanması

(2) aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere yoksunluk gelişmiş olması:

(a) söz konusu maddeye özgü yoksunluk sendromu

(b) yoksunluk semptomlarından kurtulmak ya da kaçınmak için aynı madde (ya da yakın benzeri) alınır

(3) madde, çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem süresinde alınır

(4) madde kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ya da boşa çıkan çabalar vardır

(5) maddeyi sağlamak (örn. çok sayıda doktora gitme ya da uzun süreli araba kullanma), maddeyi kullanmak (örn. birbiri ardısına sigara içme) ya da maddenin etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama

(6) madde kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinlikleri bırakılır ya da azaltılır

(7) maddenin neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği, sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorununun olduğu bilinmesine karşın madde kullanımı sürdürülür (örn. Kokainin yol açtığı depresyonunun olduğunu bilmesine karşın kokain kullanıyor olma ya da alkol tüketimi ile kötüleştiğini bildiği ülseri olmasına karşın içmeyi sürdürme)

Varsa belirtiniz:

Fizyolojik Bağımlılık Gösteren: Tolerans ya da yoksunluğun kanıtı vardır (yani ya 1'inci ya da 2'inci madde vardır)

Fizyolojik Bağımlılık Göstermeyen: Tolerans ya da yoksunluğun kanıtı yoktur (yani ne 1'inci ne de 2'inci madde vardır)

Gidiş belirleyicileri (tanımlamalar için metine bakınız):

- Erken tam remisyon
- Erken kısmi remisyon
- Kalıcı tam remisyon
- Kalıcı kısmi remisyon
- Agonist tedavide
- Denetimli bir çevrede¹

2.2.2 Amfetamin ve Türevlerinin Bağımlılığı

Amfetamin ve türevleri sıklıkla oral, bazen de intravenöz olarak kullanılırlar. Uyarıcı, zihin açıcı, performans artırıcı, zayıflatıcı etkileri vardır. Kronik kullanımda paranoya, hipertansiyon ve damarlarda fibroid nekroza neden olur. Yoksunluk belirtileri arasında sıkıntı, mutsuzluk, çökkünlük, güçsüzlük, hareketsizlik, kabuslar, fazla uyuma, baş ağrısı, terleme ve intihar girişimi bulunabilir. Belirtiler 2-4 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır. Orta derecede tolerans gelişme potansiyeli vardır. Yüksek dozda alındığında saldırganlık, şiddet davranışı, yönelim bozukluğu, dürtü kontrol bozukluğu, deliryum, kardiyak aritmi, baş ağrısı, konvülsiyonlar, serebrovasküler hastalık, subaraknoid kanama, koma ve ölüm ortaya çıkabilir. Amfetamin doz aşımı paranoid şizofreni için model oluşturduğu düşünülen tipik bir ajitasyon tablosuna yol açar⁴⁵.

MDMA (Metilen dioksi metamfetamin) ekstazi olarak da bilinen bir amfetamin türevidir. Etkileri hem amfetaminlere hem de halüsinojenik maddelere benzer. Oral olarak alınırlar; 20-60 dakikada etki gösterir, etkisi 4-6 saat sürer. Canlılık, hareketlilik, enerji artışı, karşı cinse karşı yakınlık, güven duygusu, sıcaklık, algı değişiklikleri görülür. Beden ısısında, kan basıncında ve nabızda artma, pupillerde daralma, terleme görülür. Ekstazi kullanıcıları bir süre sonra ekstazi kullanmadan hiçbir şeyden zevk alamamaya başlar. Ani ölümler görülebilir. Yoksunluk belirtileri arasında boşluk duygusu, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi sayılabilir. Orta derecede tolerans gelişir⁴⁵.

2.2.3 Halüsinojen Bağımlılığı

Halüsinojenlerin kapsamı içine en sık LSD (lizerjik asit dietilamidin) gibi ergot alkaloidleri, psilosibin gibi indolalkilaminler, dimetiltriptamin, meskalin ile 3,4-metilendioksiamfetamin (MDMA veya ekstazi) gibi fenetilaminler girer ancak bazı durumlarda ve dozlarda halüsinojenik etki oluşturabilen fensiklidin (PCP), ketamin vb. başka maddeler de vardır. Bu maddeler baş dönmesi, güçsüzlük, tremor, bulantı, uyuşukluk hali, parestezi, bulanık görme gibi somatik belirtilere, şekil ve renkleri algılama, nesnelere odaklanmada güçlük, keskinleşmiş duyma hissi, bazen sinestezi dibi duyuşsal belirtilere ve duygudurum değışiklikleri, bozulmuş zaman hissi, rüya benzeri hisler, depersonalizasyon gibi psikolojik belirtilere neden olurlar⁴⁶.

2.2.4 İnhalan (Uçucu Madde) Bağımlılığı

İnhalan maddeler tolüen, n-hekzan, metil butil keton, trikloretilen, trikloretan, diklorometan, benzin ve bütan gibi uçucu hidrokarbonlardır⁴⁷. Bu maddeler arasında yapıştırıcılar, tiner, yağ çıkarıcılar, elbise ve cam temizleyici sıvılar, aseton içeren kozmetik ürünleri, kumaş boyası, çakmak gazı, benzin sayılabilir⁴⁵.

İnhalasyon yolu ile kullanılırlar ve kısa süre içinde etki göstermeye başlarlar. Öfori, inhibisyonun kalkması, relaksasyon, koordinasyon bozukluğu, sersemlik, şaşkınlık, baş dönmesi, sarhoşluk hali ortaya çıkar. Canlı görsel, işitsel ve dokunsal varsanılar görülebilir. Taşikardi, senkop, ataksi, hipotansiyon, yaygın kas zayıflığı, kreatin fosfokinaz düzeyinde artış, EKG'de ST segmentinde çökme, ters T dalgası görülebilir. Kalıcı beyin hasarı ve bilişsel işlevlerde bozulma görülebilir. Hızla tolerans gelişir, yoksunluk belirtileri belirgin değildir ancak uzun süre devam eder. Yüksek dozda alındığında bilinç bulanıklığı, yönelim bozukluğu, kardiyak aritmi, koma ve ölüm ortya çıkabilir⁴⁵.

2.2.5 Kannabis (Esrar) Bağımlılığı

Kannabis (esrar), Cannabis Sativa (hint kenevirinden) elde edilen bir maddedir⁴⁸. 421 çeşit kimyasal madde içermektedir. Etkin maddesi $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinoldür (THC)⁴⁵.

Birçok araştırmaya göre kannabis dünya çapında en yaygın kullanılan yasadışı maddedir. 15 yaş ve üstü popülasyonun %3.7'si yani yaklaşık 150 milyon insan tarafından kullanılmaktadır⁴⁸.

THC yağda çözülür ve inhalasyon sonrası hızla absorbe olur. Kannabinoidler santral sinir sisteminde adenilat siklazı aktivitesini inhibe ederek etki gösterirler. Alındıktan sonra yarım saat içinde etki gösterir ve etkileri 3 saat içinde kaybolur. Taşikardi, ağız kuruluğu, iştah artışı gözlenir. Psikolojik etkileri, renk, ses ve zaman algısında değişiklikler, öfori, relaksasyon sayılabilir. İnhibisyonun kalkması, konsantrasyon azalması, koordinasyon bozukluğu görülebilir. Esrar kullanımını takiben panik, korku gibi anksiyete belirtileri gözlenebilir. Bellek bozukluklarına ve konsantrasyon kaybına neden olabilir. Bilişsel etkileri nedeniyle ergenlerin kullanması daha zararlı bulunmuştur. Esrar kullanımında paranoid hezeyanlarla karakterize psikotik bir tablo görülebilir. Şizofreni gelişme riskinde 7 kat artış olduğu gösterilmiştir; bu bireysel yatkınlığa ve kullanım süresi ve miktarına da bağlıdır. Tekrarlayan kullanımlarda tolerans gelişmektedir, alınmadığı zaman yerinde duramama, sinirlilik, huzursuzluk, gerginlik, uykusuzluk ve iştah kaybı gibi yoksunluk belirtileri gözlenmektedir⁴⁵.

Kannabis son yıllarda artan oranlarda tıbbi hastalıkların tedavisinde kullanılmasına yönelik birçok çalışmada yer almıştır. Kanser, Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AIDS), multipl skleroz, ağrı, glokom, epilepsi gibi hastalıklarda güvenli ve etkili bir tedavi olacağı tartışmaları devam etmektedir⁴⁹. Kannabis ve kannabinoidler kanser kemoterapisine bağlı bulantı-kusma, AIDS hastalarındaki iştahsızlık, nörolojik hastalıklardaki kas spastisitesi ve kronik ağrı gibi belirtileri hafifletmek için terapötik olarak kullanılmaktadır⁴⁸.

2.2.6 Kokain Bağımlılığı

Güney Amerika'da yetişen koka ağacından elde edilir. Sıklıkla buruna çekilerek ya da oral, intravenöz yolla kullanılır. Kokain uyarıcı etki gösterir. Etkisi alındıktan hemen sonra başlar, 30-60 dakika içinde sonlanır. Öfori, kendini iyi hissetme, canlılık, haz duygusunda artma, anksiyetenin kaybolması, kendine güven artışı, cinsel aktivite artışı, midriazis, terleme, beden ısısı ve kan basıncında artma gözlenir. Paranoid tablolar ve psikoz ortaya çıkabilir. Yoksunluk belirtisi olarak yoğun bir depresyon, anksiyete, irritabilite ve durgunluk hali gözlenir. Çok hızlı tolerans gelişir ve bağımlılık potansiyeli yüksektir⁴⁵.

2.2.7 Nikotin Bağımlılığı

Nikotin bağımlılığı en sık rastlanan, en ölümcül, en pahalı ancak en ihmal edilen bağımlılık olmasına rağmen diğer madde bağımlılıklarından bazı nedenlerden ayrılır. Birincisi; nikotin davranışsal entoksikasyona yol açmaz. Nikotin bağımlıları nadiren psikiyatriste başvurur ya da yönlendirilirler. İkinci olarak; toplumun madde bağımlılarına verdiği tepki diğer insanlara ne kadar zarar verdiğiyle ilişkilidir ve tarih boyunca nikotin bağımlılığının diğer insanlara zarar vermediği düşünülmüştür. Üçüncüsü; tütün yoluyla nikotin büyük uluslararası şirketler tarafından açıkça promosyonu yapılan yasal bir maddedir. Temini için sapkın davranışlara ihtiyaç duyulmamaktadır. Dördüncüsü; nikotin kullanmayı bırakanların çoğubunu tedavisiz yaptıklarından, diğer madde bağımlılarının aksine sigara bağımlılarının çoğunun tedaviye ihtiyaç duymadıkları toplumda yaygın kabul gören bir görüştür⁵⁰.

Nikotinin anksiyolitik, anoreksik, antiagregasyon, antidepresif ve bilişsel güçlendirici etkileri vardır. Entoksikasyonu olmaması nikotin bağımlılığını artırabilir. Yoksunluğunda insomni, kilo alımı, huzursuzluk, duygudurumda değişiklik, azalmış kalp hızı meydana gelir. Çoğu yoksunluk belirtisi 1-3 günde tepe noktasına ulaşır, 3-4 hafta sürer, arama ve kilo alımı yaklaşık 6 ay sürer⁵⁰.

2.2.8 Opioid Bağımlılığı

Afyon, eroin, morfin, petidin, metadon, kodein gibi maddeler opioidler içinde değerlendirilmektedir. Morfin doğal yollardan elde edilir. Eroin afyon haşhaşı bitkisinin asit anhidritle işleminden geçirilmesiyle elde edilen yarı sentetik bir opioiddir. Metadon ise sentetik bir opioiddir⁴⁵. Gelişmiş ülkelerde kötüye kullanıma ve bağımlılığa en sık eşlik eden opioid madde eroinidir. Eroin dışındaki opioidlere bağımlılık en sık tıbbi bir tedavinin seyri sırasında ya da bu tip ilaçlara kolay ulaşabile sağlık personelinde görülür⁵¹.

Eroin buruna çekerek, inhalasyonla ve intravenöz yolla kullanılır. Alındıktan kısa bir süre içinde etki gösterir, etkisi 4-6 saat sürer. Öfori, ağrı hissini kaybı, kalp ve solunum hızında yavaşlama, yüz kızarması, kan basıncında artma, miyozis, kusma ve konstipasyon, beden ısısında düşme ve konuşmada yavaşlama görülür. Burun septumunda delinme, pnömoni, tüberküloz sık görülür, hepatit, HIV gibi hastalıklar ortak enjektör kullanımı ile bulaşabilir, enjeksiyon yerinde abse gangren, vaskülit gelişebilir. Opioidlere karşı tolerans çok hızlı gelişir ve bağımlılık potansiyeli yüksektir. Yoksunluk belirtileri 6-8 saat içinde başlar, üçüncü gün en üst

düzeğe ulaşır, ortalama 7-10 gün sürer. Anksiyete, iştahsızlık, uykusuzluk, midriazis, sinirlilik, terleme, bulantı, kusma, diare, lakrimasyon, güçsüzlük, karın ağrısı, piloereksiyon, kas ve kemik ağrıları, rinore gibi yoksunluk belirtileri görülür⁴⁵.

2.2.9 Sedatif- Hipnotik- Anksiyolitik Bağımlılığı

Bu grupta benzodiyazepinler ve benzodiazepin reseptör agonistleri, barbituratlar, meprobamat, kloralhidrat gibi çeşitli sedatif hipnotikler yer alır. Çoğu oral alındıktan sonra karaciğerde oksidasyon yolu ile biyotransformasyona uğrar, genellikle aktif metabolitleri vardır. Primer etkilerini GABA tip A reseptör kompleksi üzerinde gösterirler. Çoğunun SSS üzerinde doza bağı doğrudan depresan etkisi vardır. Epilepsi eşliğini yükseltirler. Plazma en yüksek düzeyine oral alımdan 1 saat sonra ulaşırlar. Kısa süreli gevşeme ve öfori, koordinasyon bozukluğu, düşünme ve bellekte bozulmalar, cinsel ve agresif dürtülerde disinhibisyon ve emosyonel labilite eklenir. Toksik dozlarda nistagmus, diplopi, ataksi, hipotoni, konfüzyon ve vital bulguların baskılanması ortaya çıkar³⁹.

2.2.10 Sentetik Kannabinoid Bağımlılığı

Sadece 2009-2016 yılları arasında 739 yeni sentetik madde ortaya çıkmıştır. Bunların önemli bir bölümünü sentetik kannabinoidler oluşturmaktadır. Kolay ulaşılabilir ve daha ucuz olmaları nedeniyle kullanımları giderek yaygınlaşmıştır. Kullanıcılar da hangi maddeyi kullandıklarını ve ne kadar dozda aldıklarını bilmemektedirler. Çok fazla sayıda olduklarından laboratuvar testlerinde saptanmaları zor olmaktadır².

Sentetik kannabinoidler beyinde esrarın bağılandığı CB1 reseptörlerine 9-THC'den genelde çok daha potent şekilde bağlanırlar. Ayrıca THC parsiyal agonist iken sentetik kannabinoidler tam agonisttir. Sentetik kannabinoid kullanımında önceden tahmin edilemeyen, akut zehirlenmeler, epileptik nöbetler, ölüm gibi birçok komplikasyonla karşılaşmaktadır⁵².

2.3 Epidemiyoloji

Madde kullanım bozukluklarının yaygınlığını değerlendirecek epidemiyolojik çalışmaların yapılması, madde kullanan kişilerin bunu gizleme eğiliminde olması, genel örnekleme madde kullanan gruba ulaşmanın zor olması, kullanıcıların genellikle bazı bölgelerde toplanmasına bağı olarak sıklığın genel dağılıma uymaması gibi nedenlerle oldukça zordur. Bununla birlikte

çalışmalar çoğunlukla anketler ile yapıldığı için sadece kullanıcılar saptanmakta, bağımlılığın tanımını yapmak zor olmaktadır⁴⁵.

Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi'nin (UNODC) 2015'teki Dünya Uyuşturucu Madde Raporu'na göre, 2013'te son 1 yıl içinde, 15-64 yaş aralığında tahmini 246 milyon kişi yani her 20 kişiden biri yasadışı madde kullanmıştır. Her 10 yasadışı madde kullanıcılarından biri yani 27.4 milyon kişi ise madde kullanım bozukluğu ya da madde bağımlılığından muzdariptir⁵³. UNODC'nin 2017'deki Dünya Uyuşturucu Madde Raporu'na göre ise 2015'te son 1 yıl içinde 15-64 yaş aralığında tahmini 255 milyon kişi yasadışı madde kullanmıştır. Madde kullanım prevalansı %5.2'den %5.3'e çıkmıştır. Madde kullanım bozukluğu ya da madde bağımlılığı tanısı alanların sayısı 29.5 milyona yükselirken yıllar içinde prevalansının yaklaşık olarak %0.6 olduğu ve değişmediği bulunmuştur. Yaklaşık 12.19 milyon kişinin enjeksiyon yoluyla damar içi madde kullanımının olduğu; bu kişilerden yaklaşık 1.65 milyon kişinin HIV, 6.1 milyon kişinin hepatit C ve 1.3 milyon kişinin hem HIV hem hepatit C ile yaşadığı görülmüştür. En az 190.000 kişinin ölümünün maddeyle direkt ilişkili (yüksek doz vb.) olduğu bulunmuştur².

