T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Erdal VARDAR

ALKOL BAĞIMLILIĞI OLAN HASTALARDA LEPTİN, GRELİN, PROLAKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Uğur ZEREN

EDİRNE-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkılarından dolayı Prof. Dr. Ercan ABAY'a, tezimin yöneticisi olan, eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Erdal VARDAR'a, eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Cengiz TUĞLU'ya, Doç Dr. Okan ÇALIYURT'a, çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Hakan ERBAŞ'a ve çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **ALKOL KULLANIMININ TARİHÇESİ** 3
- **ALKOL BAĞIMLILIĞI TANIMI** 4
- **ALKOLÜN FARMAKOLOJİSİ ve ETKİLERİ** 6
- **ALKOL YOKSUNLUĞU** 8
- **ALKOL BAĞIMLILIĞINA YATKINLIĞIN OLASI BİYOLOJİK BELİRLEYİCİLERİ** 10

GEREÇ VE YÖNTEMLER 14

BULGULAR 18

TARTIŞMA 26

SONUÇLAR 33

ÖZET 34

SUMMARY 36

KAYNAKLAR 38

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

A2:	Adenozin reseptör 2
cAMP:	Siklik adenozin monofosfate
CIWA-AR:	Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale Revised (Alkol Yoksunluğu değerlendirme Ölçeği)
DSM-IV:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition
D2:	Dopamin reseptör 2
EKG:	Elektrokardiyografi
GABA:	Gama aminobütirik asit
GHS-R:	Growth hormone secretagogue receptor
HPA:	Hipotalamo-pitüiter-adrenal
ICD-10:	International Classification of Diseases-10
NE:	Nörepinefrin
NMDA:	N-metil-D-aspartat
NPY:	Nöropeptid-Y
REM:	Rapid eye movements
SCID-I:	Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version I (DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu)
TNF-α:	Tümör nekroz faktör alfa
TRH:	Thyrotiropin releasing hormone
VKİ:	Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol bağımlılığı, bireyin beden ve ruh sağlığını, aile yaşamını, iş ve toplumsal uyumunu bozacak kadar sık ve fazla alkol içmesi, alkol içme isteğini durduramaması ve alkol içmediği dönemlerde yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması ile tanımlanan bir bozukluktur (1). Alkol kullanımı trafik kazalarına, alkolle ilişkili kaza ve ölümlere, doğum anomalilerine, şiddet uygulamaya, suç işlemeye, aile içi ilişki sorunlarına ve aile bütünlüğünün bozulmasına ve iş kayıplarına yol açabilmektedir (2).

Alkolle tanışan ve yaşamlarının belli dönemlerinde alkol kullanan bireylerin tümünde alkol bağımlılığının gelişmemesi, bağımlılık için risk etkenlerini, bağımlılığın etyolojisini ve bireyin alkol alma isteğinin, dürtüsünün temelinin araştırılmasını gerektirir. Ayrıca alkol bağımlılığının klinik seyrinin değişken olması, remisyon-rekürrens özelliklerinin kestirilememesi, alkol bağımlılığında olası biyolojik göstergelerin bulunması ile bu sorunların anlaşılmasına katkı sağlayacağı düşünülebilir. Bunun için vücutta çeşitli rolleri olan hormonlar araştırma konusu olmuştur. Alkol bağımlılığı olan hastalarda leptin, grelin gibi iştahı düzenleyen hormonların kandaki düzeylerinin değişimi araştırmacıların ilgisini çekmektedir (3).

Son yıllarda leptinin alkol bağımlılığı ve alkol aşermesinde biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar olsa da bu konuda etkisiz olduğuna dair sonuçlar bulan çalışmalar da vardır (3).

Grelinin de benzer şekilde alkol bağımlılığı ve alkole aşermedeki rolü tartışılmıştır. İlişkili olduğunu gösteren çalışmalar dışında ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (3,4).

Leptin ve grelin hormonları gibi özellikle yoksunluk dönemlerindeki alkol aşermesinde olan hastalarda prolaktin hormonunun serum seviyeleri araştırılmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur (3,4).

Hastalık seyri ve tedavi cevabını etkilediği düşünülen bu hormonların alkol bağımlılarındaki düzeylerinin değerlendirilmesi, relaps ve rekürens çalışmalarına kaynak teşkil edebilecek ve klinikte alkol bağımlılığının tedavi çalışmalarında rol alabilecektir.

Bu çalışma alkol bağımlılığı olan hastalarda yoksunluk döneminde ve yirmisekiz günlük izlemlerinde serum leptin, grelin ve prolaktin düzeylerinin belirlenmesini ve yoksunluk dönemlerinde bir değişme olup olmadığını göstermeyi amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

ALKOL KULLANIMININ TARİHÇESİ

Alkol kullanımı ve onunla ilgili sorunlar tarihin çok eski dönemlerine dayanmaktadır. Anadolu, Mezopotamya, Mısır ve diğer Akdeniz bölgelerinde yaşamış toplumların alkol kullandıklarına dair kanıtlar mevcuttur. Etil alkol, meyve tahıllarındaki karbonhidratların fermantasyonu sonucu elde edilebilmesi nedeni ile hemen her toplumda alkollü içecekler bilinmiş ve kullanılmıştır. Eski Mısır, Yunan ve Roma tarihçilerinin alkollü içkilerden söz ettikleri bilinmektedir (5).

Dünya tarihinin çeşitli kültürlerinde ortak efsane olan Nuh efsanesinde, tufan sırasında Nuh gemisinde bulunan üzümün önce üzüm suyuna sonra şıraya ve en son olarak da şaraba dönüştüğü, tufandan sonra gemide bulunan insanların şarap içerek karaya ayak bastıkları ve şarabı dünyaya yaydıkları belirtilmiştir (6).

İlk çağ dinleri alkollü içkileri yasaklamıştır. Musevilik'te, Hristiyanlık'ta sarhoş olunmayacak düzeyde alkol alınması serbest bırakılmıştır. Tevrat, şarabı kullanılan en eski ilaç olarak tanımlamıştır. Şarap "İsa'nın kanı" sayılmış, bazı dinsel törenlerde araç durumuna gelmiştir (5). İslamiyet ise alkole karşı önce esnek davranmış sonra alkol kullanımına bağlı sorunlar nedeni ile yasaklamıştır (7).

Hipokrat suyla karıştırılmış şarabın baş ağrısında, sindirim bozukluklarında, siyatik ağrılarında ve daha pek çok hastalıkta kullanılmasını önermiştir. Plutark' a göre ise şarap içkilerin en faydalısı, ilaçların en tatlısı ve yemeklerin en lezizidir. Geleneksel bilinen en eski Türk içkisi olan kımız eski çağlarda Türkler'in tanrılarına sundukları "tanrılar içkisi" olarak kabul edilmiştir. Kımız her yaşta içilebilen bir içki olarak bir çok hastalığın, yaşlılık ve dermansızlığın tek ilacı olarak nitelendirilmiştir (5).

Orta çağda Avrupalılar Araplardan gelişmiş damıtma tekniklerini öğrenmiştir. Orta çağ Avrupa'sında şarap yapımı manastır egemenliğine geçmiş bu durumda din adamları arasında alkol kullanımının artmasına neden olmuştur. Damıtma teknolojisinin daha da gelişmesi ile 18. yüzyıl Avrupa'sında alt sınıflar arasında alkol kullanımı giderek artmış ve 19. yüzyılda Amerika'da zirveye ulaşmıştır (8).

Dr. Benjamin Rush, 1790 yılında aşırı alkol kullanımını bir hastalık olarak tanımlamış ve tedavisini de bir daha alkol kullanmamak olarak belirlemiştir. İlk olarak "alkolizm" terimini ise 1849 yılında İsveçli Dr. Magnuss Huss kullanmıştır (9).

ALKOL BAĞIMLILIĞININ TANIMI

Alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı, bireyin alkole bağlı olarak birden fazla yaşamsal işlevselliğinde tekrar tekrar başarısız olduğunu gösteren kanıtlara rağmen alkol kullanımına devam etmesidir (1).

Alkol kullanımı trafik kazalarına, alkolle ilişkili kaza ve ölümlere, doğum anomalilerine, suç işlemeye, ailelerin parçalanmasına ve iş kayıplarına yol açmaktadır. Olumsuz sonuçlar hem tek bir içme dönemine hem de uzun süreli içiciliğin tıbbi, psikolojik ve sosyal etkilerine bağlıdır. Alkol kullanımın olumsuz sonuçları hem içicilerin kendilerini hem de çevresindekileri etkilemektedir (10).

Çoğu zaman ilk alkol kullanımı genellikle erken veya orta ergenlik döneminde olmaktadır. Özellikle de ergenlik döneminin ortası ile yirmili yaşların ortalarındaki insanların önemli bir kısmında yaşamlarının bir döneminde alkol kullanımına bağlı sorun yaşanması şaşırtıcı değildir (11).

Tüm madde ile ilişkili bozukluklarda olduğu gibi DSM-IV'de alkol kullanımın bozukluklarında bağımlılık ve kötüye kullanımına ilişkin ölçütler bulunmaktadır. DSM-IV, alkol ile ilgili bozuklukları "Alkol Kullanım Bozuklukları" ve "Alkolün Yol Açtığı Bozukluklar" olarak ayırmıştır. Alkol kullanım bozuklukları ise "Alkol bağımlılığı" ve "Alkol kötüye kullanımı" olarak ayrılmış ve sınıflandırılmıştır (12).

Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflama Standardı (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10) alkol kullanım bozukluklarını "Alkol bağımlılık Sendromu " ve "Alkol Zararlı Kullanımı" olarak ayırmaktadır. ICD-10'a göre zararlı kullanımda, alkol kullanımının fiziksel ya da ruhsal sağlığa zarar verecek şekilde oluşu tanı koymak için yeterlidir. Alkol bağımlılık sendromu ya da alkol kullanımına bağlı başka bir bozukluk varsa zararlı kullanım tanısı konamayacağı bildirilmektedir (13).

ICD-10 ve DSM-IV'e göre alkol bağımlılığı tanı ölçütleri şu şekildedir.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition'a Göre Alkol Bağımlılığının Tanı Ölçütleri

12 aylık dönemde herhangi bir zamanda ortaya çıkan aşağıdakilerden herhangi üçü (ya da daha fazlası) ile kendini gösteren klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz bir alkol kullanımı örüntüsü:

1. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere tolerans gelişmiş olması:

a. Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artmış miktarlarda alkol kullanma gereksinmesi.

b. Sürekli olarak aynı miktarda alkol kullanılması ile belirgin olarak azalmış etki sağlanması.

2. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere yoksunluk gelişmiş olması:

a. Alkole özgü yoksunluk sendromu.

b. Yoksunluk semptomlarından kurtulmak ya da kaçınmak için aynı madde ya da yakın benzeri alınır.

3. Alkol, çoğu kez tasarlandığından daha yüksek miktarlarda ya da daha uzun bir dönem süresince alınır.

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

5. Alkol sağlamak, alkol kullanmak ya da alkolün etkilerinden kurtulmak için çok fazla zaman harcama.

6. Alkol kullanımı yüzünden önemli toplumsal, mesleki etkinlikler ya da boş zamanları değerlendirme etkinlikleri bırakılır ya da azaltılır.

7. Alkolün neden olmuş ya da alevlendirmiş olabileceği, sürekli olarak var olan ya da yineleyici bir biçimde ortaya çıkan fizik ya da psikolojik bir sorunun olduğu bilinmesine karşın alkol kullanımı sürdürülür. (Örneğin, alkolün yol açtığı depresyonun olduğunu bilmesine karşın alkol kullanıyor olma).

Varsa belirtiniz:

Fizyolojik Bağımlılık Gösteren: Tolerans ya da yoksunluğun kanıtı vardır.

Fizyolojik Bağımlılık Göstermeyen: Tolerans ya da yoksunluğun kanıtı yoktur (12).

International Classification of Diseases-10'e Göre Alkol Bağımlılığı Sendromunun Tanı Ölçütleri

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

Aşağıdakilerden üç ya da daha fazlası son bir yıl içinde bulunuyorsa kesin bağımlılık tanısı konabilir.

1. Alkolü almak için çok güçlü bir istek veya zorlantı,
2. Alkol alma davranışını denetlemede güçlük (başlangıç, bırakma ve kullanım miktarı bakımından),
3. Alkol kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında fizyolojik bırakma sendromu ortaya çıkması ya da bırakma belirtilerini giderebilmek için alkol kullanma,
4. Dayanıklılık (tolerans) belirtileri, daha düşük dozlarda ortaya çıkan etkilerin ortaya çıkabilmesi için daha yüksek madde dozlarına gereksinim duyulması,
5. Alkolü elde etmek, kullanmak, etkilerinden kurtulmak için harcanan zamanın diğer ilgi ve uğraşlara yer bırakmayacak şekilde giderek artması,
6. Aşırı alkol nedeniyle fizik ve ruh sağlığının bozulması gibi zarar gördüğüne ilişkin açık verilere karşı alkol kullanımını sürdürme (13).

ALKOLÜN FARMAKOLOJİSİ VE ETKİLERİ

Alkol doymuş karbon atomlarına bağlı hidroksil (OH) gruplarından oluşan organik bir bileşiktir. Etil alkol (etanol) alkollü içeceklerde bulunan şeklidir. Etanolün kimyasal formülü CH3-CH2-OH' dir. Kalori değeri yüksek olan alkolün 1 gramı 7 kalori sağlar (8).

Alınan alkolün yaklaşık %10' u mideden, kalanı da B vitaminlerinin de emilim bölgesi olan ince bağırsaklardan emilir. Etanol suda kolay çözündüğü için hızla kan dolaşımına katılarak tüm dokulara yayılır. Özellikle su oranı yüksek dokulara hızla ulaşır. Yağda çözünürlüğü de orta derecede olduğundan hücre zarları üzerine de etkileri vardır (14).

Alkol alımından sonra en üst kan alkol düzeyine genellikle 45-60 dakika sonra ulaşılır. Bu süre midenin boş olmasına veya alkolün yemekle alınmasına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Midenin boş olması alkol emilimini ve alkolün kana karışmasını hızlandırır. Vücudun bazı tepkileri alkole karşı koruyucu etki gösterir, örneğin alkolün midedeki yoğunluğu çok artarsa, mukus salgısı artar ve pilorik kapak kapanır. Midedeki bu değişiklikler alkol emilimi-

ni yavaşlatır ve alkol ince bağırsağa geçmeden bir süre daha midede tutulmuş olur ki böylece yüksek miktarlarda alkol midede saatler boyunca emilmemiş halde bekleyebilir. Midedeki yüksek alkol miktarı sonucu pilor spazmı oluşur ve bu spazma bağlı olarak sıklıkla bulantı ve kusma olur (14).

Emilen alkolün %90' ı karaciğerden oksidasyonla, geri kalanı ise değişmemiş halde akciğerlerden ve böbreklerden elimine edilir. Oksidasyon oranı vücudun enerji gereksinimlerinden bağımsızdır. Vücut yaklaşık olarak saate 15 mg/dl alkolü metabolize eder. Fazla alkol alım öyküsü olan kişilerde gerekli enzimlerin upregulasyonu sonucunda alkolün hızlı metabolizasyonu sağlanır (15).

Alkol metabolizmasından sorumlu iki enzim bulunmaktadır. Alkol dehidrogenaz ve aldehid dehidrogenaz. Alkol dehidrogenaz enzimi ile alkol, toksik bir bileşen olan asetaldehide dönüşür. Aldehid dehidrogenaz ise asetaldehidin asetik asite dönüşümünü katalize eder. Daha düşük alkol dehidrogenaz aktivitesine sahip oldukları gösterilen kadınların, erkeklerle karşılaştırılmasında aynı miktar alkol ile kadınların daha fazla zehirlenme durumuna geldikleri gösterilmiştir (14).

Alkolün beyin üzerine etkilerini açıklayabilecek tek bir mediyatör belirlenmemiştir. Alkolün sinir membranı üzerine etkileri, biyokimyasal etkileriyle birlikte en çok üzerinde durulan görüşü oluşturmaktadır. Kısa dönem alkol kullanımında alkol membran akışkanlığını arttırmaktadır. Uzun dönem alkol kullanılması durumunda ise membranın akışkanlığının azalması ile birlikte rijid hale geldiği ileri sürülmektedir, bu da membranların işlevini yerine getirmelerini engellemektedir. Son çalışmalarda alkolün iyon kanalları üzerine etkilerine daha çok yoğunlaşılmıştır. Bu çalışmalarda alkolün nikotinik asetil kolin, serotonin, GABA reseptörlerini değiştirirken, glutamat reseptörleri ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe ettiği gösterilmiştir (1).

Alkol ile bir derece çapraz tolerans ve çapraz bağımlılık özellikleri olan barbituratlar ve benzodiyazepinler gibi alkolün moleküler etkilerinin sonucu santral depresyon ortaya çıkar. Kan alkol düzeyi %0,05'e ulaşınca düşünce, yargılama ve kendini kontrol etmede bozulmalar oluşur. İstemli motor hareketlerde beceriksizleşme ise % 0.1' de başlar. Beynin tüm motor alan fonksiyonları % 0.2 düzeyinde baskılanır. Konfüzyon ve stupor % 0.3 düzeyinde, koma ise % 0.3-0.4 düzeyinde görülür. Daha yüksek düzeylerde ise beynin solunum, dolaşım sistemi gibi hayati işlevleri üzerine kontrolü etkileyeceği için ölümle karşılaşılır. Uzun süre alkol kullanan kişiler ise daha yüksek düzeyleri tolere edebilirler (1,14).

Alkol kullanımı uykuya geçişi kısaltırken derin uyku üzerine olumsuz etkileri vardır. REM ve derin uyku evrelerini kısaltmakla birlikte uyku bölünmesini arttırır (14).

Alkolün diğer fizyolojik etkilerine bakıldığında alkolün asıl zararlı etkisinin karaciğer ile ilişkili olduğu görülür. Artan alkol kullanımı karaciğerde yağ ve protein birikimine dolayısı ile yağlı karaciğer gelişmesine neden olur. Karaciğer yağlanması ile ciddi karaciğer hasarı arasında ilişki tam olarak gösterilemese de alkol kullanımın alkole bağlı hepatit ve sirozla ilişkisi bilinmektedir. Uzun süre fazla alkol kullanımı, özefajit, reflü, gastrit, gastrik ülser gelişimi ile ilişkilidir. Özofajiyal varisler, ince bağırsak hastalıkları, pankreatik yetmezlik ve pankreas kanseri de uzun süreli alkol kullanımında sık olarak görülmektedir (1,14).