2001 yılında yapılan Madde Kötüye Kullanımı Üzerine Hane Halkı Çalışması (NHSDA) verilerine göre, ABD'de 12 yaş ve üstü 16.6 milyon kişinin (%7.3) alkol bağımlılığı ya da kötüye kullanımı olduğuna; 2.4 milyon kişinin hem alkol hem de yasal olmayan madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı olduğuna ve 3.2 milyon kişinin yasal olmayan madde (alkol hariç) kötüye kullanımı veya bağımlılığı olduğuna işaret etmektedir.³⁶

ABD'de rastgele seçilen 12 yaş ve üzeri 70000 kişinin katıldığı bir ulusal araştırma olan ABD Uyuşturucu Kullanımı ve Sağlık ulusal Anketi (NSDUH) raporuna göre 2010 yılında son 1 ay içinde yasadışı madde kullanım oranı %10.1, 2011'de %10.1, 2012'de %9.5, 2013'te %8.8 olarak bulunmuştur. Amerikalı gençler arasında en yaygın kullanılan madde alkol ve tütünden sonra esrardır⁵⁴.

Alkol ve Uyuşturucu Kullanımına Yönelik Avrupa Okul Anketi Projesi (ESPAD) Avrupa ülkelerinde sigara, alkol ve yasadışı madde kullanım yaygınlığı anketi olarak uygulanmakta ve 4 yılda bir tekrarlanmaktadır. 2011 ESPAD raporunda ortalama madde kullanım oranı %18 bulunmuş, ülkeler arası ciddi oranda farklar olduğu anlaşılmıştır. Tüm Avrupa ülkelerinde

ortalama olarak erkeklerin %21'i ve kızların %15'i yaşamları boyunca en az bir kez yasadışı madde kullanmıştır⁵⁵.

Erkeklerde alkol ve madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı kadınlara göre iki kat fazla görülür (erkekler %10, kadınlar %4.9). Alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı eğitim düzeyi ile bağıntılı olmadığı halde; lise eğitimini tamamlamayanlar üniversite mezunlarına göre daha fazla oranda yasadışı madde bağımlılığı gösterirler (lise mezunları %3.7, üniversite mezunları %0.9)³⁶. Erkekler kadınlara göre madde sorunu ve damar yolu ile madde kullanımı için daha yüksek riske sahiptirler; kadınlar ise reçete edilen ilaçları erkeklere göre daha fazla kötüye kullanmaktadır⁵⁶.

Madde alt gruplarına bakıldığında ise tüm dünyada 143-190 milyon kişinin yaşam boyu en az bir kez esrar kullandığı bildirilmektedir. 15-64 yaş arası dünya popülasyonunun %3.3-%4.4'üne denk gelmektedir. Dünya genelinde 15-64 yaş arası popülasyondan 16-51 milyon kişinin yaşam boyu en az bir kez amfetamin; 12-24 milyon kişinin ekstazi; 15.6-20.8 milyon kişinin kokain ve 15-21 milyon kişinin de yaşam boyu en az bir kez opioid kullandığı bildirilmektedir.⁵⁶

Psikiyatrik bozukluğu olan kişilerde “self medikasyon” nedeniyle madde problemi ortaya çıkması ihtimali daha yüksektir. En sık madde bağımlılığı ya da kötüye kullanımının görüldüğü psikiyatrik bozukluklar; bipolar afektif bozukluk ya da depresyondur. Anksiyete bozuklukları, şizofreni, antisosyal kişilik bozukluğu ve borderline kişilik bozukluğu madde kullanım bozukluklarının sık eşlik ettiği diğer psikiyatrik bozukluklardır. Kronik ağırlı hastalarda da madde kötüye kullanım potansiyeli bulunmaktadır⁵⁶.

Türkiye’de madde kullanımının yaygınlığını araştıran ilk çalışma, 1991 yılında 1500 lise öğrencisi ile anket çalışmasıdır. Bu çalışmada herhangi bir maddeyi hayatında ilk kez kullanan ergenlerin oranı %2.6, esrar kullanım oranı ise %0.7 olarak bulunmuştur⁵⁷. 1991’den günümüze yapılan madde kullanımının yaygınlığı ile ilgili araştırmalar daha çok tek merkezli ve uygulama kolaylığı nedeniyle özellikle lise ve üniversite öğrencilerine yönelik çalışmalardır. Araştırmaların önemli bir kısmının yöntemleri de farklılıklar göstermektedir⁵⁸.

Ögel ve arkadaşları tarafından 2001 ve 2004'te yapılan anket çalışmaları benzer örnekleme ve yöntemi kullandığı için karşılaştırılabilir durmaktadır. Lise öğrencileri arasında yaşam boyu madde kullanım yaygınlığı ile ilgili olarak yapılan bu çalışmalarda, 2001'de son 1 ay içinde tütün kullanma yaygınlığı %59, alkol kullanım yaygınlığı %57.7, esrar kullanım yaygınlığı %4.8 olarak bulunurken; 2004'te son 1 ay içinde tütün kullanım yaygınlığı %37, alkol kullanım yaygınlığı %51.2 ve esrar kullanım yaygınlığı %5.8 olarak bulunmuştur.^{59,60}

UNODC tarafından 2003 yılında yine öğrenciler arasında yapılan araştırmada, yaşam boyu en az bir kez esrar kullanım yaygınlığı Adana'da %3.3, Ankara'da %2.9, Diyarbakır'da %5.1, İzmir'de %6.1 ve Samsun'da %3.8 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ABD ve Avrupa ülkelerindeki çalışmalarla kıyaslandığında, tütün ve uçucu maddeler dışında kalan maddelerin kullanım yaygınlığı söz konusu ülkelerde aynı yaş grubundaki öğrenciler arasında daha yüksek olduğu bulunmuştur⁴⁵.

2002'de Türkiye'de 72 ilde yüz yüze yapılan çalışmanın verilerine göre ise; yaşam boyu en az bir kez madde kullandığını belirtenlerin oranı %1.3'tür. Erkeklerde kadınlara göre, 15-24 yaş grubunda ise 25 yaş üstüne göre madde kullanım yaygınlığı daha yüksek bulunmuştur⁶¹.

2012'de Evren ve ark. tarafından yapılan 4800 lise 2 öğrencisinin katıldığı anket çalışmasında yaşam boyu en az bir kez deneme oranı en yüksek nargile (%45.4) saptanmış, nargileyi sırasıyla alkol (%34.2), sigara (24.4), uçucu maddeler (%4.9), benzodiyazepin (%3.8), esrar (2.9), kokain (%0.6) ve eroïn (%0.4) izlemiştir⁶².

2.4 Madde Bağımlılığının Etiyolojisi

Maddelerin etkileri, bağımlılığın gelişme sürecinde önemli bir yer tutsa da, bağımlıların madde etkilerini aynı şekilde yaşamadıkları veya aynı grup etmenlerle motive olmadıkları kabul edilmektedir. Sürecin farklı evrelerinde farklı etmenlerin önemli olabileceği vurgulanmaktadır. Böylece maddenin bulunabilirliği, toplumsal kabul ve akran baskısı maddenin ilk denenmesinde ana belirleyiciler olmaktadır; fakat kişilik, biyolojik gibi diğer etmenler ilgili maddenin etkilerinin nasıl algılandığı ve tekrarlı kullanımının hangi dozlarda santral sinir sistemi değişikliklerine yol açacağını belirlemektedir. Maddenin özgül etki mekanizmalarını da içeren diğer etmenler hala madde kullanımını madde bağımlılığına taşıyan temel belirleyici

olabilirken, diğ er etmenler madde kullanımını yan etkilerini ve bağımlılıktan başarı ile iyileşmeyi belirleyen önemli etkilere sahiptir³⁶.

Madde bağımlılığı biyolojik, psikolojik, davranışsal ve sosyal etkenlerin birlikte rol oynadığı bir hastalıktır¹.

2.4.1 Psikolojik Etkenler

Klasik psikodinamik literatürde bağımlıların psikoseksüel gelişimin pregenital, oral ya da arkaik dönemlerine gerilediği belirtilmiştir. Ego işlevlerindeki bozukluk temel olarak değerlendirilmiştir. Ego güçsüzlüğü bağımlılık davranışını belirleyen en önemli etmenlerdendir. Çevredeki kişi ve nesnelere geçerli, gerçekçi, sürekli ve tutarlı ilişkiler kurulamaz. Kişi gerçeği anlamak, tanımak ve yaşamaktan kaçınır. Kişiyi kaygıdan kurtaracak olumlu savunma düzenekleri kurulamaz. Klasik psikanaliz öğretisinin temelini atan Freud'a göre psikoseksüel gelişim dönemlerinden biri olan oral dönemde oluşan sorunlar nedeni ile bağımlılık oluşmaktadır. Bunun sonucu oral kişilik yapısı gelişmektedir. Bu yapının özellikleri arasında anneye aşırı bağımlılık, açgözlülük, karamsarlık, iç çöküntü, kolay duygulanma, tutarsızlık sayılabilir. İnsan geliştikçe ağız dönemine ilişkin nesnelere yön ve biçim değiştirir. Çocukluk döneminde doyum sağlayan su, süt, anne memesi gibi nesnelere, ileri yaşlarda alkol, sigara ve maddeye dönüşür. Böylece doyum sağlama ve hazza ulaşma nesnelere alkol, sigara ve uyuşturucu olur⁶³.

Madde bağımlılığının davranışsal modelleri bu bozukluğun gelişmesinde öğrenmenin önemini vurgulamaktadır. Klasik ve operan koşullanma yoluyla, olaylar ve olaylar hakkında edinilen bilgi arasındaki bağlantı madde kullanım davranışını pekiştirmektedir. Çevresel etmenlerle eşleştirilen tekrarlanan madde kullanımını bu etmenleri koşullanmış uyaranlara dönüştürür ve madde kullanım davranışı bu şekilde gelişir. Bu öğrenilmiş bağlantılar daha sonra maddenin benzer bütün durumlarda kullanılacağı fikrini ve beklentisini ortaya çıkarır. Böylece maddenin kokusu, madde alınan ortamları görmek, o ortamı, anı anımsatacak benzer ortamlarda bulunmak madde kullanımını tetikleyen unsurlar haline gelir⁶³.

2.4.2 Biyolojik Etkenler

Madde kötüye kullanımında ya da bağımlılığının gelişimine kalıtsal etkenlerin rolü hakkında yeterli düzeyde bilgi yoktur ancak bağımlılıkların multifaktöryel, multigenetik etyolojiye sahip olduğu söylenebilir. Ebeveynleri sigara içenlerin tütün bağımlılığı riski iki kat daha fazla olarak saptanmıştır⁶⁴.

Madde ve alkol kullanım bozukluklarına yatkınlıkta genetiğin %40-60 oranında rol oynadığı iddia edilmektedir⁶⁵. Alkol ve madde bağımlılığına yatkınlıkta, hem dezinhibisyon ile karakterize bozukluklara yatkınlık sağlayan ortak genetik faktörler hem de bağımlılığa özgü genetik faktörler ortak rol oynar⁶⁶. Ergenlerde ve erişkinlerde GABAA reseptörünü kodlayan GABRA2 genindeki polimorfizmler ile hem alkol, madde bağımlılığı hem de dışavurum problemleri arasında ilişki gösterilmiştir⁶⁷.

Endojen opioid sistemi alkol, opioid ve kokaini içeren çok sayıda maddenin etkisini pekiştirmeye ilişkilidir⁶⁸. Opioid reseptörünü kodlayan OPRM1 geni ve madde bağımlılığı arasında ilişki bulunmuştur⁶⁸. Endojen kannabinoid sisteminin dopamini kullanarak beyinde ödülle ilgili yolları düzenlediği düşünülmektedir. CB1 olarak adlandırılan beyindeki ana kannabinoid reseptörünü kodlayan CNR1 genindeki küçük nükleotid polimorfizmlerinin esrar bağımlılık belirtileri ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁶⁹.

Dopamin ile ilgili yapılan çalışmalarda tutarlı sonuçlar alınmasa da pek çok çalışmada dopamin D2 reseptör gen DRD2 polimorfizmleri madde bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir⁷⁰. DRD1 polimorfizminin madde bağımlılığı, patolojik kumar oynama, aşırı yemek yeme davranışı olanlarda, DRD3 gen polimorfizminin ise kokain bağımlılarında daha sık olduğu gösterilmiştir⁷¹. DRD4 geni ise dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), risk alma ve yenilik arayışı gibi mizaç özellikleri üzerinden madde ve alkol kullanım bozukluklarına yol açıyor görünmektedir⁷².

Bazı kişiler bir maddeyi tek bir kez kullansa da bağımlılık geliştirebilir. Bunun bir nedeni bazı maddelerin diğerlerine göre çok daha fazla bağımlılık yapma potansiyeline sahip olmasıdır. Diğer bir nedeni ise, bazı kişilerin daha dürtüsel ve genetik olarak disfonksiyonel bir ödül sistemine sahip olmasıdır. Bu durumun madde kullanımına ve madde bağımlılığına eğilim oluşturduğu düşünülmektedir⁷³.

2.4.3 Sosyokültürel Etkenler

İnsanlar madde bağımlısı olarak doğmazlar. Beden yapılarının doğal olarak maddeye gereksinimi yoktur. Yaşamlarının ileri dönemlerinde insan madde ile tanışır, onu kullanır ve belki de yaşamı boyu artık ondan ayrılamaz. Bağımlılık oluştuğunda insan kendi doğasından uzaklaşmış ve ancak bir nesne ile varolabilir konuma gelmiştir. Bu nedenle bağımlılık teorisi, tek başına insan etkeni üstüne kurulamaz. Çevresel etkenler doğrudan madde bağımlılığıyla ilintilidir⁶³.

Maddenin kolay elde edilebilir olması, madde kullanmanın toplumda kabul edilebilir görülmesi, medyanın özendirici tutumu, sık toplum değişikliği, komşuluk bağlarının zayıf olması, ekonomik yoksunluk madde kullanımıyla ilişkili toplumsal risk faktörleridir⁷⁴.

Dinin yasaklayıcı tavrı madde kullanımı üstüne önemli bir baskı yaratmaktadır. İslamiyette keyif verici maddeler kesin bir dille yasaklanmıştır ve kullananların şiddetle cezalandırılmaktadır. Korku, önemli bir önleyici etkidir. Ancak, din ve gelenekler hiçbir zaman tek başlarına yeterli bir koruyucu değildir. Çünkü tek başına caydırıcı etkenler, önlemenin sadece bir parçasını oluşturmaktadır⁶³.

Ebeveynin alkol ya da madde kullanıyor olması, anne babanın çocuğu ihmal etmesi, aile içi şiddet, parçalanmış aile, çok çocuklu ailede ebeveynlerin çocuklarının sorunları ile yeterince ilgilenememesi, çocuk yetiştirme tutumlarında çatışma yaşanması, aşırı disiplin ya da aşırı serbest bırakma, çocuğun eğitimi ve geleceği ile yeterince ilgilenmeme madde kullanım riskini artıran ailesel risk faktörleridir⁷⁴.

Ergenlikte madde kullanımı ebeveynlerin gözlemlemesi, çocukluk dönemi sorunlu davranışlar ve akademik başarıyla bire bir bağlantılıdır. Yapılan uzun süreli araştırmalar, ebeveynlerin gözlem ve denetiminin ergenlerdeki madde ve alkol kullanımına başlama yaşını geciktirdiği ve yoğun kullanım davranışını engellediğini ortaya çıkarmıştır. Ergenlerin ve genç yetişkinlerin alkol-madde kullanımına başlama ve bu davranışı sürdürme nedenlerinden biri de akranlarının bu konudaki teşvik ve destekleridir⁶³.

Bireysel risk faktörlerine bakılacak olursa; madde kullanımına erken yaşta başlamanın, çocukluk çağında travmaya ve ihmale maruz kalmanın, prenatal olarak sigara, esrar, alkol ve

diğer maddelere maruziyetin de madde bağımlılığı riskini artırdığı gösterilmiştir⁷⁵. Kişiyi madde kullanımına başlamaya iten diğer bireysel faktörler arasında sosyalleşme sorunları yaşamak, sık sık risk alıcı davranışlarda bulunmak ve düşük engellenme eşiğine sahip olmak bulunmaktadır. Ayrıca çocukluk ve ergenlik döneminde teşhis edilen davranım bozukluğu; dürtüselliğin eşlik ettiği bir durum olarak madde kullanım bozukluğu riskini arttıran nedenler arasındadır. Madde bağımlısı kişilerin kişilik yapılarının olgunlaşmamış, hazzı ertelemeyi beceremeyen, istikrarlı bir ilişki kurmakta zorluk çeken, özgüveni düşük, kendileriyle barışık olmayan, yüksek kaygı seviyeli, düşük oranda girişken, umursamaz, isyankar, hastalık hastalığına eğilimli olmaya daha meyilli oldukları düşünülmektedir. Fakat her kişilik özelliğinde olan insan bağımlı hale gelebilir. Madde bağımlısı olan kişilerde %30 oranında antisosyal kişilik bozukluğuna rastlandığı bildirilmektedir. Sınırdaki kişilik bozukluğu, pasif agresif kişilik bozukluğu madde bağımlılarında sıklıkla rastlanılan diğer kişilik bozukluklarıdır⁶³.

2.5 Madde Bağımlılığının Nörobiyolojisi

Bağımlılığın madde kullanıcısının beyinde yapısal ve nörokimyasal değişikliklere bağlı olarak istemli madde kullanımına dönüşmesi biçiminde bir “beyin hastalığı” olduğu vurgulanmaktadır³⁶.

Maddenin etkisiyle “beyin ödül döngüsü”nü oluşturan mezokortikolimbik dopamin sistemi yeniden modellenir ve beyin yapı ve işlevlerinde kalıcı değişiklikler oluşur. Kortikobazal döngü ödül sisteminin merkezidir. Ödülle ilişkili bu iletişim ağının içinde; anterior singulat, orbitofrontal korteks (OFC), ventral striatum, ventral pallidum ve orta beyin dopamin nöronları gibi yapı ve bağlantılar yer alır. Dorsal frontal korteks, amigdala, hipokampus ve talamus gibi özgün beyin yapılarının da ödül döngüsünde yeri vardır³⁴.

Dürtüselliği yöneten “aşağıdan-yukarı” devre, ventral striatumdan başlayıp talamusa, talamustan ventromedial prefrontal kortekse (VMPFC) ve VMPFC’den tekrar ventral striatuma uzanan bir döngüdür. Bu devre sıklıkla prefrontal korteks (PFC) ile “yukarıdan-aşağı” kontrol edilir. Eğer bu yukarıdan aşağı inhibisyon sistemi yetersiz kalırsa veya ventral striatumun aktivitesi baskın gelirse dürtüsel davranışlar ortaya çıkar. Kompulsif davranışı yöneten “aşağıdan-yukarı” devre ise, dorsal striatumdan talamusa, talamustan orbitofrontal kortekse (OFC) ve OFC’den tekrar dorsal striatuma uzanan bir döngüdür. Bu devre, OFC ile “yukarıdan

aşağı” kontrol edilir. Eğer bu yukarıdan aşağı inhibisyon sistemi yetersiz kalırsa veya dorsal striatumun aktivitesi baskın gelirse kompulsif davranışlar ortaya çıkar. Dürtüsel davranışlar ve kompulsif davranışlar farklı nöronal devrelerle ilişkili olsa da ventral döngü ile ilgili olan dürtüsel davranışlar, dorsal döngü ile ilgili olan kompulsif davranışlara dönüşebilir. Madde bağımlılığı da buna örnek verilebilir. Başlangıçta madde kullanımı gönüllü ve dürtüsel bir davranış olsa da madde kullanımının tekrarlanmasıyla yoksunluğun zorlayıcı belirtilerini azaltmak için madde arama ve madde alma davranışları üzerindeki kontrol kaybedilerek madde kullanımını kompulsif bir davranışa dönüşür⁷³.

Bağımlılık oluşumunda maddenin tekrarlayıcı alımıyla birlikte oluşan nöroplastik değişiklikler (örneğin yeni hücre ve sinapsların yapımı veya gereksiz olanların ortadan kaldırılması, dendritik dallanmada artış, kırplıma vb.) önemlidir. Maddenin ilk alımından itibaren ventral tegmental alanda başlayan nöroplastik değişiklikler daha sonra PFC ve nukleus akumbense uzanır. Hayvan deneylerinde uzun süre maddeye maruz kalma sonucu beyinde moleküler ve hüresel düzeyde; gen transkripsiyonu değişiklikleri ve sinaptik değişiklikler oluştuğu ve bunların da davranışsal anomalilere neden olduğu izlenmektedir³⁴.

Çeşitli maddeler farklı düzeneklerle beyinde nörokimyasal değişikliklere neden olurlar. Kokain, amfetamin, MDMA (ekstazi) direkt olarak beynin esas ödöl yolağı olan mezolimbik dopamin yolağında dopamin artışına yol açarak etki gösterir. Nikotin, alkol, opioidler, sentetik kannabinoidler ve kannabis ise, sırasıyla nikotin, GABA, opioid ve kannabinoid reseptörleri üzerinden indirekt olarak dopamin ateşlenmesi ve salınımına neden olur⁷⁰.

3 BİLİŞSEL İŞLEVLER

Biliş; duyum ve algılardan gelen veriler üzerinde, plan ve stratejiler uygulanarak elde edilen dil, problem çözme ve düşünme gibi bir hayli karmaşık süreçlere verilen isimdir. Bilgi işleme; bilginin duyumsanıp algılanması, seçilmesi, özümstenerek kodlanması (encoding), depolanması (storage), geri çağırılması (retrieval) ve davranışların oluşturulması işlemlerini kapsar⁷⁶.

3.1 Bellek

Bellek terimi geçmiş deneyimlerin anımsanması ile ilgili çeşitli faktörleri içerir. Bellek bir uyarının algılanması ile onun yendien anımsanması arasında gerçekleşen özgün fizyolojik ve psikolojik süreçlere dayanır. Algılama, dikkat, emosyonel durum, uyarının içeriği ve süresi gibi bazı faktörlere bağlıdır. Hatırlama ve tekrar ortaya çıkarma, bilince çıkarma ve sözel olarak ifade etme yeteneğinin göstergesidir⁷⁷.

Bellek çeşitli yazarlar tarafından farklı özelliklerine göre sınıflandırılır. Zamansal sınıflamaya göre bellek çok kısa süreli (anlık), kısa süreli (çalışma belleği) ve uzun süreli bellek olarak üç grup tanımlanmıştır. Sonradan duysal bellek, yani duysal kanallardaki girdiye dayanan bilginin milisaniyeler içinde depolanması da sınıflamaya eklenmiştir.⁷⁸

Bellek içeriğine göre, kabaca ikiye ayrılabilir, bunlar açık bellek(explicit, ifade edilen, declarative) ve örtük bellek(implicit, ifade edilmeyen, non declarative). Açık bellek kabaca bilgi ile örtük bellek ise beceriler ile ilgilidir. Açık bellek, bireyin bilgiyi edinme ve anımsama sürecinin farkında olduğunu belirten bir terimdir, insanlar, yerler, şeyler hakkında gerçek bilgi ve bunların ne anlama geldiğini bilmeyi anlatır. Örtük bellek, bireyin bilgiyi edinme sürecinin, hatta böyle bir bilgiye sahip olduğunun bile farkında olmaması anlamındadır. Epizodik (olaysal) bellek, kişisel bilgiler ve olaylara ait, sözel olmayan bilgiler içerir ve aktif olarak anımsanır, semantik (anlamsal) bellek ise sözel ve genel gerçeklerle ilgili bilgiler içerir ve bilinir. Kısa süreli bellek ya da çalışma belleği, parietal korteks ve PFK'nın özellikle arka-yan bölümü (dorsolateral PFK) ile ilgili olup bu alanlar bilgiyi güncel tutan yapılardır. Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi limbik sistemle, depolanması beyin korteksiyle, bilginin geri çağırılması ise prefrontotemporal ağ ile ilişkilidir⁷⁸.

3.2 Dikkat

Dikkat, bireyin duyu organları aracılığıyla ulaşabildiği ve bu yolla farkında olduğu gelen uyarıcılara zihinsel alıcılarını yönlendirmesi durumu olarak tanımlanabilir⁷⁹.

Dikkat üç komponent içermesiyle kavramlaştırılır. Bunlar seçici dikkat, sürdürülen dikkat ve bölünmüş dikkattir. Seçici dikkat çoğunlukla konsantrasyon olarak bilinir ve gelen bilgiyi idrak ederken, rakip bilgiyi görmezden gelebilme yetisi olarak tanımlanabilir. Bunun yanında sürdürülen dikkat ya da diğer adıyla vijilans belirli zaman periyodunu aşan bir aktiviteye odaklanmak ve onu sürdürmek için gerekli olan işlevler olarak tanımlanır⁸⁰.

3.3 Yürütücü işlevler

Yönetici işlevler bilgi işlemede sürdürülen bir işlemler bütünüdür. Bu işlemler arasında şema ve kurulumları korumak, gerektiğinde değiştirip düzenlemek, bozucu etkileri karşı koyabilmek, zaman ve mekan üzerinde olayları bütünleştirebilmek, belleği taramak, strateji kurup değiştirmek ve plan yapmak yer alır⁷⁶.

3.4 Görsel uzaysal süreçler

Görsel uzaysal süreçler, görselleştirme, yönelim, nesnelere yönünü ve uzaklıklarını belirleyebilme ve görsel uzaysal dikkat gibi işlevleri içermektedir. Sağ hemisferin, özellikle sağ parietal lobun hasarı sonucunda görsel-uzaysal işlevlerde yetersizlikler oluşmaktadır. Primat görme sisteminde nesnel algılama ve görsel uzaysal algılamaya eşlik eden iki işlevsel yol bulunmaktadır. Bunlar her ikisi de primer görme korteksinden başlayan oksipito-temporal yolak ve oksipito-parietal yolaktır. İlk yolak nesnenin nerde olduğuyla ikinci yolak ise nesnenin ne olduğuyla ilgilidir. Ne ve nerede bilgisi birlikte kullanılmaktadır ve bu birleştirici işlevi prefrontal korteks üstlenmiştir⁷⁶.

3.5 Madde Bağımlılığı ve Bilişsel işlevler

Madde bağımlılığı psikolojik ve nörolojik bakış açısıyla değişen bilişlerden oluşan bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Madde bağımlılığında ödülü takip etmekle ilişkili ve hayatta kalmaya yarayan davranışları nöral olarak yöneten normal öğrenme ve bellek süreçlerinin gasp edilmesi söz konusudur⁸¹.

Alkol ve madde kullanımının akut dönemde bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Son dönem yapılan araştırmalarda alkol ya da maddelerin kronik kullanımının

arınma sağlandıktan sonra uzun dönemde de kalıcı ya da uzun süreli bilişsel işlev bozukluklarına neden olduğu üzerinde durulmaktadır. Maddelerin neden olduğu kalıcı bilişsel bozulmalara etki eden faktörler; maddenin cinsi, çevre ve kişinin genetiğidir⁸².

Yazında alkol bağımlılığının kısa ve uzun süreli arınmalardan sonra bilişsel işlevlerin bir kısmında kalıcı bozulmalar yarattığına dair çelişkili sonuçlar içeren pek çok araştırma bulunmaktadır. Alkol bağımlılığında kısa süreli arınma (1 ay vb.) sonrası karar verme, bilişsel esneklik, dikkat ve anlamayla ilgili olumsuz etkilenmelerin devam ettiğini; hatta daha uzun süreli arınma (ortalama 6 yıl) sonrası karar verme, görsel mekansal işleme, sözel kısa süreli bellek, bölünmüş dikkat gibi bilişsel işlevlerde bozuklukların sürdüğünü gösteren araştırmalar mevcuttur^{83,84}. Alkol bağımlılığının alkolle ilişkili kalıcı bunama ve Wernicke Korsakoff sendromu gibi bellekte kalıcı bozulmalara neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca belirtilen bellek bozukluklarının etiyolojisinde birden fazla alkolden arınma tedavisi almanın yeri olduğu; nöronal kaybın ve bilişsel işlevlerdeki bozulmanın geçirilen bu çekilme sendromlarının sayısı ile doğru orantılı olduğu belirtilmektedir⁸⁵.

Kannabis bağımlılığında da kısa ya da uzun süreli arınmalardan sonra kalıcı bilişsel bozulmaların devam edip etmediği konusunda yazında oldukça çelişkili sonuçlar içeren araştırmalar mevcuttur⁸⁶. Uzun süreli ve yoğun içiciliğin olduğu kannabis bağımlılığında bile 1-3 ay arası arınma sürelerinden sonra bilişsel bozulmaların kalıcı olmadığını gösteren pek çok araştırma bulunmaktadır^{84,87}. Ancak yapılan araştırmaların bir çoğu erişkinlerle karşılaştırıldığında ergenlerde kannabis bağımlılığının 1-3 ay arası arınma sürelerinden sonra bile, muhakeme, bilişsel esneklik, karar verme ve plan yapma gibi yürütücü işlevler, dikkat ve konsantrasyon ve sözel akıcılık gibi bilişsel işlevlerde kalıcı bozulmalara neden olabildiği yönünde sonuçlar vermektedir⁸⁸.

4 S100B

S100B hücre içi bir protein olup S100 proteini ailesinin bir üyesidir. 10.5 kDa ağırlığındadır ve EF- el tipi kalsiyum bağlayıcı proteinlerdendir. Sağlıklı insanlarda da 21. Kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanan bir protein olduğundan Down Sendromunda S100B ekspresyonu artar⁸⁹. S-100 proteinleri Schwann hücreleri, melanositler, gliyal hücreler, kondrositler, adipositler, myoepitelial hücreler, makrofajlar, Langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositlerde bulunur. Ancak en çok beyinde astrositlerden eksprese edilir. Alfa-beta ile beta-beta heterodimerleri S100B proteini olarak tanımlanır ve alfa-beta izoformu gliyal hücrelerde, beta-beta izoformu beyin astrosit ve Schwann hücrelerinde yer alır. Dolayısıyla S100B sinir dokusu için yüksek oranda özgüdür⁹⁰.

S100B proteinleri kalsiyum bağlayan asidik proteinlerdir ve hücre şekli, enerji metabolizması, kasılma, hücreler arası iletişim, hücre içi sinyal taşınması hücre büyümesinden sorumludur^{4,5}. S100B sitoplazmada bulunur astrosit ve oligodendrositlerden aktif olarak salınır^{6,7}. Hücre dışı S100B'nin etkileri konsantrasyonuna bağlıdır⁸. Mikromolar konsantrasyonlarda apoptozisi indüklerken nanomolar konsantrasyonlarda astrositler ve nöronlar için büyüme ve/ veya farklılaşmaya sebep olur. S100B astrositik aktivasyonun göstergesidir^{9,10}.

S100B glial hücreler ve glial hücrelerle nöronlar arasındaki etkileşimi düzenleyen sitokin benzeri aktiviteler gösteren sekretuar bir proteindir. Bu etkileri için RAGE gerekliliği bilinmektedir. Astrositlerden S100B salınımı (serum, oksijen ve glikoz yokluğu) metabolik stres altında olur^{91,92}. S100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda görev alır⁹³. Ayrıca transgenik farelerde yapılan çalışmalarda hipokampus dentritlerinde S100B' nin yüksek dansitede olduğu ve özellikle ilk bir yıllık dönemde, nörofibriller ağların oluşması için gerekli olduğu bildirilmiştir⁹⁴. S100B nörojenezi de arttırabilir⁹⁵.

S100B sağlıklı insanların kanında çok düşük düzeylerde saptanabilmektedir. Literatürde sağlıklı kontrollerin serum S100B seviyeleri 0,018 ve 0,098 µg/L arasında değişmektedir⁹⁶. S100B'nin yarılanma ömrü yaklaşık 120 dakika olup böbrekler aracılığıyla metabolize olmadan atılır⁹⁷. Beyinde yaralanma, beyin dokusundan S100B'nin BOS'a ve daha sonra kana seçici olarak kaçışına sebep olur ki bu da kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artışı göstermektedir. S100B proteini merkezi sinir sistemi bozuklukları için oldukça yüksek özgüllük ve duyarlılığa

sahip olup, travma sonrası ve inme gibi durumlarda yükselmiş BOS ve serum konsantrasyonları yayınlanmıştır^{97,98,99,100}.

Ayrıca S100B insan serumundan da kolayca elde edilebilir olup, glial değişiklikler ile nöroplastisite ve glioplastisite için kullanışlı bir biyobelirteç olarak kabul edilebilir¹⁰. Nörodejenerasyon ile S100B ilişkisinin incelendiği, Alzheimer hastalığında yapılan çalışmalarda, S100B seviyelerinin hastalığın erken dönemlerinde yüksek olduğu ancak hastalığın ileri dönemlerinde S100B'nin düşük ya da normal seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Ancak bunun nedeninin erken dönemlerde daha fazla aktif amiloid plak olması ve daha fazla S100B salınması mı yoksa sadece artmış kan-beyin bariyeri geçirgenliği mi olduğu konusunda tartışmalar mevcuttur¹⁰¹.

Literatürde şizofreni, depresyon ve bipolar duygudurum bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklarda S100B seviyelerini inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre hem BOS hem de serumda S100B seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur^{102,103}. Ancak şizofreninin klinik özellikleriyle, hastalık süresiyle ve pozitif ya da negatif belirtilerle S100B seviyeleri arasında net ve tutarlı bir ilişki gösterilememiştir^{102,104}. Ayrıca şizofrenide S100B seviyelerinin yüksekliğinin gösterildiği çoğu çalışmanın aksine anlamlı yüksekliğin gösterilemediği çalışmalar da vardır¹⁰⁵.