Sık ve fazla alkol kullanımı besin sindiriminin normal işleyişini etkileyerek yetersiz sindirime ve buna bağlı olarak bazı vitamin ve proteinlerin emilim bozukluğuna yol açabilmektedir. Alkol bağımlılarındaki kötü beslenme alışkanlıkları ile beraber emilim bozukluğu da beraber olunca özellikle B vitamini olmak üzere ciddi vitamin eksiklikleri oluşmaktadır. Bu vitamin eksiklikleri sonucunda Korsakof ve Wernicke ensefalopatisi alkoliklerde görülen sendromlardır (14).

Önemli miktarlarda alkol alımı, artmış koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Alkol kullanım bozukluğu olmadan da alkol kullanımı istirahat kardiyak outputu, kalp atım hızını ve miyokardiyal oksijen tüketimini arttırır (1,14).

Alkol ile ilaç etkileşimi tehlikeli hatta ölümcül olabilir. Alkol ve diğer merkezi sinir sistemi depresanlarının etkileri sinerjistiktir. Sedatif hipnotik ilaçlar alkol ile birlikte kullanıldığında sedasyondan motor ve entelektüel kapasiteyi de içeren stupor, koma hatta ölüme kadar giden bir tablo ile ortaya çıkabilir. Sedatif hipnotikler ve diğer psikotropik ilaçlar alkolün etkilerini arttırdığı için kişiler özellikle dikkat gerektiren işlerde bu kombinasyon yönünden uyarılmalıdırlar (1).

ALKOL YOKSUNLUĞU

Alkol kullanımı ile kişide nöroadaptif mekanizmalar devreye girmektedir. Nöroadaptif mekanizmalar devreye girdikten sonra alkol kesilir ya da azaltılırsa yoksunluk durumu ortaya çıkmaktadır. Alkol yoksunluğunun belirtileri tremordan psikotik ve algısal belirtilere hatta nöbet ve DSM-IV'de tanımlanmış olan deliryum tremense kadar değişiklik gösterir. Alkol yoksunluğunun klasik belirtisi tremor olmakla birlikte diğer yoksunluk belirtileri genel huzursuzluk, gastrointestinal belirtiler (bulantı, kusma gibi), sempatik otonomik hiperaktivite (anksiyete, terleme, yüz kızarması, aşırı uyarılma, midriyazis, taşikardi ve hipertansiyon) olarak sayılabilir (1).

Alkol yoksunluğu belirtileri tipik olarak aşırı ve sürekli alkol kullanılmasının kesilmesinden sonraki 6-24 saat içinde görülür. Yoksunluk süresince görülen belirtilerin çoğu, alkolün sürekli kullanılması sonucunda oluşan nörotransmiter, nöropeptid ve nöroendokrin sistemlerin uyumsal değişiklikleri (plastisite veya allostazis) ile ilişkili gibi görünmektedir (16,17). Sürekli alkol alımı beyinde uyumsal (nöroadaptif) değişikliklere neden olur. Bu uyumsal değişiklikler merkezi sinir sisteminde azalmış aktivite (azalmış GABA etkinliği ve azalmış magnezyum) ve artmış uyarıcı aktivite (artan glutamat, dopamin ve noradrenalin) ile kendini gösterir. Glutamat ve GABA yoksunluk belirtilerinin oluşmasında temel rolü oynar (16).

Alkol yoksunluğu sırasındaki olumsuz duygulanımın, yineleyen her yoksunluk döneminde giderek daha şiddetli hale geldiği ve kompulsif etanol alımının en büyük davranışsal tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir (16,17), bu nedenle de yoksunluk sendromunun hem akut hem de uzamış dönemlerinde rahatsızlık hissi ve olumsuz algılanan tüm belirtilerin alkol bağımlılığının sürmesinde, aşerme ve nükslerde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (18).

Alkolün GABA-A reseptörleri üzerine pozitif allosterik modülatör etkisi vardır,ds bu nedenle akut olarak alkol alımının durdurulması merkezi GABA etkinliğinde azalmaya neden olur. GABA etkinliğinde azalma da kendisini aşırı uyarılmışlık ve haz eşiğinin yükselmesine bağlı olumsuz duygulanım ile gösterir (17). Kronik alkol kullanımına bağlı olarak GABA-A reseptör alt biriminlerinin gen ifadesinde azalma meydana gelir. Bu azalmaya bağlı olarak zamanla bir down regülasyon (aşağı ayarlama) olduğu ileri sürülmektedir (19).

Gama aminobütirik asit A reseptörlerindeki bu down regülasyon, alkol yoksunluğunun ilk dönemindeki merkezi inhibisyondaki azalma ve dolayısı ile aşırı uyarılmışlık belirtileri olarak karşımıza çıkar. Tekrarlayan yoksunluk dönemlerindeki belirtilerin her biri bir öncesindekinden daha şiddetli olarak karşımıza çıkmaktadır, çünkü her yoksunluk döneminde GABA reseptörlerinin işlevinde azalma artmaktadır (20). Bu durum diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi bir tutuşma "kinling fenomeni" olarak yorumlanmaktadır (16).

Alkol beyindeki çeşitli nöronlarda NMDA reseptörleri üzerine inhibitör etki yapmaktadır (16). Bu nedenle alkol alımı NMDA reseptör aktivitesine bağlı gelişen hücre içi Ca artışını da inhibe eder. Kronik alkol kullanımı ise NMDA reseptör aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Başka bir deyişle sürekli olarak alkol kullananlarda NMDA reseptörlerinde uyuma yönelik bir değişiklik amacıyla upregülasyon (yukarı ayarlama) olmaktadır. Sürekli alkol kullanımının yol açtığı bu aktivite artışı, tüm NMDA reseptörlerinde değil, farklı reseptör alt tiplerinde farklı düzeyde upregülasyonlar biçiminde oluyor gibi görünmektedir. Kronik alkol kullanımı ile oluşan glutamat upregülasyonunun geçirilen her yoksunluk döneminin bir sonraki yoksunluk belirtilerinin şiddetinde ve nöbet riskinde artış ile sonuçlanmasında rolü vardır

(20). Sonuç olarak tekrarlayan yoksunluk dönemlerinde GABA-A reseptör aktivitesi azalırken, NMDA reseptör aktivitesi giderek artmaktadır (16).

Artmış noradrenerjik aktivite alkol yoksunluğunda artmış uyarılmışlığın bir diğer nedenidir. Alkol bağımlılarında erken yoksunluk döneminde noradrenerjik hiperaktivite olduğu, uzun süreli ayık alkol bağımlılarında ise tersi olarak azalmış adrenerjik etkinliğin olduğu bildirilmiştir. Beyindeki NE aktivitesinin artışının perifer organlardaki yansıması olarak yoksunlukta izlenen sempatik etkinlik artışı ile çarpıntı, hipertansiyon, terleme ve tremor gibi belirtiler ortaya çıkar (16).

Alkole bağlı ataksi gibi semptomların adenozin artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Akut alkol alımı sonucunda adenozin taşıyıcı pompası inhibe olur, adenozin geri alımı azalır ve hücre dışı adenozin miktarında artış olur. Nükleus akkumbenste aynı nöronda D2 ve A2 reseptörlerinin bulunuşu alkol bağımlılığının tedavisinde ve yinelemelerin önlenmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin yeri olacağını düşündürmektedir (16). Kronik alkol kullanımında ise A2 reseptörlerinde down regülasyon ve cAMP üretiminde azalma olur. Alkol yoksunluğunda belirlenen azalmış adenozin miktarının yoksunluktaki nöbetler ve uyku düzensizlikleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (20).

ALKOL BAĞIMLILIĞINA YATKINLIĞIN OLASI BİYOLOJİK BELİRLEYİCİLERİ

Leptin

Molekül ağırlığı 16 kilodalton olan sitokin yapısındaki leptin, başlıca beyaz yağ dokusu, daha az olarak da kahverengi yağ dokusundan sentezlenir. Vücuttaki yağ rezervinin miktarını yansıtan leptin büyük yağ hücrelerinden daha fazla salgılanmaktadır. Plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli ve koryakarsinoma hücrelerinden de sentezlenmektedir (21).

Psikiyatrik hastalıklarda leptinin rolünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle depresyon sonrası antidepresanlarla ve antipsikotiklerle leptinin ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış, bunu intihar, bipolar bozukluk, kronik yorgunluk sendromu, yeme bozuklukları ve son zamanlarda da alkol ve madde kullanım bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalar takip etmiştir (22).

Alkol kullanım bozuklukları ve leptin: Kritensen ve arkadaşlarının CART (kokain ve amfetaminden düzenlenen transkript) proteinin leptin tarafından düzenlendiğini göstermeleri, leptinin alkol arama davranışında bir aracı olabileceği düşüncesini oluşturmuştur (22).

Fulton ve arkadaşları farelerde intraserebroventiküler leptin infuzyonu yaptıkları bir çalışmada, infuzyonun ödül sistemi üzerine etkili olduğunu göstermiştir (23). Yeme düzenlenmesinde rol oynayan leptin ve grelin hormonlarının alkol bağımlılığı ve yeme bozukluklarında ortak yolu paylaşmış olabilecekleri düşünülmüştür. Tokluk faktörü leptinin etkisinin mideden salgılanan grelin tarafından engellendiği düşünülmektedir. Sistemik etkileri, enerji homoestasisinde değişme, nöroendokrin ve immun fonksiyonları düzenlemeyi içeren leptinin son zamanlarda alkol bağımlılığının potansiyel durum belirteci olması konusu ve alkol aşermesindeki rolü ile ilgili düşünceler giderek artmaktadır (23,24).