Depresyon hastalarında S100B seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre hem serum hem de BOS'ta anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiştir^{106,107}. Bir çalışmada ise melankolik özellik gösteren hastalarda yüksek bulunurken, melankolik olmayan hastalarda kontrol grubuyla benzer bulunmuştur¹⁰⁸. Ayrıca yüksek seviyelerinin tedaviye cevapla pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir^{106,107}. Bipolar duygudurum bozukluğunda S100B seviyeleriyle ilgili kapsamlı çalışmalar daha azdır ve S100B'nin bipolar duygudurum bozukluğunda depresyonda olduğu kadar yüksek seviyelerde olmadığı, ancak sağlıklı kontrollerden yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur¹⁰.

Literatürde alkol ve madde bağımlılığında S100B seviyelerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Alkol tüketiminin kafa travması geçiren hastalardaki S100B seviyelerine olan etkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar bulmuşlardır. Bazı araştırmalarda alkol

tüketiminin S100B seviyesine etkisi olmadığı saptanmış, diğer araştırmalarda ise hem travma ile serum örneği alınması arasındaki zamanın hem de ılımlı miktarda olsa bile alkol tüketiminin kafa travması sonrası S100B seviyelerindeki artışı etkilediği gösterilmiştir^{109,110,111,112}. Alkol bağımlılığında arınma sonrası ölçülen S100B seviyelerinin ise, hastaların bir kısmında azaldığı, diğer kısmında ise arttığı gösterilmiřtir¹¹³. Alkol çekilme belirtileriyle S100B seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada alkol bağımlılığında S100B seviyelerinin normal değerlerde olduğu ve çekilme sırasında lineer olarak anlamlı azalma gösterdiği bulunmuřtur¹¹⁴.

Madde bağımlılığında S100B'nin araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Kronik kokain bağımlılarında S100B ve NSE seviyeleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuřtur¹¹⁵. Kronik metamfetamin bağımlılarında postmortem yapılan bir araştırmada, astrosit yoğunluğuunda artma eğilimi olmasına ragmen, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında S100B pozitif astrositlerin yoğunluğuunda anlamlı fark görölmemiřtir¹¹⁶. Esrar bağımlılarında yapılan bir araştırmada ise S100B seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olarak saptanmıřtır¹¹⁷. Sentetik kannabinoid kullanıcılarında yapılan bir çalışmada da S100B seviyeleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuřtur¹¹⁸.

5 NSE

Neuron Spesifik Enolase (NSE) asidik ve çözülebilir bir protein olup $\gamma\gamma$ izoformu olarak daha çok nöronal hücrelerin sitoplazmasında bulunur. NSE nöroaksonal glikolizde fosfoenolpiruvatın 2-fosfo-D-gliserata çevrildiği aşamada kritik öneme sahip bir enzimdir. NSE eritrosit, trombosit ve nöroendokrin hücrelerde de bulunur, ancak NSE normalde intakt hücreler tarafından ekstrasellüler olarak sekrete edilmez^{11,12}.

NSE proteini enerji metabolizması, nöral farklılaşma, nöroplastisite yolları, nöral hücrelerin korunmasında direkt olarak rol oynar. Hücre sel konumu ve özgülüğü NSE'yi nöronal hasarın gösterilmesinde kullanışlı bir biyobelirteç yapar¹³.

Serum ve BOS'taki NSE seviyelerinin artışı epilepsi, Creutzfeld Jacob ve travmatik beyin hasarında nöronal hasarın belirteci olarak kullanılmıştır^{119,120}. Ancak psikiyatrik hastalıklarda NSE seviyeleriyle ilgili araştırmalar sınırlı sayıdadır. Bipolar duygudurum bozukluğu olan mani atağındaki hastalarda serum NSE seviyelerinin anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir¹²¹. Majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk hastalarında (mani atağında değilken) da sağlıklı kontrollere göre serum NSE seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir¹³. Ancak majör depresif bozuklukta belirti şiddetiyle NSE seviyeleri arasında ilişki gösterilememiştir¹²². Başka bir araştırma ise major depresif bozuklukta BOS'ta S100B seviyelerinde anlamlı fark olmadığını ancak NSE seviyelerinin yüksek olduğunu göstermiştir¹²³.

S100B ve NSE'nin serum seviyelerinin Elektro Konvülsif Tedavi (EKT) ve Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS) uygulamaları sonrasında tekrarlanan ölçümleri arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir^{124,125}.

Alkol ya da madde bağımlılığında NSE seviyeleriyle ilgili araştırmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Kokain bağımlılığında S100B ve NSE'nin serum seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada S100B ve NSE seviyeleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur¹¹⁵.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu bölümde araştırmanın örnekleme, araştırmada kullanılan veri toplama araçları ve bunlarla ilgili olarak yapılmış olan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları, verilerin toplanması ve verilerin analizinde kullanılan istatistiksel tekniklerle ilgili açıklamalara yer verilmiştir.

6 ÖRNEKLEM

Çalışma Kasım 2016- Mart 2017 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran Alkol ya da Madde Bağımlılığı tanısı alarak tedaviye başlanan 18 – 65 yaş arasındaki hastalar ile bu hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller üzerinde yürütüldü. Bu olgular daha sonra SCID-I görüşmesi ile değerlendirildi, tanı doğrulandı. Çalışmaya 21 hasta ve 22 sağlıklı kontrol dahil edildi. Bütün katılımcılardan çalışmaya katılma için yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Katılımcılar için dışlama kriterleri, iletişim kurulmasına engel zihinsel veya bedensel geriliği olması, gebelik, eşlik eden epilepsi, demans veya bilişsel bozukluğa neden olabilecek herhangi bir nörolojik hastalığı olması, herhangi bir ek psikiyatrik hastalığı olması (psikoz, MDB, duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu gibi), çocukluk çağı kafa travması öyküsü olması, ensefalit öyküsü olması ve hasta grubu için ek olarak en son alkol ya da madde kullanımının üstünden 3 günden daha fazla zaman geçmiş olması olarak belirlenmiştir.

7 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

7.1 Sosyodemografik Bilgiler Formu

Çalışmacı tarafından geliştirilen formda bireyin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, mesleği, medeni hali, sigara, alkol ya da madde kullanımının süresi, miktarı ve sıklığı, hastane yatışı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, ek psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık öyküsü gibi sorular bulunmaktadır.

7.2 DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu

(SCID-I)

Eksen-I psikiyatrik bozukluk tanılarını araştırmak amacıyla görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış klinik görüşme çizelgesidir. Altı modülden oluşmaktadır. Toplam 38 tane birinci eksen bozukluğunun tanı ölçütleri ile ve 10 tane birinci eksen bozukluğunu, tanı ölçütleri olmadan araştırmaktadır. İki modül duygudurum epizotları ve duygudurum bozuklukları, iki modül psikotik semptomlar ve psikotik bozukluklar için ayrılırken madde kullanım bozuklukları ve anksiyete bozuklukları ve diğere bozukluklar birer modülde yer almaktadır. Bilgi kaynakları hasta, hastanın ailesi ve yakınları, klinik ortamdaki gözlemler ve tıbbi kaynaklardır. Uygulama ortalama 30–60 dakika sürmektedir. First ve ark. (1997) tarafından geliştirilmiştir¹²⁶. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik uyarlaması DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme adı ile Çorapçioğlu ve ark. tarafından yapılmıştır¹²⁷.

7.3 Kısa Kognitif Muayene Ölçeği

Hastalarda bilişsel yetileri en kısa ve en güvenilir biçimde değerlendirmek üzere hazırlanmış bir ölçektir. Kısa bilişsel durum testlerine göre duyarlılığı %79 ve özgüllüğü %60 olarak bulunmuştur. Burns ve arkadaşları (1975) tarafından geliştirilen ölçek, Kayatekin ve arkadaşları (1985) tarafından Türkçeye uyarlanmış, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır^{128,129}.

7.4 Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

Fagerstom nikotin bağımlılık testi (FNBT), sıklıkla nikotinin fiziksel bağımlılığını ölçmek için kullanılmakta olup 6 sorudan oluşmaktadır. Fagerström ve arkadaşları (1991) tarafından geliştirilmiş, Uysal ve arkadaşları (2004) tarafından Türkçeye uyarlanmış, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır^{130,131}.

7.5 Michigan Alkolizm Tarama Testi

Alkol kullanım bozukluklarının saptanması için geliştirilmiş bir görüşme aracıdır. Test yaşam boyu bağımlılık belirtilerini, alkole bağlı sosyal ve mesleki işlevselliği, tıbbi komplikasyonları ve önceki tedavileri de sorgulayan 24 sorudan oluşmakta olup, evet/hayır

şeklinde cevaplanmaktadır. Powers ve arkadaşları (1984) tarafından geliştirilmiş, Coşkunol ve arkadaşları (1995) tarafından Türkçeye uyarlanmış, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır^{132,133}.

7.6 Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAMA)

Hastada anksiyetenin düzeyini ve şiddetini ölçer. Görüşmeci tarafından uygulanır. 14 maddeden oluşur. Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır¹³⁴.

7.7 Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD)

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçer. Görüşmeci tarafından uygulanır. 17 maddeden oluşur. Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır¹³⁵. Ölçeğin Türkçe formunun güvenilirliği, iç tutarlılık çalışmasında Cronbach alfa değerleri 0.75, Sperman Brown güvenilirlik katsayısı 0.76'dır. Değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayıları 0.86 ile 0.98 değerleri arasındadır.

8 İŞLEM

8.1 Tedavi Protokolü

Hasta grubunda tüm alkol bağımlılarına akamprosot (ikinci hafta 999 mg/gün sonra 1998 mg/gün dozunda), lorazepam (ilk hafta 5 mg/gün sonra haftalık azalan dozlarda) ve B vitamin kompleksi tedavisi verilmiştir. Tüm madde bağımlısı hastalara ise sadece lorazepam (ilk hafta 5 mg/gün sonra haftalık azalan dozlarda) tedavisi verilmiştir.

8.2 S100B ve NSE Ölçümleri

Çalışma süresince kontrol grubundan sadece bir kez, hasta grubundan ise alkol ya da madde alımından sonraki ilk üç gün içinde (bazal ölçüm) ve arınma sonrası izlem sürecinde 1. hafta ve 1. aylardaki kontrollerinde olmak üzere üç kez serum örnekleri alınarak S100B ve NSE seviyeleri ölçülmüştür.

S100B ölçümleri sandviç enzim immunoassay kullanılarak yapıldı (Human S100B ELISA, Diametra, İtalya). Kitin duyarlılığı 35,27 pg/ml idi. NSE ölçümleri de sandviç enzim immunoassay kullanılarak yapıldı (Human NSE ELISA, Diametra, İtalya). Kitin duyarlılığı 0,19 ng/ml idi.

Alınan örnekler 4500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı alınarak -80 °C de saklandı. Ölçümler üreticinin talimatlarına göre yapıldı.

8.3 İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmada veri toplama aracı olarak kullanılan ölçek ve formlardan elde edilen veriler Sosyal Bilimler için İstatistik Programı (Statistical Program for Social Sciences – SPSS 21) kullanılarak analiz edildi. Başlangıçta sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları test edildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama \pm standart sapma (SS), normal dağılıma uymayan veriler median \pm interquartile range (IR) olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmeler olarak verilerin dağılım özelliklerine uygun olarak seçilen Mann Whitney U testi, aynı grup için S100B ve NSE ardışık ölçümlerini karşılaştırırken Wilcoxon testi ve üç grup arasındaki S100B ve NSE bazal değerlerini karşılaştırırken Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerini değerlendirmek için Kendall Tau ve Spearman korelasyon analizi uygulandı. Sayısal veriler $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi dikkate alınarak değerlendirildi.

BULGULAR

9 SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya 21 alkol ya da madde bağımlılığı tanısı (1 kadın, 20 erkek) olan hasta ile bu hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrol (3 kadın, 19 erkek) olmak üzere toplam 43 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetleri arasında anlamlı fark yoktu ($\chi^2= 1.003$, $df= 1$, $p= 0.317$). Hasta grubunun yaş ortalaması (34.95 ± 2.47 , median= 34.00 ± 18.50) kontrollerin yaş ortalamasından (32.14 ± 1.55 , median= 31.50 ± 12.00) anlamlı olarak farklı değildi ($Z= 0.487$, $p= 0.626$).

Hasta grubunun eğitim yılı ortalaması (9.38 ± 0.75 , median= 8 ± 5) kontrollerin eğitim yılı ortalamasından (12.95 ± 0.81 , median= 16 ± 8) anlamlı olarak düşüktü ($Z= 2.88$ $p= 0.004$).

Hastaların iş durumları incelendiğinde %71'inin (15 hasta) düzenli olarak çalıştığı, %19'unun (4 hasta) düzensiz çalıştığı ya da işsiz olduğu ve %9.5'inin (2 hasta) emekli olduğu saptandı. Kontrollerin ise iş durumları bakımından; %91'inin (20 kişi) düzenli çalıştığı, %4.5'inin (1 kişi) düzensiz çalıştığı ve %4.5'inin (1 kişi) emekli olduğu saptandı.

10 PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRME VERİLERİ

Hasta grubunun HAM-A ölçek puanlarının ortalamaları (1.62 ± 0.16 , median= 1.50 ± 1.00) kontrollerin HAM-A ölçek puanlarının ortalamalarından (1.50 ± 0.11 , median= 1.00 ± 1.00) anlamlı olarak farklı değildi ($Z= 0.30$, $p= 0.76$). Hasta grubunun minimum HAM-A ölçek puanı= 1 ve maksimum HAM-A ölçek puanı= 3 bulundu.

Hasta grubunun HAM-D ölçek puanlarının ortalamaları (1.61 ± 0.16 , median= 1.50 ± 1.00) kontrollerin HAM-D ölçek puanlarının ortalamalarından (1.50 ± 0.10 , median= 1.00 ± 1.00)

anlamli olarak farkli değildi ($Z= 0.30$, $p= 0.76$). Hasta grubunun minimum HAM-D ölçek puanı= 1 ve maksimum HAM-D ölçek puanı= 3 bulundu.

Alkol bağımlılığı tanısı alan 7 hastaya uygulanan MATT ölçeği puan ortalaması 27.28 ± 6.26 olarak bulundu.

Hasta grubunun KKM ölçek puanı ortalaması (50.0 ± 1.16 , median= 52.00 ± 8.5) kontrollerin KKM ölçek puanı ortalamasından (57.5 ± 0.19 , median= 58.00 ± 1.00) anlamli olarak düşük bulundu ($Z= 5.5$, $p<0.0005$). Hasta grubunun minimum KKM ölçek puanı= 40.00 ve maksimum KKM ölçek puanı= 57.00 bulundu. Kontrol grubunun minimum KKM ölçek puanı= 55.00 ve maksimum KKM ölçek puanı= 58.00 bulundu.

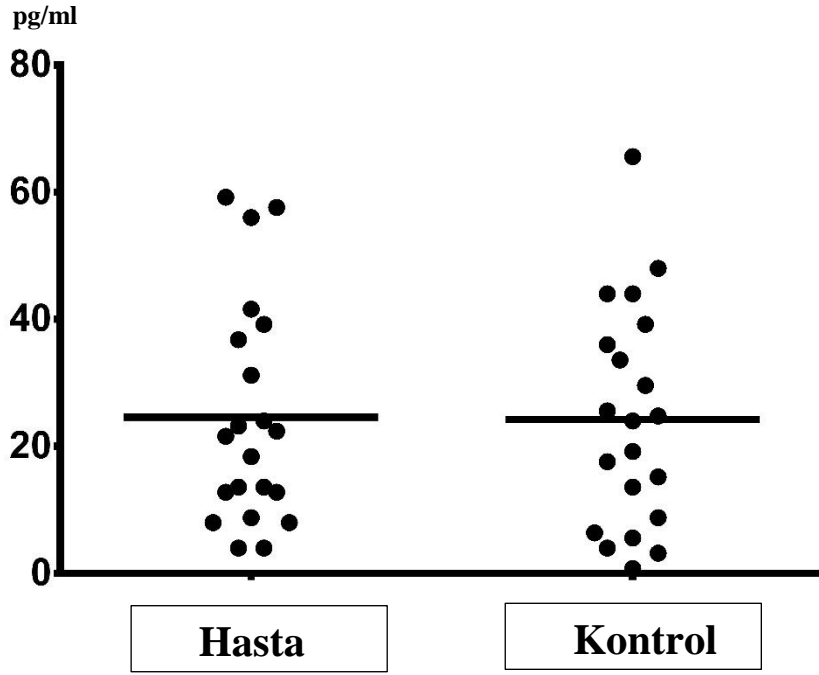
Hasta grubunun FNBT ölçek puanı ortalaması (3.76 ± 0.67 , median= 3.00 ± 5.50) kontrollerin FNBT ölçek puanı ortalamasından (0.45 ± 0.28 , median= ≈ 0.00) anlamli olarak yüksek bulundu ($Z= 4.05$, $p<0.0005$). Hasta grubunun minimum FNBT ölçek puanı= 0.00 ve maksimum FNBT ölçek puanı= 9.00 bulundu. Kontrol grubunun minimum FNBT ölçek puanı= 0.00 ve maksimum FNBT ölçek puanı= 5.00 bulundu.

11 S100B SEVİYELERİ: TEDAVİ ÖNCESİ HASTA VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

S100B 1. ölçümü seviyelerinin ortalamaları açısından hasta grubu ortalaması (24.61 ± 3.84 , median= 21.60 ± 27.20) ile kontrol grubu ortalaması (23.1 ± 3.80 , median= 21.60 ± 30.60) arasında anlamli fark saptanmadı ($Z= 0.207$, $p= 0.836$) (Şekil 1).

Hasta grubunun S100B seviyeleri minimum 4.00 pg/ml, maksimum 59.20 pg/ml olarak bulundu. Kontrol grubunun S100B seviyeleri ise minimum 0.025 pg/ml, maksimum 65.60 pg/ml olarak bulundu.

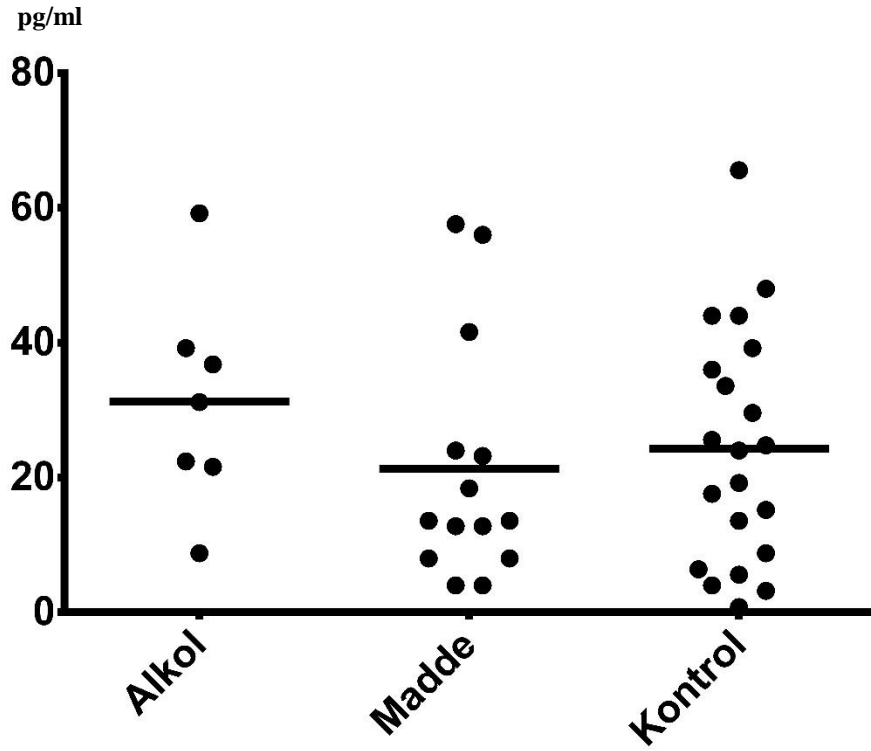
Şekil 1: Gruplara göre S100B seviyeleri ortalaması



12 GRUPLAR ARASINDA S100B SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Daha ileri incelemelerde alkol bağımlılığı tanısı alan 7 hasta ile madde bağımlılığı tanısı alan 14 hasta ve 22 sağlıklı kontrol arasında S100B ve NSE bazal seviyeleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında S100B bazal seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($Z= 2.130$, $df= 2$, $p= 0.345$) (Şekil 2).

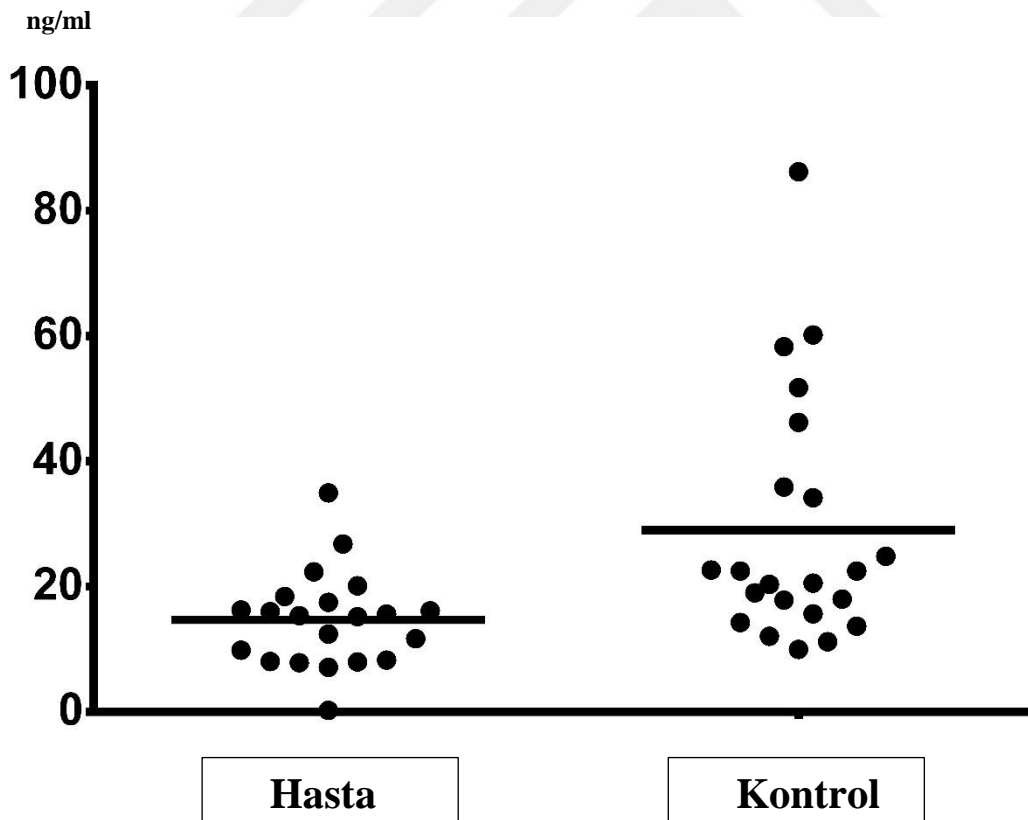
Şekil 2: Gruplar arasında S100B seviyelerinin karşılaştırılması



13 NSE SEVİYELERİ: TEDAVİ ÖNCESİ HASTA VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubunun NSE 1. ölçümü seviyelerinin ortalamaları (14.67 ± 1.66 , median= 15.37 ± 9.81) kontrollerin ortalamalarından (28.99 ± 4.22 , median= 21.51 ± 23.18) anlamlı olarak düşük bulundu ($Z=3.11$, $p=0.002$) (Şekil 3). Hasta grubunun NSE seviyeleri minimum 0.24 ng/ml, maksimum 34.97 ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubunun NSE seviyeleri ise minimum 9.97 ng/ml, maksimum 86.21 ng/ml olarak bulundu.

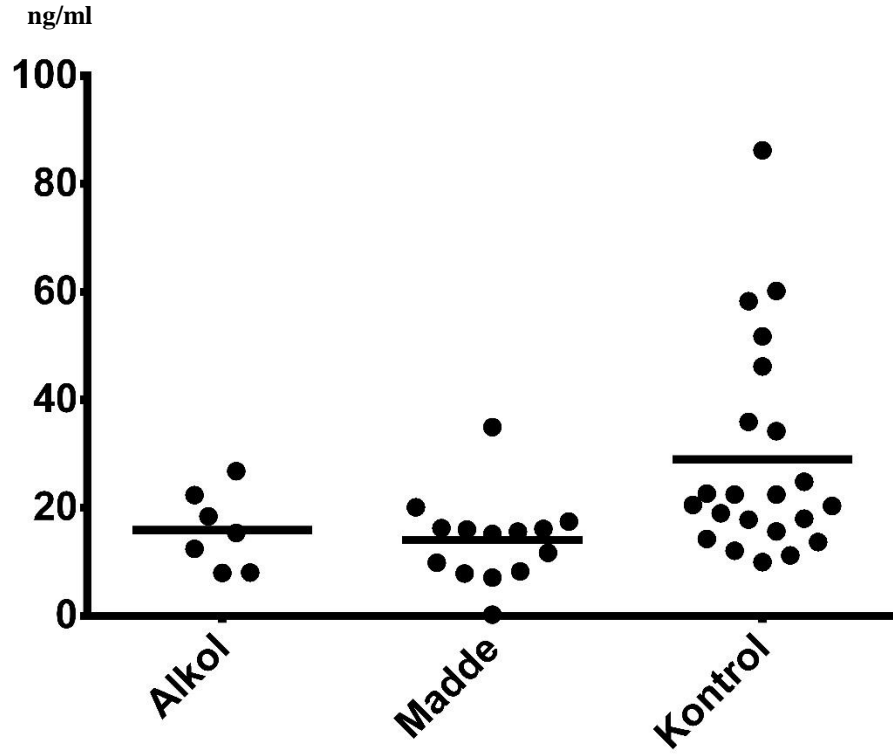
Şekil 3: Gruplara göre NSE seviyeleri ortalaması



14 GRUPLAR ARASINDA NSE SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grupları alkol ve madde bağımlılığı olarak ayrıştırıldığında gruplar arasında NSE bazal seviyeleri arasında anlamlı fark saptandı ($Z= 10.006$, $df= 2$, $p= 0.007$) (Şekil 4). Daha ileri incelemelerde alkol bağımlılığı ile madde bağımlılığı grupları arasında ($Z= 0.597$, $p= 0.551$) ve alkol bağımlılığı grubu ile sağlıklı kontroller arasında ($Z= 1.784$, $p= 0.74$) NSE bazal seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Madde bağımlılığı grubu ile kontroller karşılaştırıldığında ise madde bağımlılığı olan hastaların sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşük NSE bazal seviyeleri olduğu saptandı ($Z= 3.018$, $p= 0.003$).

Şekil 4: Gruplar Arasında NSE Seviyelerinin Karşılaştırılması



15 ARINMA İLE S100B SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİM

Tedavi başladıktan sonra alkol ya da maddeden arınmalarını takiben alınan kan örneklerinden hastaların 1. hafta ve 1. aydaki ardışık S100B ve NSE seviyeleri ölçüldü. S100B ve NSE seviyeleri 13 hastada 2 kez, 6 hastada 3 kez ölçüldü. S100B ve NSE seviyeleri ortalama değerleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: Arınma ile S100B ve NSE Seviyelerindeki Değişim

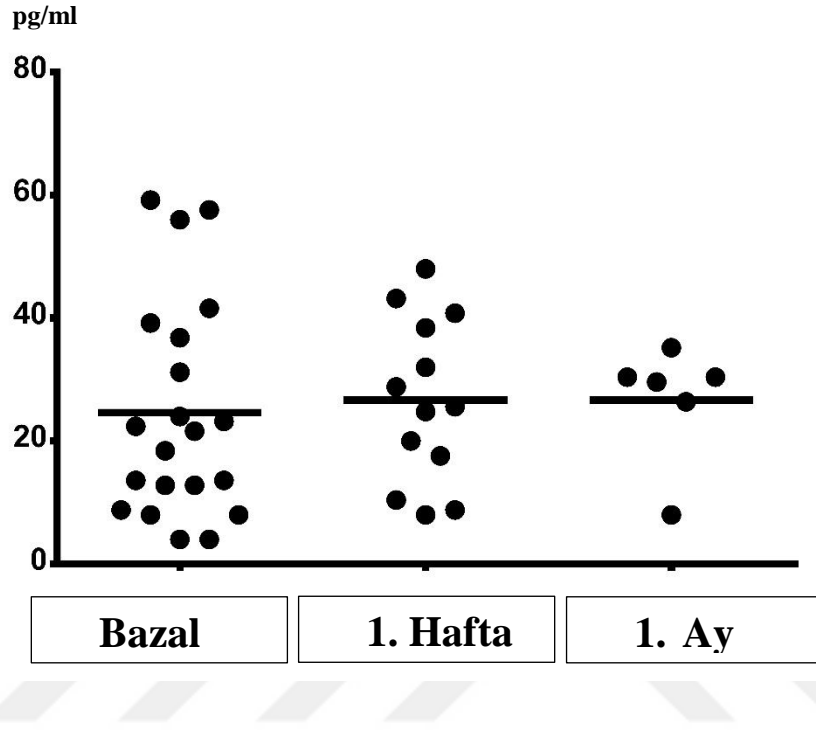
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm
S100B (pg/ml)	24.61 ± 3.84	26.65 ± 13.42	26.67 ± 9.57
NSE (ng/ml)	14.67 ± 1.66	14.92 ± 6.20	16.83 ± 11.45

S100B seviyelerinin 2. ve 1. ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı ($Z= 0.175$, $p= 0.861$), 3. ve 2. ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı ($Z= 1.363$, $p= 0.173$) ve 3. ve 1. ölçümleri arasında da anlamlı farklılık bulunmadığı ($Z= 0.315$, $p= 0.752$) saptandı. (Şekil 5).

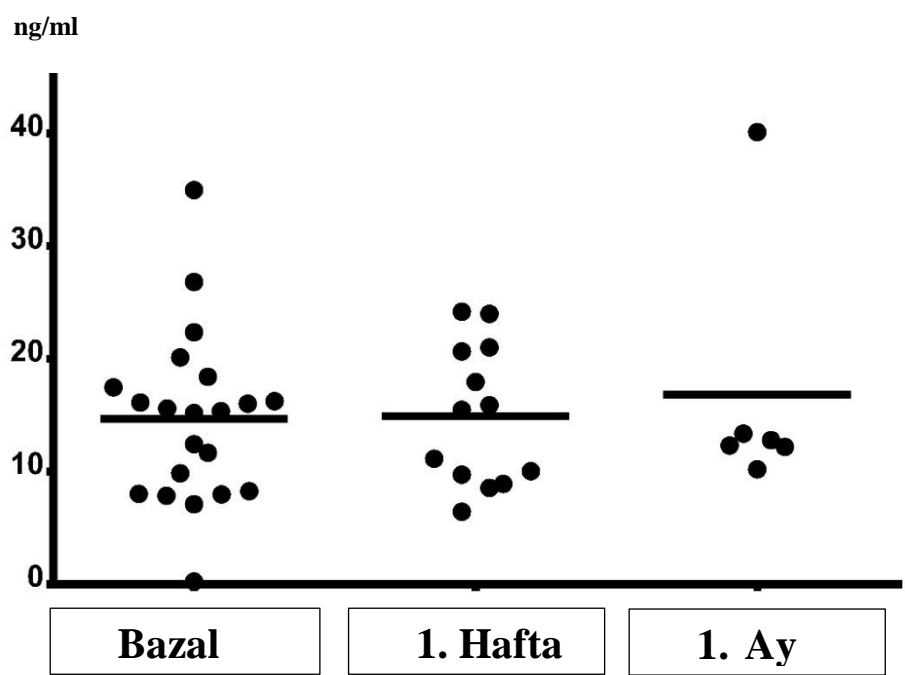
16 ARINMA İLE NSE SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİM

NSE seviyelerinin 2. ve 1. ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı ($Z= 0.454$, $p= 0.650$), 3. ve 2. ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı ($Z= 1.153$, $p= 0.249$) ve 3. ve 1. ölçümleri arasında da anlamlı farklılık bulunmadığı ($Z= 0.105$, $p= 0.917$) saptandı. (Şekil 6).

Şekil 5: S100B Seviyelerinin Tedavi ile Değişimi



Şekil 6: NSE Seviyelerinin Tedavi ile Değişimi



17 ALKOL YA DA MADDE KULLANIM MİKTARI VE SÜRELERİ İLE S100B SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hasta grubunda alkol ya da madde kullanım miktarı ile S100B bazal seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($r=0.244$, $p=0.287$). Hasta grubunda alkol ya da madde kullanım süresi ile S100B bazal seviyeleri arasında da anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0.095$, $p=0.683$).