Leptinin hipotalamik iştah regülasyonunda oynadığı rol iyi bilinmektedir. Leptin plazma konsantrasyonu kronik alkol kullanımı süresince yükselir, yoksunluk ve ayıklık süresince normale döner (25). Leptin HPA eksenini regüle eder ve kortizol aracılığı ile stres cevabını inhibe eder. İki klinik ve bir preklinik çalışma sonuçlarına göre artmış plazma leptin konsantrasyonu artmış aşerme ile ilişkili gösterilmiştir (24,26). Yoksunluk süresince özellikle kadın alkol bağımlılarında alkol aşermesi ve leptin arasında ilişki gösterilmiştir (3). Aynı çalışmanın ikinci analizinde beden kitle indeksine göre ayarlandıktan sonra aşerme ve serum leptin seviyeleri arasında her iki cinsiyette de anlamlı ilişki bulunmuştur (27). Detoksifasyon sürecindeki hastalar ve alkol kullanmayan alkol bağımlısı hastalarla ilgili çalışmalarda ise leptinin durumsal veya sürekli bir belirteç olma hipotezi desteklenmemektedir (25).

Etik nedenlerle alkol bağımlılarında akut alkol intoksikasyonun leptin seviyeleri üzerine etkilerini incelemek zordur ama sağlıklı gönüllülerde akut alkol intoksikasyonun leptin seviyelerini düşürme etkisi test edilmiştir. Bu plasebo kontrollü çift kör çalışmada 17 sağlıklı gönüllü ile 16 alkol bağımlısı erkek hastanın yoksunluğunun birinci gününde leptin seviyelerine bakılmış, 0,6 g/kg etanol oral doz olarak uygulanmıştır. Katılımcıların bazal leptin seviyesi ile plasebo veya etanol uygulaması sonrası leptin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışma sonuçları ortalama bir miktar alkol kullanımın sağlıklı gönüllülerde leptin seviyesi üzerine anlamlı etkisi olacağı hipotezini desteklememiştir (3).

Grelin

Grelin, Kojima ve arkadaşları tarafından ilk kez 1999 yılında, fare midesinde büyüme hormonu salgılattırıcı reseptörün (GHS-R) endojen ligandı olarak tanımlanmıştır (28). Grelin midenin oksintik mukozasında bulunan nöroendokrin fonksiyonlara sahip oksintik hücreleri

tarafından sentezlendiği gösterilmiştir. Grelinin aynı zamanda az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz, plasenta ve hipotalamus tarafından da sentezlenip dolaşıma verildiği bildirilmiştir. İnsanda grelin geni üçüncü kromozomda (3p25-26) yer almaktadır (28,29).

Alkol kullanım bozuklukları ve grelin: Son zamanlarda grelinin alkol bağımlılığında rolü tartışılmış, artan ve azalan seviyelerinin olduğuna dair çalışmalar ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda aşerme ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (30-32).

Sağlıklı gönüllülerde etanol kullanımının akut etkisini araştıran çalışma sonuçlarında her iki cinsiyette de grelini düşürücü etkisi tutarlı şekilde gösterilmiştir. Alkol bağımlısı hastalarda ise aktif içicilik sırasında, yoksunluk ve ayıklıkta farklı sonuçlar gösterilmiştir. Buna neden olarak cinsiyet farklılıkları, farklı ayıklık süreleri, VKİ'ne göre oranlanmış grelin yerine ham grelin kullanımı ve çalışmaya alınan hasta sayısı farklılıkları sayılabilir. Alkol bağımlılılarını aktif içiciler (akut olarak intoksike) ve erken ayıklık (24-72 saat önce alkol alımını durdurmuş) dönemindeki hastalar olarak 2 gruba ayırıp grelin plazma seviyeleri ve aşerme düzeyleri ilk 2 gün ve 7-10. günlerde değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış (30-33). Her ölçümde alkol bağımlılarının grelin düzeyleri normal kontrollere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Erken ayıklık döneminde de serum grelin seviyeleri aktif içicilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum grelin seviyeleri ile görsel analog skalası ve obsesif kompulsif içme skalası ile değerlendirilen aşerme arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Grelin seviyeleri alkol bağımlılığında yükselmekte ve yoksunluk süresi ile artış göstermekle birlikte grelin seviyeleri alkol aşermesi ile ilişkili görülmemektedir (3).

Prolaktin

Prolaktin ön hipofizden salınan bir hormondur ve arkuat nükleustan köken alıp tuberoinfundibular yolak boyunca uzanan nöronlardan salınan dopaminin inhibitör düzenlemesi ile kontrol altındadır. Prolaktin salınımını uyaran başlıca maddelerden biri TRH'dir. Prolaktin süt yapımını uyarır. Meme başlarının uyarılması, cinsel birleşme, egzersiz ve stres gibi faktörler bu hormonun salınmasını arttırır. Prolaktin salınışı, ayrıca uykuda artma, uyanıkken azalma şeklinde bir sirkadiyen ritme sahiptir (34).

Alkol kullanım bozuklukları ve prolaktin: Prolaktin de alkol aşermesinde araştırılmıştır. Prolaktin seviyelerinin yoksunluk süresince yükseldiği ve daha sonra düştüğü gösterilmiştir. Kadın hastalarda yoksunluk süresince olan prolaktin seviyelerindeki değişmelerle aşerme düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (35). Erkek hastalarda ise sadece Lesch

tip 2 alkol bağımlılarında artmış prolaktin ile aşerme arasında anlamlı ilişki gösterilirken diğer alt gruplarda bu ilişki bulunamamıştır (36).

Alkole maruziyetin dopamin reseptörlerinde kronik uyarılmaya neden olduğu bilinmektedir. Prolaktin serum seviyeleri ile aşerme arasında ilişki farkı, alkol bağımlılığı alt tiplerinde bozulmuş dopamin yolağının belirteci olabilir. Alkol yoksunluğu süresince disforik duygulanım ve aşerme, mezolimbik dopaminerjik aktivitede azalma ile ilişkilidir. Bu sonuç tuberoinfundibular ve mezokortikolimbik dopaminerjik sistem arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir. Bu her iki sistemin de D2 reseptörü ile regüle edildiği yönünde kanıtlar vardır. Bu reseptörler bilişsel ve duygusal işlevler, prolaktin sekresyonu ve tüburoinfindubular dopamin nöronlarının aktivitesi ile ilişkilidir (3).

Beyin proopiomelanokortin sisteminin alkol kötüye kullanımında da önemli bir rol oynamakta olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (3). Aynı zamanda prolaktin regülasyonu ve enerji dengesinde önemli rolleri de olduğu gösterilmiştir ve fonksiyonel olarak leptin regülasyonu ile ilişkilidir (37). Böylece proopiomelanokortin sistemi; belki de görünüşte bambaşka olan regülatuar sistemler ve alkol etkilerinin regülasyonunu integre etmede role sahiptir. İleriki çalışmalarda, prolaktinin alkol bağımlılığındaki ödül ve aşerme ile ilişkili olan mesokortikolimbik dopaminerjik sistemin nasıl tuberoinfundibular dopaminerjik sistemde değişikliklere yol açtığı açıklanabilecektir (3).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma, Temmuz 2008-Temmuz 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatarak takip edilen, DSM-IV tanı ölçütlerine göre alkol bağımlılığı tanısını karşılayan hastalarda yapıldı.

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 26.06.2008 tarihinde TÜTFEK 2008/087 protokol kodu ile onaylandı (Ek 1). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden araştırma için destek alındı.

Hastalar çalışma hakkında ayrıntılı olarak sözlü bilgilendirildi ve etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış ''Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu '' ile yazılı onayları alındı (Ek 2).

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, meslekleri, medeni halleri, yaşadıkları yerler ve öğrenimleri sorgulandı. Hastaneye tedavi başvurusu sırasındaki ve taburculuk sırasındaki vücut ağırlıkları, boyları ölçüldü. Vücut kitle indeksleri hesaplanıldı.

ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

1. 25 yaş üstünde ve 65 yaş altında olma,
2. DSM-IV Alkol bağımlılığı ölçütlerinin karşılanması.

ARAŞTIRMA DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ

1. 25 yaş altında ve 65 yaş üstünde olma,
2. Klinik olarak önem taşıyan anormal laboratuvar ve EKG bulguları olması,
3. DSM-IV'e göre alkol bağımlılığı dışında herhangi bir eksen I tanısının olması,
4. Alkol ve sigara bağımlığı dışında herhangi bir madde bağımlılığı olması,

5. Mental retardasyon, fiziksel hastalıklar, kaşeksi, morbid obezite, anlamlı suisidal veya homosidal eylem riskinin olması,
6. Alkole bağlı karaciğer hastalığının veya klinik olarak anlamlı olan karaciğer organ hasarının olması,
7. Diyabet ve diğer endokrin sistem hastalıklarının olması,
8. Gebelik,
9. Metabolizmayı etkileyen bir ilacın kullanılması,
10. Kronik olarak bir ilacın kullanılması,
11. Kanama bozukluğunun olması,

Çalışmaya TÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre yapılan klinik değerlendirme sonucu alkol bağımlılığı tanısı alan ve yatarak tedavi görmeyi kabul eden yirmibir hasta dahil edildi. Hastalara çalışmacılar tarafından geliştirilen sosyodemografik form ile SCID-I uygulandı. Dahili ve nörolojik muayeneleri yapıldı, rutin biyokimyasal incelemeleri değerlendirildi.