18 ALKOL YA DA MADDE KULLANIM MİKTARI VE SÜRELERİ İLE NSE SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

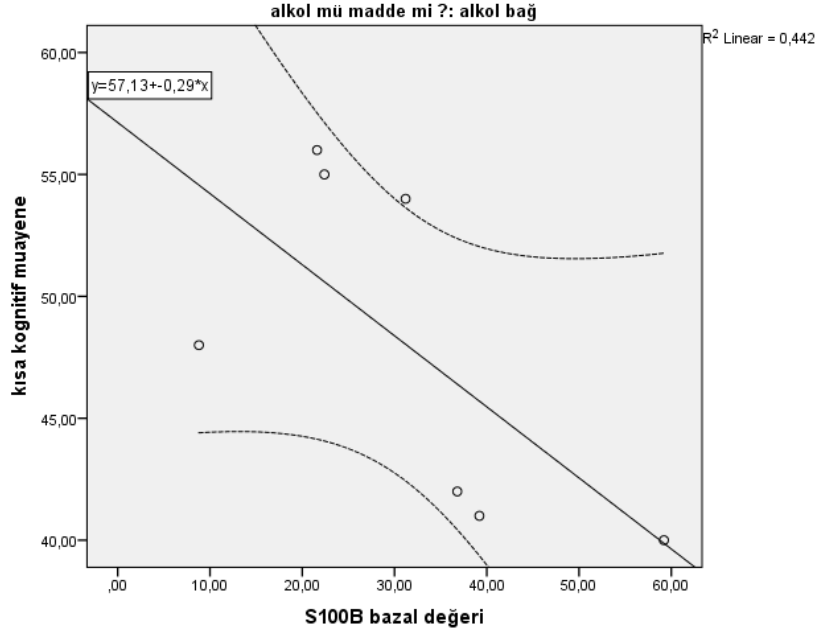
Hasta grubunda alkol ya da madde kullanım miktarı ile NSE bazal seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($r=0.188$, $p=0.415$). Hasta grubunda alkol ya da madde kullanım süresi ile NSE bazal seviyeleri arasında da anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0.364$, $p=0.105$).

19 S100B SEVİYESİ İLE KKM ÖLÇEĞİ PUANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

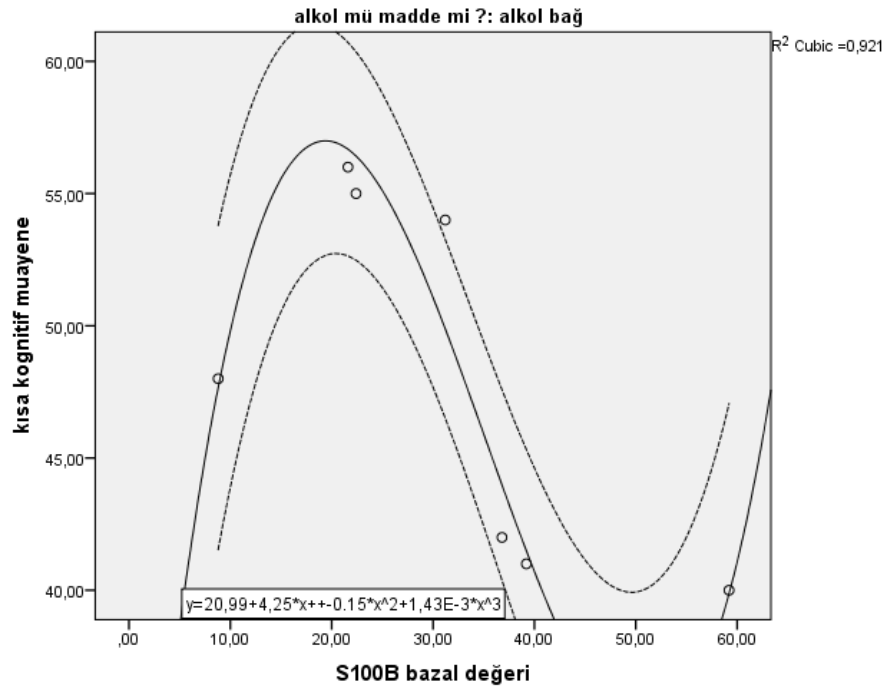
Hasta grubu alkol ve madde bağımlılığı olarak gruplandırıldığında madde bağımlılığı grubunda KKM ölçek puanı ile S100B bazal seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0.183$, $p=0.532$).

Alkol bağımlılığı grubunda ise KKM ölçek puanı ile S100B bazal seviyesi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.786$, $p=0.036$). Bu ilişkinin doğası incelenerek lineer, kübik ve kuadratik ilişkiye bakıldı (Şekil 7 ve 8). Alkol bağımlılarında S100B bazal seviyeleri ile KKM ölçek puanındaki azalmanın açıklamasında en büyük R^2 değerinin kübik üssel ilişki ile açıklanabildiği görüldü.

Şekil 7: S100B Seviyesi ile KKM Ölçeği Puanı Arasındaki Lineer İlişki



Şekil 8: S100B Seviyesi ile KKM Ölçeği Puanı Arasındaki Kübik İlişki



20 NSE SEVİYESİ İLE KKM ÖLÇEĞİ PUANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hasta grubu alkol ve madde bağımlılığı olarak gruplandırıldığında madde bağımlılığı grubunda KKM ölçek puanı ile NSE bazal seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0.069$, $p=0.815$). Alkol bağımlılığı grubunda da KKM ölçek puanı ile NSE bazal seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0.571$, $p=0.180$).



TARTIŞMA

S100B proteinleri beyin hasarında artabileceği gibi glial hücrelerden (astrosit, oligodendrisitler vb) aktif olarak da salınabilmektedir. Ayrıca S100B'nin nöronlar üzerindeki etkileri konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Yüksek seviyeleri (mikromolar) apoptoza neden olurken, düşük seviyelerde (nanomolar) nöron büyümesi ve farklılaşmasında ve nöroplastisitede rol oynar¹³⁶. Ancak S100B'nin psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde, beyin hasarı ya da disfonksiyonunda mı yoksa onarım mekanizmalarında mı rol oynadığı kesin olarak bilinmemektedir¹⁰. Matematiksel modellerde beyin hasarını gösteren s100b seviyeleri 350 pg/ml olarak belirtilmiştir¹³⁷. Çalışmamızda hasta grubunda alkol ya da madde alımından sonraki 0-3. Günler arasında (tedavi öncesi) ve tedavi sonrasında 1. hafta ve 1. ay kontrollerinde alınan serum örneklerinde S100B seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmamıştı ve hiçbir hastada ya da sağlıklı kontrolde glial hasarı gösterecek seviyelere çıkmamıştı.

Şizofreni, major depresif bozukluk ve bipolar duygudurum bozukluğunda; hasta ve kontrol grubu arasındaki başlangıç S100B seviyelerini inceleyen diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Genel olarak bu psikiyatrik hastalıklarda S100B seviyelerinde artış saptanmakla birlikte, bizim bulgularımızı destekleyen nitelikte S100B'de anlamlı fark saptamayan çalışmalar da vardır^{102,105,106}.

Literatürde alkol tüketiminin kafa travması geçiren hastalardaki S100B seviyelerine olan etkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar bulmuşlardır. Hem travma ile serum örneği alınması arasındaki zamanın hem de alkol tüketiminin kafa travması sonrası S100B seviyelerindeki artışı etkilediği gösterilmiştir^{109,110,111,112}. Alkol bağımlılığında arınma sonrası ölçülen S100B seviyelerinin ise, hastaların bir kısmında (son bir yılda daha az alkol tüketimi olanlarda) azaldığı, hastaların diğer kısmında ise arttığı gösterilmiştir¹¹³. Alkol çekilme belirtileriyle S100B seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada alkol bağımlılığında S100B seviyelerinin normal değerlerde olduğu ve çekilme sırasında lineer olarak anlamlı azalma gösterdiği bulunmuştur¹¹⁴. Bu beyin hücrelerindeki aktivite azalmasıyla ilgili olabileceği gibi beyin hücresindeki ölümün azalmasıyla da ilgili olabilir.

Alkol intoksikasyonu sırasında bakılan serum S100B seviyelerinin 100 mg/dl serum düzeyine ulaşana kadar alkol yüklenen sağlıklı gönüllüler ile alkol alımı olmayan sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir araştırmada ise, alkol intoksikasyonundaki serum S100B seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak alkol bağımlılığı olan hastalar dahil edilmemiştir ve alkol düzeyi ile S100B seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca alkol yüklenen sağlıklı gönüllülerde de serum S100B seviyelerinde anlamlı artış gösterilememiştir. Önceki çalışmalardaki tutarsız sonuçlara benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu durum kişilerin alkole verdiği farklı tepkilerle açıklanabilir. Ayrıca serum örneklerinin alkol tüketiminden ne kadar süre sonra alındığının ve örneklerin belli bir süre boyunca ardışık olarak tekrarlanması S100B seviyelerindeki değişimin üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür.

Alkolün akut olarak indüklediği nöroinflamasyonun sonucu olarak mı S100B seviyeleri yüksek bulunduğu bilinmemektedir¹³⁸. Bizim çalışmamızda da alkol bağımlılığında S100B seviyelerinin yüksek bulunmamasında, bahsedilen faktörlerin (kişilerin alkole verdiği farklı tepkiler, serum örneklerinin ortalama 0-3. Günler arasında alınması nedeniyle, alkol alımından sonra geçen süre farkının aynı olmaması) etkili olmuş olabileceği söylenebilir.

Ayrıca çalışmamızda alkol bağımlılığı grubunda KKM ölçek puanı ile S100B bazal seviyesi arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bunun alkol bağımlılığının bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkilerinin bir yordayıcısı olabileceği düşünülmüştür.

Kronik metamfetamin bağımlılarında postmortem yapılan bir araştırmada, astrosit yoğunluğunda artma eğilimi olmasına rağmen, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında S100B pozitif astrositlerin yoğunluğunda anlamlı fark görülmemiştir. Aynı araştırmada mikrogial yoğunluğun sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ancak metamfetamin bağımlılarında astrositlerin çoğunda aktivasyonun olmadığı gösterilmiştir. Bu da alkol ve madde bağımlılığında serum S100B seviyelerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek olmamasını açıklayabilir niteliktedir¹¹⁶.

Esrar bağımlılarında yapılan bir araştırmada ise S100B seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olarak saptanmıştır¹¹⁷. Ancak aynı çalışmada esrar kullanım süresiyle S100B seviyeleri arasında bir ilişki saptanamamış, dolayısıyla esrarın toksisitesinin sonucu olarak

S100B seviyelerinin arttığı net olarak gösterilememiş ve bu nedenle S100B artışının sadece bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Sentetik kannabinoidlerde S100B seviyelerinin yükseldiğini gösteren bir araştırmada da sentetik kannabinoid kullanımı ile S100B seviyeleri arasında ilişki saptanamamıştır. Ayrıca bu çalışma acil servise başvuran belirgin nörolojik ya da diğer sistemik klinik bulguları olan sentetik kannabinoid kullanıcılarında yapılmıştır¹¹⁸. Hastaların üçte birinde birden fazla nörolojik ya da diğer belirti (nöbet, entübasyon ihtiyacı, ajitasyon, halüsinasyon gibi) bulunmasının S100B seviyelerindeki artışa etki etmiş olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

NSE erişkin nöronlarda en fazla bulunan enolaz izoformudur. Normalde intakt nöronal hücreler tarafından ekstrasellüler olarak sekrete edilmediğinden BOS veya serumdaki seviye artışları metabolik disfonksiyonu ya da nöronal dokuda hasarı gösterebilir. NSE'nin ekstrasellüler nörotrofik etkileri ve nöroprotektif bir rolü olduğu da düşünülmektedir¹²². Son zamanlarda NSE'nin sadece nöronal ve nöroendokrin hücrelerde bulunan nöronal hasarın göstergesi olan bir biyobelirteç olmasının dışında, bir tehdit durumunda mikroglyal hücrelerden de diğer nörotrofik faktörler gibi salındığı da gösterilmiştir¹³⁹.

Literatürde multiple skleroz (MS) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi kronik nöroinflamatuvar kökenli hastalıklarda NSE seviyeleri incelenmiştir. MS'te NSE seviyelerindeki azalmayla hastalığın şiddetlenmesi arasında ilişki bulunmuştur¹⁴⁰. Daha ilerleyici ve hasar bırakan MS hastalarındaki NSE seviyelerindeki azalmanın aksonal kayba sekonder azalmış nöronal metabolik aktiviteyle açıklanabileceği düşünülmüştür. Nöropsikiyatrik bulgularla giden SLE hastalarında diğer SLE hastaları ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük NSE seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca NSE seviyeleri ile hastalık aktivitesi ve nöropsikiyatrik belirti sayısı arasında negatif ilişki saptanmıştır¹⁴¹. Nöropsikiyatrik lupustaki düşük NSE seviyeleri, kronik nöronal hasar ve azalmış nöronal metabolik aktiviteyle ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda saptanan madde bağımlılarındaki düşük NSE seviyelerinin benzer bir mekanizmayla, azalmış nöronal metabolik aktiviteden kaynaklandığı düşünülebilir.

Literatürde hem bipolar duygudurum bozukluğunda (mani atağında ve depresif ataklarında) hem de majör depresif bozuklukta sağlıklı kontrollere göre serum NSE seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir^{13,121}. Ancak majör depresif bozuklukta belirti şiddetiyle NSE seviyeleri arasında ilişki gösterilememiştir¹²². Bizim çalışmamızda da

paralel bulgular saptanmıştır. Madde bağımlılarındaki NSE seviyelerindeki azalmanın nöronal hasardan ziyade enerji metabolizması disfonksiyonuyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca düşük NSE seviyelerinin bozulmuş yapısal plastisite ve azalmış sinaptik bağlantılarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

NSE'nin nöronal gelişim, korunum ve hasarlı nöronların tamirinde rol alıyor olabileceği düşünüldüğünde, madde bağımlılığındaki azalmış NSE seviyelerinin açık bir nöronal hasarın göstergesi olmasından çok yetersiz kalan nöronal bir kompensasyon mekanizması olarak düşünülebilir.

Psikiyatrik hastalıkların erken evrelerinde mitokondrial ve enerji metabolizmasında değişiklikler ile nöronal hücrelerdeki dentritik dallanmaların kompleksitesi ve uzunluğunda azalmalar olabilir. Bu durum daha yaygın ve kalıcı beyin hasarına neden olacak bir kaskatın aktiflenmesine neden oluyor olabilir¹²². Madde bağımlılarındaki azalmış NSE seviyelerinin de hastaların yaş ve madde kullanım süreleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmamızda alkol ya da madde kullanım süresiyle NSE seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni madde kullanım miktarlarının hesaplanması ve standardize edilmesindeki güçlükler (hasta beyanına dayalı olması, standart ölçü birimlerinin olmaması, madde kullanım şekillerindeki farklılıklar vb.) olabilir.

Kronik kokain bağımlılarında S100B ve NSE seviyeleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur¹¹⁵. Kokain bağımlılarında yapılan bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da; hasta grubunda nörobiyolojik ve fizyolojik olarak gösterilebilecek düzeyde büyük beyin hasarının bulunmadığı ya da S100B ve NSE biyobelirteçleriyle glial ya da nöral hücrel hasarın gösterilemediği düşünülebilir. Bu durumda bilişsel ve psikiyatrik belirtilerin altta yatan merkezi sinir sistemindeki plastisite süreçleriyle (örneğin reseptörlerin sensitizasyonu veya desensitizasyonu, nöral bağlantıların değişmesi ya da nörotransmitterlerdeki değişiklikler gibi) açıklanabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Yine de araştırmamızda S100B seviyelerinde artış gösterilememesinin ve NSE seviyelerinde anlamlı azalma gösterilmesinin alkol ve madde bağımlılarında merkezi sinir sisteminde hasar kalmadığı anlamına gelmeyeceği, ileriki çalışmalarda alkol ya da madde alımından hemen sonra yapılacak ölçümlerin, farklı biyobelirteçlerin ve hayvan modellerinin kullanılacağı araştırmaların planlanması gerektiği düşünülmektedir.

Aynı çalışmaya göre kokainin beyin işlevleri ve morfolojisinde değişikliklere neden olduğu bilirse de kokain alımından sonra geçen sürenin beyin hücresi hasarı ya da S100B ve NSE proteinlerinin serum düzeylerindeki değişiklikleri arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir¹¹⁵. Şizofreni, Alzheimer gibi kronik nöropsikiyatrik hastalıklarda S100B seviyelerinin genel olarak hastalıkların başlangıcında ya da aktif fazlarında arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde kronik madde bağımlılığında madde alımından hemen sonra yapılacak ölçümlerin S100B seviyelerinde yüksekliği daha net ortaya koyacağı söylenebilir. Ancak bu şekildeki alınan ölçümlerin kronik madde kullanımındaki beyin hasarını göstermekten çok akut intoksikasyon ile S100B ve NSE serum seviyeleri arasında ilişki kurabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Biz çalışmamızda hem madde kullanımından sonraki 0-3. Günler içinde, hem de 1 hafta ve 1 ay sonraki ardışık ölçümlerle serum S100B ve NSE düzeylerini ölçmeyi hedeflemiştik. Bu nedenle ileride yapılacak olan araştırmalarda serum S100B ve NSE düzeylerinin madde kullanımından sonraki 0-3. gün arasında ölçülmesi yerine daha kısa zaman intervaline indirgenerek, maddenin alımından sonraki saatler içinde ölçülmesi daha uygun olabilir. Ayrıca S100B ve NSE seviyelerinin ardışık ölçümlerinin daha fazla sayıda hastayla yapılabilmesi için başlangıçta örneklemin daha geniş tutulması ve hastaların yatarak tedavi ve izlem altına alınmasının daha verimli klinik sonuçlar sağlayabileceği düşünülmüştür.

Örnekleme seçimindeki kısıtlılıklar arasında; örneklem sayısının küçüklüğü, araştırmaya birden fazla çeşit madde kullanan bağımlı hastaların dahil edilmesi nedeniyle oldukça heterojen bir grup olması, madde kullanım süreleri ve miktarlarının hesaplanmasındaki güçlükler (özellikle hasta bildirimine dayalı olması) sayılabilir. Benzer çalışmalara bakıldığında da benzer örneklem sayıları olduğu görülmektedir. Madde bağımlısı olan kişilerin çoğunun çoklu madde kullanımının olduğu bilinmektedir¹⁴². Bu nedenle sadece tek bir madde bağımlılığı olan hastaların çalışmaya dahil edilmesinin, gerçek yaşamdaki madde bağımlısı hasta popülasyonunun klinik özelliklerini göstermekte yetersiz kalacağı düşünülmüştür. Ancak bu heterojeniteyi azaltmak adına örneklem madde bağımlılığı olan hastalar ve sadece alkol bağımlılığı olan hastalar olmak üzere iki alt gruba ayrılarak altgrup analizleri yapılmıştır. Altgrup analizlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük NSE seviyeleri sadece madde bağımlılarında saptanmış, alkol bağımlılarında saptanamamıştır.

S100B birçok vücut hücresinde bulunabilmektedir. Bu hücreler arasında adipositler de bulunmaktadır. Bu sebeple hastaların kiloları karıştırıcı bir etken olabilir. Daha sonra gelen çalışmalarda bu faktörün de göz önüne alınması uygun olacaktır.

NSE aktif olarak hücrelerden sekrete edilmese de eritrosit ve trombosit sitoplazmasında da bulunduğu için hemolizli serum örneklerinde düzeyi artmış olarak saptanabilmektedir. Bu nedenle hemolizli serum örnekleri ölçümlere dahil edilmemiştir.

Sigara kullanan alkol ya da madde bağımlıları çalışmadan dışlanmamıştır. Literatürde benzer şekilde yapılan çalışmalar mevcuttur. Sigara kullanımının S100B ve NSE'nin seviyelerine olabilecek etkilerini minimize etmek için kontrol grubuna da sigara içen bireyler alınmıştır.

Hastaların tedavi almaları S100B ve NSE'nin ardışık ölçümlerini etkileyen bir faktör olabilir. Ancak bu durumun etkisini minimize etmek için tüm hasta altgruplarına aynı doz ve sürede ilaç tedavisi uygulanmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak serum S100B seviyeleri incelendiğinde alkol ve madde bağımlılığı olan hastalarda bu biyobelirteçle gösterilecek düzeyde glial hasarın olmadığı bulunmuştur. Madde bağımlılarında NSE seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük saptanmasının iki nedeni olabilir. Bunlardan birincisi nöronal metabolik aktivite azalması nedeniyle NSE seviyelerinin azalmış olabileceğidir. İkincisi ise, NSE seviyelerindeki azalmanın nöronal hasara karşı yetersiz kalmış bir kompensasyon mekanizması olarak devreye girmiş olabileceğidir. S100B ve NSE seviyelerinin alkol ya da madde kullanım miktarı veya süresiyle ilişkili olmadığı bulunmuştur. İleride S100B ve NSE seviyelerini etkileyebilecek faktörlerden kaçınılarak seçilen, daha geniş ve homojen bir örnekleme kurgulanan çalışmalarla daha net sonuçlar ortaya konulabilir.

KAYNAKÇA

1. Öztürk O, Uluşahin, A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. 2015:687-735.
2. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2017:1-35. https://www.unodc.org/wdr2017/field/WDR_2017_presentation_lauch_version.pdf
3. World Health Organization. WHO Global Status Report on Alcohol and Health 2014. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
4. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J ve ark. Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2010; 780645.
5. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A ve ark. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res. Bull.* 1995;37:417-29.
6. Steiner J, Bernstein HG, Biela H ve ark. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci.* 2007;8(2).
7. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A ve ark. Immunocontent and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology. *FEBS Lett.* 2000;486:203-7.
8. Schäfer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem. Sci.* 1996;21:134-40.
9. Schmitt KR, Kern C, Lange PE ve ark. S100B modulates IL-6 release and cytotoxicity from hypothermic brain cells and inhibits hypothermia-induced axonal outgrowth. *Neurosci. Res.* 2007;59:68-73.
10. Schroeter ML, Sacher J, Steiner J ve ark. Serum S100B Represents a New Biomarker for Mood Disorders. *Curr. Drug Targets* 2013;14:1237-1248.
11. Koch M, Mostert J, Heersema D ve ark. Plasma S100B and NSE levels and progression in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2007;252:154-158.
12. Kirino T, Brightman MW, Oertel WH ve ark. Neuron-specific enolase as an index of neuronal regeneration and reinnervation. *J. Neurosci.* 1983;3:915-923.
13. Wiener CD, Ghisleni G, Jansen K ve ark. Reduced Serum Levels of Neuron Specific Enolase (NSE) in Drug-Naïve Subjects with Major Depression and Bipolar Disorder. *Neurochem. Res.* 2013;38:1394-1398.
14. Muhtar, N. Alkol Bağımlılarında Bağlanma. Doktora Tezi. İstanbul Üni, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Psikiyatri Anabilim Dalı. İstanbul, 2003.
15. Arıkan, Z. Alkol Kullanımına Bağlı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar. Işık E. ed. Güncel Klinik Psikiyatri. 2. Baskı. Ankara: Golden Print Matbaası. 2008:317-333.
16. Köknel Ö. Bağımlılık "Alkol ve Madde Bağımlılığı". İstanbul: Altın Kitaplar Yayınevi. 1998.
17. Çakmak D, Evren C. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. İstanbul: Özgül Matbaacılık.

- 2006:108-120.
18. Frances RJ, Miller SI, Westermayer J ve ark. Historical and Social Context of Psychoactive Substance Use Disorders: Clinical Textbook of Addictive Disorders. 4. ed. NewYork: The Guilford Press. 2005.
 19. Öztürk F. Alkol Bağımlıları ve Opiyat Bağımlılarında Panik Bozukluğu Yaygınlığının Araştırılması ve Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 11. Psikiyatri Birimi. İstanbul, 2000.
 20. Uluğ, B. Alkol Kullanımı ile İlişkili Bozukluklar. Güleç C, Köroğlu E. Ed. Psikiyatri Temel Kitabı. 3. Baskı. Ankara: HYB Yayıncılık. 2007:161-172.
 21. Miller, N. Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol Addiction. 3. Baskı. 1991.
 22. Schuckit MA. Alkole Bağlı Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA, ed (çev. ed. Aydın H, Bozkurt A, çev. ed.). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Basım. Ankara:Güneş Kitabevi. 2007.
 23. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Tam Metin (DSM-IV), 4.basım. Köroğlu E, çev. ed. Ankara:Hekimler Yayın Birliği. 1996.
 24. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Tam Metin (DSM-5), 1.basım. Köroğlu E, çev. ed. Ankara:Hekimler Yayın Birliği. 2013.
 25. Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M. Type 1 and type 2 alcoholism: An update. Alcohol Health and Research World 1996;20(1):18-23.
 26. WHO Global Status Report on Alcohol and Health 2014. Country profiles: Turkey. 2014. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_2.pdf?ua=1.
 27. Regier DA, Farmer ME, Rae DS ve ark. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-8.
 28. Grant BF, Goldstein RB, Saha DT ve ark. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:757-766.
 29. Ekuklu G, Devenci S, Eskiocak M ve ark. Alcoholism Prevalence and Some Related Factors in Edirne, Turkey. *Yonsei Med. J.* 2004;45:207-214.
 30. Akvardar Y, Türkcan A, Yazman U ve ark. Prevalence of Alcohol Use in Istanbul. *SAGE Journals*. 2003;92(3)suppl:1081-88..
 31. Arıkan Z, Coşar B, Candansayar S. Yarı Kentsel Bir Bölgede Alkolizm Prevalansı. *Kriz Derg.* 1006;4:93-100.
 32. Kessler RC, Crum RM, Warner LA ve ark. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997;54:313-21.

33. Köroğlu E, Güleç C. Ed. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Basım. Ankara: HYB Yayıncılık. 2007.
34. Işık E. Alkol-Madde Bağımlılığı Nörobiyolojisi, Kliniği, Tedavi ve Psikofarmakolojisi. İstanbul:Sigma Publishing. 2016.
35. Yüncü Z. Alkol Madde Kullanım Bozukluklarında Etyoloji. Evren C, Ögel K, Uluğ B. Ed. Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı. 1. Baskı.TPD yayınları, 2012.
36. Jaffe JH, Anthony JC. Maddeye Bağlı Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA, ed (çev. ed. Aydın H, Bozkurt A, çev. ed.). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Basım. Ankara:Güneş Kitabevi. 2007.
37. Booth M. Haşhaştan Eroine Uyuşturucunun 6000 Yıllık Öyküsü. 2. Baskı. İstanbul:Sabah Kitapçılık. 1997.
38. Kurt S, Kurt E. Uygulamada Uyuşturucu Veya Uyarıcı Madde Suçları Ve İlgili Mevzuat; Sayı34. Adalet Yayınları. 2007.
39. Şahiner ŞY. Alkol ve Madde Bağımlılarının Sosyodemografik Özellikler Çocukluk Çağı Travmaları Başa Çıkma Yöntemleri ve Kişilik Özellikleri Açısından Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Ankara, 2012.
40. Tosun, M. Madde Bağımlılığına Genel Bakış: Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar, İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi Sayı:62. 2008.
41. Özden SY. Uyuşturucu Madde Bağımlılığı. Şahsi, 2004.
42. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Tam Metin (DSM-I), 1.basım. Köroğlu E, çev. ed. Ankara:Hekimler Yayın Birliği. 1952
43. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Tam Metin (DSM-II), 1.basım. Köroğlu E, çev. ed. Ankara:Hekimler Yayın Birliği. 1968
44. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Tam Metin (DSM-III-R), 1.basım. Köroğlu E, çev. ed. Ankara:Hekimler Yayın Birliği. 1980.
45. Ögel K. Madde Kullanım Bozuklukları. Köroğlu E, Güleç C. Ed. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Basım. Ankara: HYB Yayıncılık. 2007.
46. Jones RT. Halüsinojenlere Bağlı Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA, ed (çev. ed. Aydın H, Bozkurt A, çev. ed.). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Basım. Ankara:Güneş Kitabevi. 2007:1238–1247.
47. Crowley TJ, Sakai J. İnhalanlara Bağlı Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA, ed (çev. ed. Aydın H, Bozkurt A, çev. ed.). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Basım. Ankara:Güneş Kitabevi. 2007.
48. Hall W, Degenhardt L. Kanabise Bağlı Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA, ed (çev. ed. Aydın H, Bozkurt A, çev. ed.). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Basım. Ankara:Güneş Kitabevi. 2007.

49. Tellioglu T, Tellioglu Z. Tıbbi Esrar Psikiyatrik Bozuklukların Tedavisinde Kullanılabilir mi? *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 2012;22(1):98-109.
50. Hughes JR. Nikotine Bağlı Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA, ed (çev. ed. Aydın H, Bozkurt A, çev. ed.). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Basım. Ankara:Güneş Kitabevi. 2007:1257–1264.
51. Jaffe JH, Strain EC. Opiyalara bağlı bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA, ed (çev. ed. Aydın H, Bozkurt A, çev. ed.). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Basım. Ankara:Güneş Kitabevi. 2007:1265–1290.
52. Kemp AM, Clark MS, Dobbs T ve ark. Top 10 Facts You Need to Know About Synthetic Cannabinoids: Not So Nice Spice. *Am. J. Med.* 2016;129:240–244.
53. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2015. 1–102. https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf
54. Rockville M. NSDUH (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015.pdf>
55. ESPAD Report Substance Use Among Students in 36 European Countries. 2011. www.espad.org.
56. Güleç, G. Alkol Madde Kullanım Bozuklukları Epidemiyolojisi, Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı. 1. Basım. İstanbul, TPD yayınları. 2012.
57. Özer ÖA. Ortaöğretimde öğrencilerin psikoaktif madde kullanımına yaklaşımı ve demografik özellikler. Uzmanlık Tezi. İstanbul Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi. İstanbul,1991.
58. Ögel K. Madde Kullanım Bozuklukları Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin J Int Med Sci.* 2005;1:61–64.
59. Ögel K, Tamar D, Evren C ve ark. Lise Gençleri Arasında Sigara, Alkol ve Madde Kullanım Yaygınlığı. *Türk Psikiyatr. Derg.* 2001;12:47–52.
60. Ögel K, Çorapçioğlu A, Sır A ve ark. Dokuz İlde İlk ve Ortaöğretim Öğrencilerinde Tütün, Alkol ve Madde Kullanım Yaygınlığı. *Türk Psikiyatr. Derg.* 2004;15:112–118.
61. Işıklı S, Irak M. Türkiye’de madde kullanımı ve bağımlılığı profili araştırması: 2002 yılı madde kullanımı geniş alan araştırması. Nihai rapor. *Türk Psikologlar Derneği*, 2002.
62. Evren C, Ogel K, Demirci AC ve ark. Prevalence of Lifetime Tobacco, Alcohol and Drug Use Among 10 th Grade Students in Istanbul. *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 2014;24:201-210.
63. Doğan B. Alkol ve Madde Bağımlılığında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Belirtileri. Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Ankara, 2013.
64. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Beqleiter H ve ark. Familial transmission of substance dependence:

- alcohol, marijuana, cocaine and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch. Gen. Psych.* 1998;55:982-8.
65. Uhl GR, Grow RW. The Burden of Complex Genetics in Brain Disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004;61:223.
 66. Dick DM, Agrawal A. The genetics of alcohol and other drug dependence. *Alcohol Res. Health* 2008;31:111–118.
 67. Dick DM, Bierut L, Hinrichs A ve ark. The Role of GABRA2 in Risk for Conduct Disorder and Alcohol and Drug Dependence across Developmental Stages. *Behav. Genet.* 2006;36:577–590.
 68. Bart G, Kreek MJ, Ott J ve ark. Increased Attributable Risk Related to a Functional μ -Opioid Receptor Gene Polymorphism in Association with Alcohol Dependence in Central Sweden. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:417–422.
 69. Hopfer CJ, Young SE, Purcell S ve ark. Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2006;141B(8):895–901.
 70. Volkow N, Warren K, Ries RK ve ark. Drug addiction: the neurobiology of behavior gone awry. *The ASAM Principles of Addiction Medicine*. Wolters Kluwer Health-ASAM. 2014.
 71. Comings DE, Gonzalez N, Wu S ve ark. Homozygosity at the dopamine DRD3 receptor gene in cocaine dependence. *Mol. Psychiatry* 1999;4:484–7.
 72. Grady DL, Thanos PK, Corrada MM ve ark. DRD4 Genotype Predicts Longevity in Mouse and Human. *J. Neurosci.* 2013;33:286–291.
 73. Stahl, S. Stahl's Essential Psychopharmacology. 4. Baskı. Cambridge:Cambridge University Press. 2011.
 74. Kaminer Y, Winters KC. Clinical Manual of Adolescent Substance Abuse Treatment. 1. Baskı. Washington, DC:American Psychiatry Publishing. 2011.
 75. Khoury L, Tang YL, Bradley B ve ark. Substance use, childhood traumatic experience, and Posttraumatic Stress Disorder in an urban civilian population. *Depress. Anxiety* 2010;27:1077–1086.
 76. Karakaş S. Beyin ve Nöropsikoloji, Temel ve Klinik Bilimler. Ankara:Çizgi Tıp Yayınevi. 2003.
 77. Baysal A., Coşar B. Organik Psikiyatri. Tayf Yayınları. 1999.
 78. Mesulam M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Yelkovan Yayınları 2004.
 79. Soysal, AŞ, Yalçın K, Can H. Bilişsel Psikoloji Kapsamında Yer Alan Dikkat Teorileri. *New/Yeni Symp. J.* 2008;46.
 80. Akiskal H. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. (2007).
 81. Hyman SE. Addiction: A Disease of Learning and Memory. *Am. J. Psychiatry* 2005;162:1414–1422.
 82. Gould TJ. Addiction and cognition. *Addict. Sci. Clin. Pract.* 2010;5:4–14.

83. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Verdejo-García A. What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011;35:377–406.
84. Schulte MH, Cousijn J, den Uyl TE ve ark. Recovery of neurocognitive functions following sustained abstinence after substance dependence and implications for treatment. *Clin. Psychol. Rev.* 2014;34:531–550.
85. Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M ve ark. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. *Int. J. high risk Behav. Addict.* 2016;5:e27976.
86. Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P ve ark. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol. Rev.* 2013;23:117–37.
87. Janke van Holst R, Schilt T. Drug-Related Decrease in Neuropsychological Functions of Abstinent Drug Users. *Curr. Drug Abuse Rev.* 2011;4:42–56.
88. Ganzer F, Bröning S, Kraft S ve ark. Weighing the Evidence: A Systematic Review on Long-Term Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Abstinent Adolescents and Adults. *Neuropsychol. Rev.* 2016;26:186–222.
89. Griffin WS, Stanley LC, Ling C ve ark. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1989;86:7611–5.
90. Donato R, Sorci G, Riuzzi F ve ark. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* 2009;1793:1008–22.
91. Gerlach R, Demel G, König HG ve ark. Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience* 2006;141:1697–1701.
92. Tramontina F, Leite MC, Gonçalves D ve ark. High Glutamate Decreases S100B Secretion by a Mechanism Dependent on the Glutamate Transporter. *Neurochem. Res.* 2006;31:815–820.
93. O'dowd BS, Wei QZ, Kim TN ve ark. Chicks Injected with Antisera to either S-100 α or S-100 β Protein Develop Amnesia for a Passive Avoidance Task. *Neurobiol. Learn. Mem.* 1997;67:197–206.
94. Whitaker-Azmitia PM, Wingate M, Borella A ve ark. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 beta show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain Res.* 1997;776(1-2):51–60.
95. Kleindienst A, McGinn MJ, Harvey HB ve ark. Enhanced Hippocampal Neurogenesis by Intraventricular S100B Infusion Is Associated with Improved Cognitive Recovery after Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 2005;22(6):645–655.
96. Palmio J, Huuhka M, Laine S ve ark. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal

- injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. *Psychiatry Res.* 2010;177:97–100.
97. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH ve ark. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc. Res. Tech.* 2003;60:614–632.
 98. Ettinger A, Laumark AB, Ostroff RM ve ark. A new optical immunoassay for detection of S-100B protein in whole blood. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;68:2196–2201.
 99. Rothoerl RD, Woertgen C, Brawanski A. S-100 serum levels and outcome after severe head injury. *Acta Neurochir. Suppl.* 2000;76:97–100.
 100. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M ve ark. S-100 β Reflects the Extent of Injury and Outcome, Whereas Neuronal Specific Enolase Is a Better Indicator of Neuroinflammation in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 2001;18:491–498.
 101. Peskind ER, Griffin WS, Akama KT ve ark. Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* 2001;39:409–13.
 102. Rothermundt M, Ahn JN, Jörgens S. S100B in schizophrenia: an update. *F76 Gen. Physiol. Biophys. Focus Issue* 2009;28:76–81.
 103. Aleksovska K, Leoncini E, Bonassi S ve ark. Systematic Review and Meta-Analysis of Circulating S100B Blood Levels in Schizophrenia. *PLoS One* 2014;9:e106342.
 104. Yelmo-Cruz S, Morera-Fumero AL, Abreu-González P. S100B and schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013;67:67–75.
 105. van der Leeuw C, Marcelis M, Peeters SC ve ark. Replicated Evidence of Absence of Association between Serum S100B and (Risk of) Psychotic Disorder. *PLoS One* 2013;8:e82535.
 106. Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ ve ark. Neurotrophic factor S100 beta in major depression. *Neuropsychobiology* 2001;44:88–90.
 107. Arolt V, Peters M, Erfurth A ve ark. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003;13:235–9.
 108. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M ve ark. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J. Affect. Disord.* 2001;66:89–93.
 109. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E ve ark. Elevated serum levels of S-100B reflect the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma. *Shock* 2001;16:97–101.
 110. Calcagnile O, Holmén A, Chew M ve ark. S100B levels are affected by older age but not by alcohol intoxication following mild traumatic brain injury. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2013;21:52.
 111. Lange RT, Iverson GL, Brubacher JR. Clinical Utility of the Protein S100B to Evaluate Traumatic Brain Injury in the Presence of Acute Alcohol Intoxication. *J. Head Trauma Rehabil.* 2012;27:123–134.

112. Enochsson L, Carlsson-Sanz S, Linden J. The influence of alcohol and time on the S-100B levels of patients with minor head injury. *Eur. J. Neurol.* 2005;12:445–448.
113. Liappas I, Tzavellas EO, Kariyannis C ve ark. Effect of alcohol detoxification on serum S-100B levels of alcohol-dependent individuals. *In Vivo* 2006;20:675–80.
114. Wedekind D, Neumann K, Falkai P ve ark. S100B and homocysteine in the acute alcohol withdrawal syndrome. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011;261:133–138.
115. Kessler FHP, Woody G, Portela LVC ve ark. Brain injury markers (S100B and NSE) in chronic cocaine dependents. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007;29:134–9.
116. Kitamura O, Takeichi T, Lu Wang E ve ark. Microglial and astrocytic changes in the striatum of methamphetamine abusers. *Leg. Med. (Tokyo).* 2010;12:57–62.
117. Bayazit H, Cicek E, Selek S ve ark. Increased S100B Levels in Cannabis Use Disorder. *Eur. Addict. Res.* 2016;22:177–180.
118. Yilmaz S, Karakayali O, Kale E ve ark. Could serum S100B be a predictor of neuronal damage and clinical poor outcomes associated with the use of synthetic cannabinoids? S100B to predict neuronal damage of SC in the ED. *Am. J. Emerg. Med.* 2017;17.
119. Correale J, Rabinowicz AL, Heck CN ve ark. Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. *Neurology* 1998;50:1388–91.
120. Yokobori S, Hosein K, Burks S ve ark. Biomarkers for the Clinical Differential Diagnosis in Traumatic Brain Injury-A Systematic Review. *CNS Neurosci. Ther.* 2013;19:556–565.
121. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI ve ark. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: A possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci. Lett.* 2007;421:33–36.
122. Wiener CD, Molina ML, Passos M ve ark. Neuron-specific enolase levels in drug-naïve young adults with major depressive disorder. *Neurosci. Lett.* 2016;620:93–96.
123. Schmidt FM, Mergl R, Stach B ve ark. Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE), but not S100B in major depressive disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 2015;16:106–113.
124. Ullrich H, Kranaster L, Sigges E ve ark. Neuron specific enolase and serum remain unaffected by ultra high frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a preliminary study. *J. Neural Transm.* 2013;120:1733–1736.
125. Kranaster L, Janke C, Mindt S ve ark. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression. *J. Neural Transm.* 2014;121:1411–1415.
126. First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Clinician Version (SCID-CV). Washington, DC: Am. Psychiatr. Press. 1996.
127. Çorapçoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için

- yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Hekimler yayın birliği. 1999.
128. Burns A, Brayne C, Folstein M. Key Papers in Geriatric Psychiatry: mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*.1975;12:189-198.
 129. Kayatekin MS, Öztürk O, Savaşır I. Kısa Kognitif Muayene Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenilirliği.1983.
 130. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC ve ark. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br. J. Addict*. 1991;86:1119–27.
 131. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ Ç ve ark. Fagerstrom test for nicotine dependence: Reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tüberküloz ve Toraks Derg*. 2004;52:115–121.
 132. Powers JS, Spickard A. Michigan Alcoholism Screening Test to diagnose early alcoholism in a general practice. *South. Med. J*. 1984;77:852–6.
 133. Coşkunol H, Bağdiken I, Sorias S ve ark. Michigan Alkolizm Tarama Testinin (MATT) Geçerliliği. *Ege Tıp Derg*. 1995;34:15–18.
 134. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatr. Derg*. 1998;9:114–117.
 135. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr. Psikol. Psikofarmakol. Derg*. 1996;4:251–259.
 136. Gos T, Schroeter ML, Lessel W ve ark. S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: A postmortem study. *J. Psychiatr. Res*. 2013;47:1694–1699.
 137. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M ve ark. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2003;21:109–21.
 138. Brin T, Borucki K, Ambrosch A. The Influence of Experimental Alcohol Load and Alcohol Intoxication on S100B Concentrations. *Shock* 2011;36:356–360.
 139. Hafner A, Glavan G, Obermajer N ve ark. Neuroprotective role of γ -enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X. *Aging Cell*. 2013;12:604–614.
 140. Koch M, Mostert J, Heersema D ve ark. Plasma S100beta and NSE levels and progression in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci*. 2007;252:154–8.
 141. Hawro T, Bogucki A, Krupinka-Kun M ve ark. Serum neuron specific enolase – a novel indicator for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2015;24:1492–97.
 142. Bhalla IP, Stefanovics EA, Rosenheck RA. Clinical Epidemiology of Single Versus Multiple Substance Use Disorders. *Med. Care* 2017;55:24–32.

EKLER

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU:

1. Çalışmanın adı:

Alkol ve Madde Kullanımına Bağlı Nöroglial Hasarın

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak Prof. Dr. Ümit Tural danışmanlığında yürütülmektedir. Tel. no: 0262 3037505

3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:

Çalışmanın amacı alkol veya madde kullanımı olan hastalarda serum NSE ve S100B seviyelerini ölçerek beyin hasarı bulgularını araştırmak ve tedavi cevabı ile olan ilişkisini incelemektir.

4. Neden ben seçildim?

Çalışma 18-65 yaş arasında, iletişim kurulmasına engel zeka veya bedensel geriliği olmayan, gebe olmayan ve epilepsi vb nörolojik hastalığı olmayan ve son bir hafta içinde alkol ve/veya madde kullanımı olan hastalarda yürütülmektedir.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmakta olup devam etmek zorunda değilsiniz, tedaviniz etkilenmeyecektir. Her katılımcının herhangi bir nedenle ya da hiçbir neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkı vardır.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Normal rutin takiplerinizde muayene sonrası tetkikler için kolunuzdaki damardan yaklaşık bir tatlı kaşığı (3 ml) kadar kan alınacaktır.

7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Kan alınacağı için acı, ağrı, yara yeri ile ilgili komplikasyonlar (enfeksiyon vb.) olabilir.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Uzun dönemde alkol ve madde kullanımının beyinde yol açtığı değişikliklerin anlaşılmasına yarar sağlayacaksınız.

9. Araştırma masrafları:

Sizden ve bağlı bulunduğunuz SGK'dan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

10. Araştırmada ters giden bir Őey olursa?

Araştırmada minimal d¼zeyde risk vardır. Tedavi ekibine danışabilirsiniz.

11. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Araştırma s¼resince elde edilen t¼m bilgiler ve kişisel detaylar tedavi ekibinde gizli kalacaktır.

Tedavi ekibi isim bilgisi saklamamaktadır (numara verilecektir).

Ayrıca verilere giriş araştırmayla doğrudan ilişkili olan kişilerle sınırlıdır.

12. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

İsterseniz s¼zl¼ veya yazılı olarak alabilirsiniz.

13. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Bilimsel araştırma olarak sunulacaktır. Kişisel bilgiler yayınlanmayacaktır.

14. Daha ayrıntılı bilgi için,

Dr. Dilara Yalçın (0262 303 8983)

15. Teřekk¼r:

Araştırmaya bulunduğunuz katkı için teřekk¼rler.

16. İAEK onayı:

İAEK tarafından onaylandıktan sonra bilgilendirme formlarının "*GİRİŐİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU*" tarafından onaylandığı belirtilmeli ve antetli kağıda karar numarası ile basılmalıdır.

17. Őikâyet için başvuru adresi verilmelidir;

Araştırmaya katılımınızla ilgili herhangi bir Őikâyetiniz varsa Kurula Etik Kurul raport¼r¼ Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar (Tel: 02623037450) vasıtasıyla ulaşabilirsiniz. Her t¼r Őikâyetiniz gizlilikle değerlendirilecek, araştırılacak ve sonuç hakkında tarafınıza bilgi verilecektir.

ONAM FORMU (D²)

(Araştırmacı nüshası ve Katılımcı nüshası olmak üzere iki nüsha halinde basılmalı ve imzalı araştırmacı nüshası saklanmalıdır. Gerekli olduğunda Etik Kurul tarafından onam formları istenebilir)

Araştırmanın Adı:

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırmada elde edilen biyolojik örneklerin madde 6'da belirtilen şartlarda gelecekte de kullanılmasına onay veriyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih:

Sosyodemografik Bilgiler Formu

İsim

Başvuru tarihi

Doğum tarihi

Cinsiyet

Medeni durum

Eğitim durumu

Mesleki durum

İş durumu- gelir düzeyi

Telefon

Ailede ruhsal hastalık

Sigara:

Süre?

Miktar?

Sıklık?

Alkol:

Süre?

Miktar?

Sıklık?

Madde

Süre?

Miktar?

Sıklık?

Diğer psikiyatrik tanı

Tedavi öyküsü

Hastane yatışı?

Bedensel hastalık

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	<input type="checkbox"/>
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	<input type="checkbox"/>
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	<input type="checkbox"/>
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	<input type="checkbox"/>
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	<input type="checkbox"/>
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	<input type="checkbox"/>
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
11. İNTİHAR	(1-5)	<input type="checkbox"/>
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	<input type="checkbox"/>
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	<input type="checkbox"/>
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	<input type="checkbox"/>
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	<input type="checkbox"/>
17. AJİTASYON	(1-5)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM	

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MIZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MIZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:
PSİŞİK (1,2,3,5,6)
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)

**KISA KOGNİTİF MUAYENE
ÇİZELGESİ (KKM)**

- 1) Bu anda nerede bulunuyorsunuz? ———0 1
- 2) Bu anda hangi şehirdesiniz? ———0 1
- 3) Bugünün tarihini söyler misiniz? ———0 4
- 4) Bu anda saat yaklaşık olarak kaç? ———0 1

- 5) 100'den geri 7'şer 7'şer iner misiniz? ———0 7
- 6) "KARSLI" kelimesini tersten harf harf okur musunuz? ———0 2
- 7) Doğum yılınızı ve doğum yerinizi söyler misiniz? ———0 2
- 8) Bana en son yediğiniz yemeği söyler misiniz? ———0 1
- 9) Adres: "Ahmet Güçlü, Kale Sokak, No: 83, Sıhhiye Ankar." ———0 6
- 10) Cisimler: "top", "kitap", "elbise". ———0 3
- 11) Şimdiki Cumhurbaşkanımız kimdir? ———0 1
- 12) Bundan önceki Cumhurbaşkanımız kimdi? ———0 1
- 13) Ondan önceki Cumhurbaşkanımız kimdi? ———0 1
- 14) Beş şehrimizin ismini söyler misiniz? ———0 1
- 15) İki buçuk dakika kaç saniyedir? ———0 1
- 16) İki gün kaç saattir? ———0 1
- 17) İki hafta kaç gündür? ———0 1
- 18) Yunus Emre kimdir? ———0 1
- 19) Mimar Sinan kimdir? ———0 1
- 20) Türkan Şoray kimdir? ———0 1
- 21) Adresi tekrarlar mısınız? ———0 6
- 22) Üç cisim tekrarlar mısınız? ———0 3
- 23) Bunlar nedir? (göstererek): saat, kalem, yüzük ———0 3
- 24) Hesaplayınız: 84-15, 17x8 ———0 2
- 25) Tekrarlar mısınız?: "Dal kalkar, kantar tartar." ———0 1
- 26) Anlamlı bir cümle yazar mısınız? ———0 3
- 27) Bu cümleyi kopya edin, sesli okuyun, dediğini yapın: "Bu kâğıdı ikiye katlayıp cebinize koyun." ———0 1
- 28) Sol kulağınızı sağ elinizin işaret parmağı ile gösterin. Sağ dizinizi sol elinizin baş parmağı ile gösterin. . ———0 1

Table 1. Turkish version of Fagerstrom Test for Nicotine Dependence.

Q1. İlk sigaranızı sabah uandıktan ne kadar sonra içersiniz? (How soon after you wake up do you smoke your first cigarette?)*

- a. Uandıktan sonraki ilk beş dakika içinde (within 5 minutes)
- b. 6-30 dakika içinde (within 6 to 30 minutes)
- c. 31-60 dakika (31 to 60 minutes)
- d. Bir saatten fazla (after 60 minutes)

Q2. Sigara içmenin yasak olduğu örneğin; otobüs, hastane, sinema gibi yerlerde bu yasağa uymakta zorlanıyor musunuz? (Do you find it difficult to refrain from smoking in places where it is forbidden e.g. in church, at the library, in cinema, etc.?)

- a. Evet (yes)
- b. Hayır (no)

Q3. İçmeden duramayacağınız, diğer bir deyişle vazgeçemeyeceğiniz sigara hangisidir? (Which cigarette would you hate most to give up?)

- a. Sabah içtiğim ilk sigara (the first one in the morning)
- b. Diğer herhangi biri (all others)

Q4. Günde kaç adet sigara içiyorsunuz? (How many cigarettes a day do you smoke?)*

- a. 10 adet veya daha az (10 or less)
- b. 11-20
- c. 21-30
- d. 31 veya daha fazlası (31 or more)

Q5. Sabah uyanmayı izleyen ilk saatlerde, günün diğer saatlerine göre daha sık sigara içer misiniz? (Do you smoke more frequently during the first hours after waking than during the rest of the day?)

- a. Evet (yes)
- b. Hayır (no)

Q6. Günün büyük bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar hasta olsanız bile sigara içer misiniz? (Do you smoke if you are so ill that you are in bed most of the day?)

- a. Evet (yes)
- b. Hayır (no)

* HSI items.

MICHIGAN ALKOLİZM TARAMA TESTİ (MATT)

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

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

(*) Alkol bağımlılarının yanısı olumsuzdur.

(**) Alkol yoksunluğu deliryumunda 5 puan.

(***) Her tutuklanma için 2 puan.