İŞLEM

Hastalardan yatışının ilk gününde alkolü bıraktıkları gün (sıfırıncı gün), birinci gün, yedinci ve yirmisekizinci gün sabah saat 08:00'de aç karna kanları alındı ve grelin, leptin ve prolaktin düzeyleri ölçüldü. Eşzamanlı olarak alkol yoksunluğunu değerlendirme ölçeği CIWA-AR (Ek 3) uygulandı. Hastalara yoksunluk belirtilerinin şiddetine göre, 0-15 mg arası diazepam verildi. Çalışma hastalarının hiçbirinde deliryum tremens gelişmedi. Yirmibir gün içerisinde diazepam dozları azaltılarak kesildi. Tedavi sürecinde yatarak tedavi gören tüm hastalara kombine B vitamini verildi. Hiçbir hastaya alkol içme isteğine yönelik ve diğer psikotrop ilaçlar verilmedi.

Kontrol grubu için, en az on gündür alkol içmeyen, DSM-IV Alkol bağımlılığı tanı ölçütlerini karşılamayan ve hasta grubu ile uyumlu olarak yirmisi erkek, biri kadın olmak üzere toplam yirmi bir kişi seçildi. Kontrol grubundan leptin, grelin, prolaktin düzeyleri için bir kez kan alındı. Kontrol grubu seçimi gönüllülük ilkesine göre yapıldı.

Grelin Düzeyi Ölçümü

Unacylated grelin düzeyleri ELISA yöntemi (SPI-BIO Bertin Pharma, Fransa/Amerika) ile ölçüldü. Ölçüm sensitivite 0.2 pg/ml olarak bulundu.

Leptin Düzeyi Ölçümü

Serum leptin düzeyileri ELISA yöntemi (DIA Source, Fransa/Amreika) ile ölçüldü. Ölçüm sensitivitesi 0.15/0.015 ng/ml olarak bulundu.

Prolaktin Düzeyleri Ölçümü

Serum prolaktin düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarı Hormon Biriminde, Hormon otoanalizörde (UniCel DxI 800, Beckman Coulter, ABD) spektrofotometrik olarak ölçüldü.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi gibi bilgiler içeren, hastaların özelliklerini değerlendirmek amacıyla kullanılan formdur.

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı–Dördüncü Baskı Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu

Eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Yapılandırılmış görüşmeler değerlendirme sürecinin standardizasyonuyla tanının güvenirliliğinin arttırılması, gözden kaçabilecek bazı semptomların sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. First ve ark. (38) tarafından yapılandırılmış bir klinik tanı koyma aracıdır. Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve ark. (39) tarafından yapılmıştır.

Alkol Yoksunluğu Değerlendirme Ölçeği (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale Revised)

Sullivan ve ark. (40) tarafından geliştirilen CIWA-AR (Clinical Institude Withdrawal Scale for Alcohol), alkol çekilme sendromunun şiddetini, fiziksel bağımlılığın derecesini saptamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu ölçek, mide bulantısı ve kusma, tremor, terleme, anksiyete, ajitasyon, taktil, işitsel ve görsel rahatsızlıklar, başağrısı, başta dolgunluk hissi, oryantasyon ve bilinç sislenmesi gibi 10 ayrı alanda yoksunluk belirtilerini değerlendirmektedir. Onuncu madde 0-4 puan, diğerleri 0-7 puan arasında olmak üzere toplam 67 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Ölçek, Köroğlu ve ark. (41) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş ve Cronbach Alfa iç tutarlılık katsayısı yüksek bulunmuştur.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ve varyasyon katsayısı ile bakıldıktan sonra normal dağılıma uymadığı için gruplar arasındaki kıyaslamalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi kıyaslamalarda Friedman ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama ve standart sapmaları verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Çalışmada Aralık 2008 - Aralık 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisinde yatarak takip edilen, DSM-IV tanı ölçütlerine göre alkol bağımlılığı tanısı konulan yirmibir hastanın ve eşleştirilmiş yirmibir kişilik sağlıklı kontrol grubunun verileri değerlendirildi.

Hastaların 1'i (%4.8) kadın, 20'si (%95.2) erkekti. Hastaların 14'ü evli (%66.7), 4'ü bekar (%19.0) ve 3'ü duldu (%14.3). Hastaların 4'ü memur (%19.0), 1'i emekli (%4.8), 7'si çiftçi (%33.3), 5'i işçi (%23.9) ve 4'ü işsizdi (%19.0). Hastaların 11'i şehirde (%52.4) ve 10'u ise köyde (%47.6) yaşıyordu. Hastaların 4'ü ilkokul (%19.0), 8'i ortaokul (%38.1), 8'i lise (%38.1) ve 1'i (%4.8) yüksekokul mezunuydu (Tablo 1). Hastaların yaş ortalaması 39.81±7.14 olarak saptandı (Tablo 2).

Kontrol grubundaki kişilerin 1'i (%4.8) kadın, 20'u (%95.2) erkekti. 15'i evli (%71.4), 4'ü bekar (%19.0) ve 2'si duldu (%9.6). 13'ü memur (%61.8), 1'i emekli (%4.8), 2'si çiftçi (%9.6), 4'ü işçi (%19.0) ve 1'i işsizdi (%4.8). 18'i şehirde (%85.8) ve 3'ü ise köyde (%14.2) yaşıyordu. 3'ü ilkokul (%14.2), 6'i ortaokul (%28.6), 6'sı lise (%28.6) ve 6'sı (%28,6) yüksekokul mezunuydu (Tablo1). Kontrol grubundaki kişilerin yaş ortalaması 37.81±8.08 olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 1. Sosyodemografik özellikler

	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	N	%	n	%
CİNSİYET				
Kadın	1	4.8	1	4.8
Erkek	20	95.2	20	95.2
MEDENİ DURUM				
Bekar	4	19.0	4	19.0
Evli	14	66.7	15	71.4
Dul	3	14.3	2	9.6
ÖĞRENİM DURUMU				
İlkokul	4	19.0	3	14.2
Ortaokul	8	38.1	6	28.6
Lise	8	38.1	6	28.6
Yüksek Okul	1	4.8	6	28.6
MESLEK				
işsiz	4	19.0	1	4.8
İşçi	5	23.9	4	19.0
Memur	4	19.0	13	61.8
Çiftçi	7	33.3	2	9.6
Emekli	1	4.8	1	4.8
YAŞADIĞI YER				
Şehir	10	47.6	18	85.8
Köy	11	52.4	3	14.2

Hastaların ve kontrol grubunun yaş, ağırlık, boy ve VKI (Vücut kitle indeksi) özellikleri Independent Samples Test ile karşılaştırıldı. Vücut kitle indeksi hasta ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı derecede farklıydı. Yaş, ağırlık ve boy özellikleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun özelliklerinin karşılaştırılması

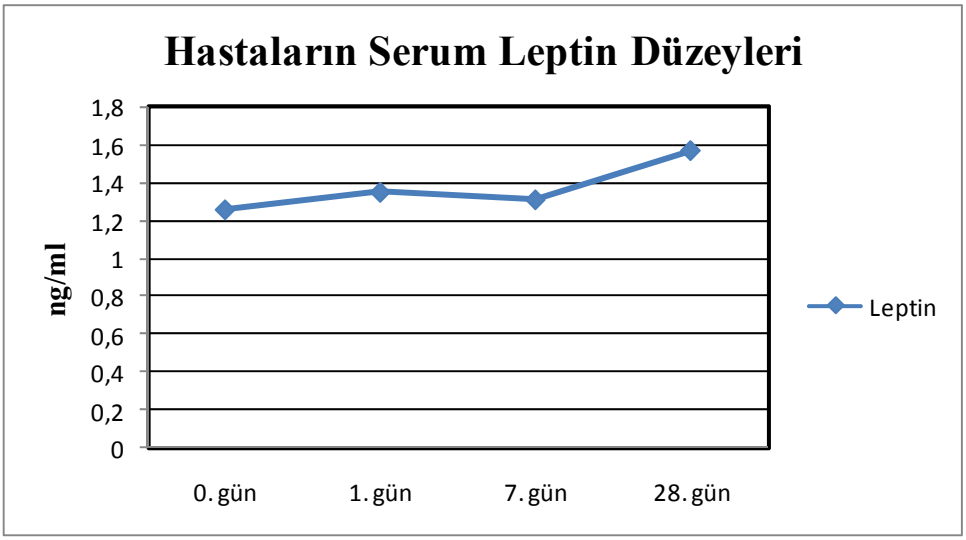
	Hasta n=21 Ort ± ss	**Kontrol n=21 Ort ± ss**	**Independent Samples Test**	
			F	**p**
Yaş	39.81 ± 7.14	37.81 ± 8.08	1.102	0.300
Kilo (kg)	70.36 ± 6.09	74.86 ± 8.87	0.602	0.442
Boy (cm)	172.71 ± 7.00	172.95 ± 6.95	0.157	0.694
VKİ	23.54 ± 1.20	24.98 ± 1.98	4.395	0.042*

VKİ: Vücut Kitle İndeksi.
* : $p < 0.05$.

Bütün hastaların ve kontrol grubunun serum leptin ve grelin düzeyleri Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir. Şekil 1'de hastaların leptin düzeylerinin günlere göre değişimleri grafik olarak verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri

SIRA NO	LEPTİN 0.GÜN ng/ml	LEPTİN 1.GÜN ng/ml	LEPTİN 7.GÜN ng/ml	LEPTİN 28.GÜN ng/ml	Kontrol Grubu ng/ml
1	1.54	0.44	0.44	0.40	1.24
2	0.55	0.90	2.23	0.31	0.68
3	1.99	1.83	0.45	3.52	0.4
4	1.34	0.30	0.69	1.80	0.69
5	1.03	2.00	0.82	1.92	1.14
6	0.24	0.81	0.43	0.30	0.92
7	0.45	1.80	0.42	0.15	3.60
8	2.00	0.93	2.1	1.91	1.44
9	0.60	0.57	0.57	0.82	0.80
10	3.76	2.02	2.73	1.81	1.60
11	3.30	1.91	5.88	2.33	0.80
12	0.80	0.59	0.57	0.44	0.55
13	0.70	0.54	0.70	0.69	0.92
14	0.68	5.70	0.41	0.41	0.24
15	0.56	0.15	0.16	0.16	1.82
16	0.41	1.92	1.91	0.29	0.25
17	1.14	0.32	1.60	0.49	1.24
18	0.92	2.53	2.63	5.70	0.69
19	0.15	2.33	0.40	5.20	4.70
20	3.22	0.41	2.21	2.02	3.50
21	1.03	0.31	0.15	2.12	1.54



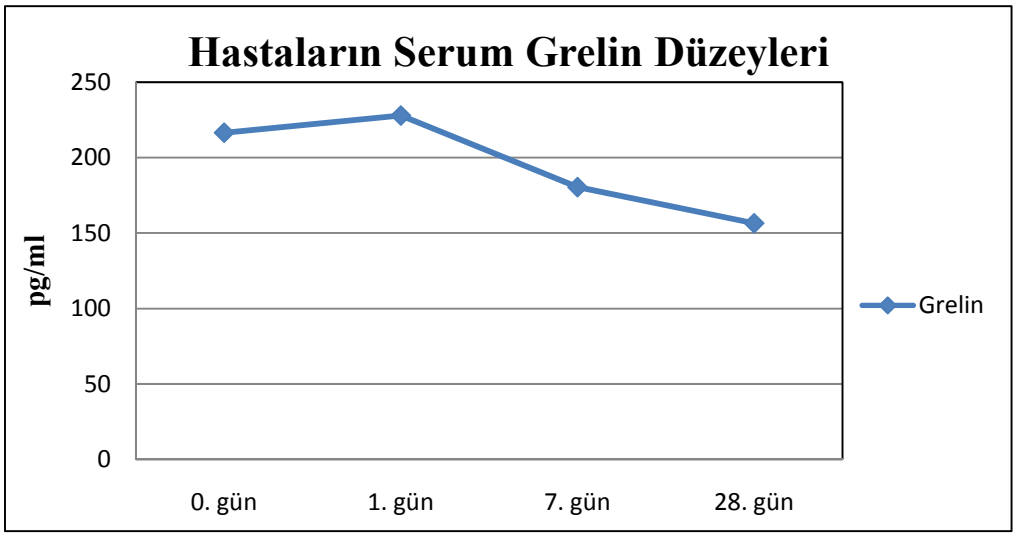
Şekil 1. Hastaların leptin değerlerinin günlere göre değişimi

Hastaların 0. gün leptin düzeyleri ortalaması 1.257±1.039 ng/ml, 1. gün leptin düzeyi ortalaması 1.348±1.267 ng/ml, 7.gün leptin düzeyleri ortalaması 1.309±1.357ng/ml, 28. gün leptin düzeyleri ortalaması 1.566±1.566ng/ml olarak saptandı. Hasta gruplarının günlere göre freidman testi ile karşılaştırması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi.

Tablo 4. Hastaların serum grelin düzeyleri

SIRA NO	GRELİN 0.GÜN pg/ml	GRELİN 1.GÜN pg/ml	GRELİN 7.GÜN pg/ml	GRELİN 28.GÜN pg/ml	Kontrol grubu pg/ml
1	227.9	390.9	114.6	176.1	108.4
2	295.2	270.6	211.3	203.3	197.4
3	121.4	124.9	182.9	94	241
4	339.6	270.6	475.2	160.1	191.6
5	27.7	505.4	88.3	23.6	367.6
6	320.8	132.8	163.6	145.3	119.8
7	251.2	105.5	107.7	313.6	241
8	132.6	212.5	102	136.2	116.9
9	317.3	333.4	315.1	246.6	456.8
10	385.8	321.9	206.8	118	193
11	185.8	114.8	44.7	125.9	193
12	159.9	121.4	196.5	147.6	211.9
13	305.5	243.2	264.9	264.9	206.1
14	219.1	164.7	160.1	283.1	111.2
15	55.1	163.5	155.6	95.1	44
16	141.2	174.9	82.6	56.1	238.1
17	267.6	122.6	132.9	95.2	226.4
18	101.3	87.2	99.7	84.9	126.9
19	333.8	255.8	205.6	190.8	233.7
20	287.7	326.6	152.2	161.8	108.4
21	71.7	344.6	326.7	163.6	197.4

Şekil 2'de hastaların grelin değerlerinin günlere göre değişimi grafik olarak verilmiştir.



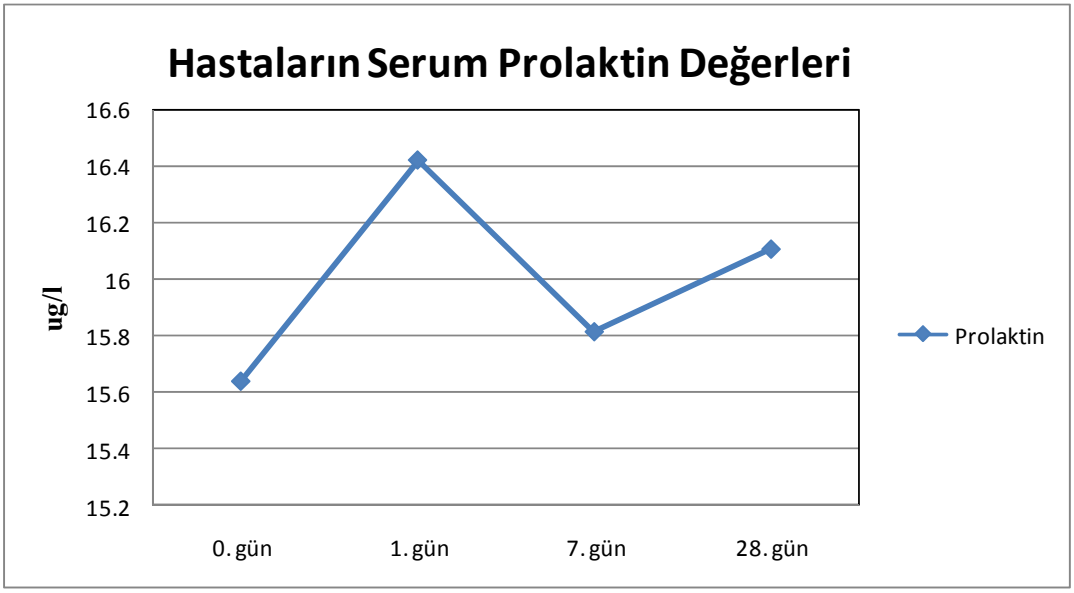
Şekil 2. Hastaların grelin değerlerinin günlere göre değişimi

Hastaların 0. gün grelin düzeyleri ortalaması 216.58±105.73 pg/ml, 1. gün grelin düzeyi ortalaması 228±112.36pg/ml, 7. gün grelin düzeyleri ortalaması 180.43±99.81 pg/ml, 28. gün grelin düzeyleri ortalaması 156.47±74.75 pg/ml olarak saptandı. Wilcoxon Signed Ranks testi ile günler arasındaki fark değerlendirildiğinde, serum grelin düzeyi, hastalarda zamana bağlı olarak değişmekte olup, bu fark 0. ile 28. gün (p= 0.012) ve 1. ile 28. gün (p=0.017) arasındaydı. Hastaların 28. gündeki serum grelin düzeyleri 0. ve 1. güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı.

Bütün hastaların ve kontrol grubunun serum prolaktin düzeyleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Şekil 3'te hastaların prolaktin değerlerinin günlere göre değişimleri grafik olarak verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların serum prolaktin düzeyleri

SIRA NO	PROLAKTİN 0.GÜN ug/l	PROLAKTİN 1.GÜN ug/l	PROLAKTİN 7.GÜN ug/l	PROLAKTİN 28.GÜN ug/l	Kontrol Grubu ug/l
1	5.8	9.97	12.8	16.77	13.92
2	16.6	17.63	10.2	9.85	17.37
3	12.43	16.81	11.69	7.67	16.3
4	9.74	12.08	10.81	8.59	9.45
5	14.5	19.2	11.7	9.1	14.53
6	14.81	9.51	17.78	26.92	14.14
7	13.3	16.92	12.71	10.37	14.42
8	20.8	14.6	12.77	12.38	8.64
9	23.39	15.35	7.24	13.8	24.21
10	17.8	19.52	14.42	9.25	16.63
11	16.6	14.1	13.5	5.04	19.4
12	12.88	12.99	13.17	17.79	17.29
13	14.52	22.13	17.52	24.68	18.92
14	25.13	12.33	14.58	14.87	17.9
15	16.83	15.72	16.23	16.46	14.18
16	1.92	14.71	20.12	14.97	16.65
17	20.13	11.22	15.72	21.66	12.21
18	26.05	33.27	44.2	48.53	16.2
19	23.97	29.77	29.32	19.92	28.8
20	8.02	10.72	12.83	14.18	17.2
21	13.18	16.27	13.26	15.41	11.4



Şekil 3. Hastaların prolaktin değerlerinin günlere göre değişimi

Hastaların 0. gün prolaktin düzeyleri ortalaması 15.48±6.3 ug/l, 1. gün prolaktin düzeyi ortalaması 16.42±6.01 ug/l, 7. gün prolaktin düzeyleri ortalaması 15.81±7.87 ug/l, 28. gün prolaktin düzeyleri ortalaması 16.11±9.31 ug/l olarak saptandı . Freidamn testi ile günler arasında yapılan karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi.

Hasta ve kontrol grubunun leptin, grelin ve prolaktin değerlerinin herbiri ayrı ayrı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun verilerinin karşılaştırılması

	Hasta N=21 Ort ± ss	Kontrol N=21 Ort ± ss	Mann Whitney U Testi	
			z	p
Leptin 0	1.257 ± 1.039	1.369 ± 1.174	–0.453	0.650
Leptin 1	1.348 ± 1.267	1.369 ± 1.174	–0.113	0.910
Leptin7	1.309 ± 1.357	1.369 ± 1.174	–0.692	0.489
Leptin28	1.566 ± 1.606	1.369 ± 1.174	–0.075	0.940
Grelin 0	216.581 ± 105.731	195.657 ± 91.803	–0.943	0.345
Grelin 1	228.005 ± 112.354	195.657 ± 91.803	–0.994	0.320
Grelin 7	180.429 ± 99.810	195.657 ± 91.803	–1.019	0.308
Grelin 28	156.467 ± 74.752	195.657 ± 91.803	–1.472	0.141
Prolaktin 0	15.638 ± 6.297	16.131 ± 4.544	–0.264	0.792
Prolaktin 1	16.420 ± 6.014	16.131 ± 4.544	–0.239	0.811
Prolaktin7	15.813 ± 7.874	16.131 ± 4.544	–1.321	0.187
Prolaktin 28	16.105 ± 9.314	16.131 ± 4.544	–0.805	0.421

Bu çalışmaya katılan hastaların demografik verileri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların demografik verileri

	Protokol	isim	Cinsiyet	Yaş	Medeni Durum	Öğrenim	Meslek
1	361994	A.A	Erkek	45	Evli	Orta Okul	işsiz
2	300711	Z.Ç	Erkek	36	Evli	Lise	Memur
3	375328	E.K	Erkek	40	Evli	Orta Okul	işsiz
4	308075	O.K	Erkek	30	Evli	Lise	Çiftçi
5	383193	E.D	Erkek	38	Evli	Lise	İşçi
6	8138	S.Y	Erkek	63	Dul	Lise	Emekli
7	382082	E.K	Erkek	29	Bekar	Lise	Çiftçi
8	388325	H.G	Erkek	40	Evli	İlkokul	Memur
9	395923	O.D	Erkek	39	Evli	İlkokul	Çiftçi
10	410448	Ö.M	Erkek	42	Evli	Lise	Memur
11	75224	Ş.Z	Erkek	46	Bekar	Orta Okul	İşçi
12	401842	A.G	Kadın	27	Dul	Yüksek Okul	Memur
13	158571	E.D	Erkek	45	Evli	İlkokul	Çiftçi
14	402740	M.A	Erkek	38	Evli	Orta Okul	İşçi
15	83591	F.Y	Erkek	34	Bekar	Lise	İşçi
16	310001	G.U	Erkek	41	Evli	Orta Okul	işsiz
17	66558	M.C	Erkek	36	Evli	Orta Okul	Çiftçi
18	341013	C.A	Erkek	42	Evli	Lise	Çiftçi
19	413019	M.C	Erkek	49	Evli	Orta Okul	İşçi
20	391071	Y.A	Erkek	35	Bekar	İlkokul	işsiz
21	78923	H.T	Erkek	39	Evli	Orta Okul	Çiftçi

TARTIŞMA

Bu çalışmada alkol bağımlılığı olan hastalarda serum leptin, grelin ve prolaktin değerlerinin günler içindeki değişimi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hormonal düzenlemenin besin alımı ile ilişkisinin anlaşılması alkol bağımlılarında da benzer hormonal düzenlemelerin olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda alkol bağımlılarında yoksunluk döneminde durum belirleyici biyolojik bir belirteç olarak düşünülen leptin, grelin ve prolaktin düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun dışında grelinin düzeyleri alkol hastalarında günler içindeki ölçümlerinde, başlangıç ve 1. gün değerlerine göre 28.gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür.

Leptinin alkol bağımlılarındaki rolü çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır (25,26,42,43). Wurst ve ark. (25) çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi alkol kullanımının bırakılmasının başlangıcında leptin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir. Kiefer detoksifikasyonun başlangıcında leptin düzeylerinde artış (24,26,42), Santolaria ve ark. (43) ise düşme göstermişlerdir. Leptin ile yapılmış olan alkol bağımlılarındaki çalışmalar çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir.

Wurst ve ark. (25) yaptığı çalışmada, alkol bağımlıları ile remisyonda olan alkol bağımlılarını karşılaştırmıştır. Bu açıdan bizim çalışmamızın yöntemi ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da 10 gündür alkol almayan kontrol grubu kullanılmıştır ve sonuçlar benzer olarak yorumlanmıştır. Yoksunluk dönemindeki alkol bağımlıları ile remisyonda olan alkol bağımlıları arasında leptin seviyeleri açısından anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (25). Bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgular ile uyumludur.

Hillemacher ve ark. (27) yaptığı çalışmada ise, alkol bağımlılarının alt tiplerine göre aşerme ve leptin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmış . Özellikle Avrupa'da alkol bağımlılarını sınıflandırma biçimi olarak kullanılan Lesch tiplendirmesi göz önüne alınarak yapılmış olan çalışma sonucuna göre Lesch's tip 1 ve tip 2 alkol bağımlılarında, özellikle bira ve şarap içenlerde anlamlı olarak leptin düzeylerinde artış bulunmuştur. Aynı çalışmada aşerme ve yoksunluk dönemlerinde de leptin seviyelerinde artış bulunmuştur (27). Bizim çalışmamızda alkol hastalarında aşerme ve aldıkları alkol çeşitleri ayrı bir değerlendirilme yapılmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, bizim çalışmamızın yöntemsel farkları nedeniyle uyuşmamaktadır.

Kiefer ve ark. (24) çalışmalarında, alkol yoksunluğunun başlangıç döneminde leptin düzeylerinin arttığını ve bunun aşerme ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (24). Bizim Çalışmamızdaki leptin ile ilgili sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte başlangıç değerlerine göre 1. ve 28. günlerde artış göstermiştir. Bu sonuçlar, alkolü bırakan hastalarda leptin düzeylerinin artabileceğini, bu artışın alkol bağımlılarında sık görülen aşerme ile ilişikli olabileceğini düşündürmektedir. Alkol bağımlılarının uzun dönem takiplerinde remisyon ve rölapsın biyolojik belirleyicisi olarak leptinin daha fazla araştırılması gerektiğini ve klinik olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Kiefer ve ark. (44) yaptığı bir başka çalışmada ise, ayıklık süresi ile leptin seviyeleri arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Çalışmalarında hastaların leptin seviyeleri 4., 8. ve 12. haftalarda değerlendirilmiş ve leptin düzeylerinde zaman içinde düşme olduğu bulunmuştur. Bu düşük leptin seviyeleri ayıklık sürelerinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir (44). Bizim çalışmamızda ise 0., 1., 7.günde bakılan leptin değerleri ile 28. gün ayıklık leptin düzeyi karşılaştırıldığında ayıklık süreleri ile leptin düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir ve takip süresi bizim çalışmamızda daha kısadır. Alkol bağımlılarındaki leptin seviyelerinin daha uzun süreli zaman dilimlerinde değerlendirilmesi, aynı zamanda aşermenin ölçülmesi ve yinelemetekrarlamanın risk etkenlerinin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar bu konuda bize yeni bilgiler sağlayacaktır.

Alkol alımı ile leptin seviyelerindeki artış arasındaki ilişkiyi açıklayan bir model de TNF-α üzerindendir. Sıçanlarda kronik etanol tüketimi sonrası TNF-α aktive olduğu gösterilmiştir (45). TNF-α uygulanması sonrası leptin seviyelerinin hızla arttığı gösterilmiştir. Alkol kullanımının TNF-α'yı aktive etmesi ile leptin seviyelerinde değişikliğe yol açabileceğini düşündürmektedir. Obez olmayanlarda beyaz yağ dokusu, sitokinlerin önemli bir kaynağıdır ve etanolün etkisine hedef olmaktadır (45). Etanolün etkisi ile aktive olan TNF -α leptin düzeylerinde değişikliklere neden olmaktadır. TNF-α düzeyini değiştiren diğer etkenlerin de olası olarak leptin düzeylerinde değişikliğe yol açması beklenmektedir (45).

Ayrıca, alkol kullanımına bağlı siroz hastalarında da leptin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (42). Çalışmalarda farklı sonuçların bulunmasının bir nedeni de leptin düzeylerinin birçok maddenin etkisi altında olması olasılığı olduğu düşünülebilir.

Alkol bağımlılarında leptin seviyelerinde farklılıklar görülebilmektedir. Bunların nedenleri arasında karaciğer yağlanması, infeksiyonlar ve beslenme bozuklukları gösterilmiştir. Bu nedenle alkol bağımlılarında leptin değişimlerinin bir çok nedeni olabilmektedir. Bu da bize literatürde farklı leptin sonuçları olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda fiziksel hastalıkların olması da çalışma yapmayı zorlaştıran bir sorundur.

Hastalardaki artmış serum leptin seviyelerinin vücudun enerji harcamasını arttırdığı gibi iştahı azalttığı, kilo ve yağ kitlesinde azalma yönünde etkisi olduğu bilinmektedir (42). Yapılan çalışmalarda alkol bağımlısı hastalarda görülen malnütrisyonun artmış leptin seviyeleri ile ilişkili olduğu söylenememektedir (43). Santolaria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış leptin seviyelerinin alkol alımının durması sonrası normal düzeye indiği, nutrisyonel düzeylerinin de yoksunluğun 6. ayından sonra düzeldiği gösterilmiştir (43). Bizim çalışmamızda kaşektik hastanın olmaması nedeni ile bu konuda herhangi bir yoruma varılmamıştır. Bununla birlikte alkol bağımlılarında leptin düzeylerini belirlemeye yönelik yapılacak çalışmalarda leptin seviyesini etkileyen faktörlerden olan beslenme tarzlarının gözden geçirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Kiefer ve ark. (46) yaptığı bir başka çalışmada, alkol kullanım süresi ile leptin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı ilişkiyi Santolaria ve ark. (43) göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalık süresi ile leptin seviyeleri arasında herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır. Alkol bağımlılarındaki leptin seviyelerinin farklı çalışmalarda farklı bulunmasının nedenlerinden birinin hastalık süresi olabilir.

Aslan (47)'ın yapmış olduğu çalışmada, alkol bağımlılığı olan erkek hastaların yoksunluk dönemleri ve erken ayıklık dönemlerindeki leptinin düzeyleri değerlendirilmiş ve günler içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gösterilememiştir. Bu çalışmada ve bizim çalışmamızda alkol bağımlılarında leptin düzeylerinde günler içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunamaması leptinin alkol bağımlılarında olası bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği fikrini zayıflatmaktadır.

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda 4 hafta etanol verilmesi sonrasında leptin seviyelerinde artış gösterilememiş olmakla birlikte yine de etanolün leptin seviyesini arttırdığına ilişkin kanıtlar vardır. Etanol kullanımı, leptin üretimini regüle eden beyin NPY düzeyini ters yönde etkilemektedir (42). Vücut yağ oranı ile ilişkili olan periferal insülin direncini alkol alımı tetiklemektedir ve kronik alkol kullanımında leptin salınımının güçlü indüktörü olan

proinflamatuar sitokinler yükseliyor olabilir (42,45). Tüm bunların dışında alkole bağlı karaciğer hastalığı ilerlemiş olanlarda yağ hücrelerinde leptin üretimi dışında böbreklerden atılımının azaldığını gösteren çalışmalar da vardır (42). Alkol bağımlılığındaki leptin düzeylerinin farklılığının önemli nedenlerinden birinin de leptinin birçok durumdan etkilenebilmesi olduğu, bu nedenle çalışma yöntemleri ve hasta seçimleri benzer olsa bile farklı sonuçların ortaya çıkabileceği söylenebilir.

Alkol bağımlılarında aktif içicilik, yoksunluk ve ayıklık dönemlerinde farklı grelin seviyeleri olduğu gösterilmiştir (3).

Kraus ve ark. (31) yaptığı çalışmada ayıklık dönemindeki alkol bağımlısı olan hastaların grelin düzeylerinde bir artış bulunduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Kim ve ark. (30) yapmış olduğu çalışmada da alkol bağımlılığı olan hastalarda yoksunluk döneminde grelin seviyelerinin kontrol grubuna göre arttığını gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, alkol bağımlılığı olan hastaların grelin düzeyleri alkolü bıraktıkları günden sonraki ilk gün istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde artmış, sonra düşüş göstermiştir. Bu düşüş 0. ve 1. gün ile 28. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmaların yöntemi ile bizim çalışmamızın yönteminin benzer olmasına rağmen farklı sonuç elde edilmesi literatürdeki alkol bağımlılığı olan hastaların grelin düzeylerinin farklılığına bir örnek oluşturmaktadır. Kraus ve ark. (31) çalışmasıyla bizim çalışmamız arasındaki fark hastaların değerlendirilmeye alınmayan VKİ'lerine, yemek yeme alışkanlıklarına ve grelinin total değil aktif formunun kullanılmasına bağlı olabilir.

Addolarota ve ark. (32) alkol bağımlılılarında grelin seviyelerin sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada yoksunluk döneminde grelin düzeyleri anlamlı olarak artmış ve 1.ayın sonunda ise en düşük seviyesine indiği gösterilmiştir (32). Bizim çalışmamızda da alkol bağımlılığı olan hastalarda yoksunluğun başlangıç dönemlerinde istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte grelin düzeylerinde artış olduğu ve en son değerlendirmenin yapıldığı 28. günde en düşük düzeyine düştüğü görülmüştür. Bu düşüş istatiksel olarak anlamlıdır. Bizim çalışmamız, ayıklık döneminde grelin düzeylerinin günler içinde düştüğü literatür bilgisi ile uyuşmakla birlikte kontrol grubu ile bir farkın olmaması sonucu ile bu çalışmayla uyuşmamaktadır. Grelinin alkoliklerde yoksunluğun erken dönemlerinde artıp ilerleyen dönemlerde azalması önemli bir özellik olabileceğini akla getirmektedir. Yirmisekiz günden daha uzun süren ayıklık dönemlerinin daha fazla örneklem içeren gruplarda incelenmesi sonucunda farklı sonuçlar elde edilebilir.

Wurst ve ark.(4) yaptığı çalışmada, alkol bağımlılığı olan hastalarda alkol alımı bırakılmadan önceki grelin düzeyleri kontrol grubuna göre yükselmiştir. Üç haftalık ayıklık dö-

nemi sonrasında ise bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında ise, kadın alkol bağımlılarının grelin düzeylerinin erkek alkol bağımlılarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yoksunluk dönemindeki kadın alkol bağımlılarının grelin düzeyi, kontrol grubundaki kadınlara göre daha yüksek olarak saptanılmış olmakla birlikte erkek alkol bağımlılarında tam tersi grelin düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (4). Bizim çalışmamızda, sadece bir kadın alkol bağımlısı kadın olması cinsiyetler arası değerlendirme yapmamızı engellemiştir. Grelin düzeylerinin alkol bağımlılığı olan hastalarda cinsiyetler arasında farklı sonuçlar vermesi alkol bağımlılığı olan kadın ve erkek hastalarda aynı biyolojik belirteçlerin farklı sonuçları olabileceğini akla getirmektedir. Bundan sonra bu konuda yapılması planlanan çalışmaların cinsiyet farkını göz önüne alması daha yararlı olabilecektir. Literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmasının bir nedeni de hastaların grup içerisinde cinsiyet olarak sayısal farklılıklar göstermesi olabilir.

Kim ve ark. (30) yaptığı çalışmada, uzun süren ayıklık sonrasında bile açlık grelin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada aynı zamanda yoksunluk öncesindeki günlük alkol alım miktarının ayıklık döneminde ölçülen grelin seviyeleri ile ters orantılı olduğu görülmüştür (30). Wurst ve ark. (3) erkek alkol bağımlısı hastalarla yaptıkları çalışmalarında ise daha önceki alkol alım miktarı ile grelin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Grelin düzeyleri değerlendirilirken günlük alınan alkol miktarının belirlenmesinin önemli olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca alkol bağımlılığı olan hastaların daha uzun süre grelin düzeylerinin belirlenmesi grelinin alkol yoksunluğu ve ayıklık dönemlerindeki davranışı hakkında bize yeni bilgiler sağlayacaktır.

Aslan'ın yapmış olduğu çalışmada alkol bağımlısı olan erkek hastalarda grelin düzeyleri araştırılmıştır. Erkek alkol bağımlılarında grelin düzeylerinin alkolün bırakılmasından sonraki 1. ve 10. günlerde düştüğünü fakat 1 ay sonra 1. ve 10. güne göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (47). Bizim çalışmamız sonuçları ile uyuşmayan bu sonuç grelinin alkol bağımlılarındaki değişimin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Grelin düzeylerinin alkol bağımlılarında farklı düzeylerde ölçülmesinde bir başka yaklaşım Nöropeptid Y etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır (30). Neropeptid Y'nin amigdalada Y1 reseptör aktivasyonu aracılığı ile anksiyeteyi module ettiği, yani bu yüzden endojen bir anksiyolitik olduğu ileri sürülmektedir. Yoksunluk süresince amigdalada NPY azalmasının, beklenildiği gibi anksiyeteyi ve relaps oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (48).

Sıçanlarda akut alkol yoksunluğunun amigdala ve hipotalamusta NPY ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Sıçanlarda yoksunlukta azalan NPY oranlarının tersine uzun süren ayıklık sonrasında hipotalamusta NPY ekspresyonlarında artış gösterilmiştir (48).

Hipotalamusun arkuat nükleusunda NPY içeren nöronlarla grelinin ters orantılı olarak ilişkisi gösterilmiştir (30). Bizim çalışmamızda yoksunluğun 1. gün grelin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artış olması, azalmış NPY düzeyine ve ayıklık döneminde azalmış grelin düzeyinin artmış NPY düzeyine bağlı olabileceği akla uygun gelmektedir. Bizim çalışmamızda, komorbid psikiyatrik hastalıklar dışlanmış olmakla birlikte pek çok alkol bağımlısında klinik olarak tanı almasa da anksiyete belirtileri yoksunluk döneminde görülebilmektedir.

Literatürde alkol bağımlılığı olan hastalardaki grelin düzeylerine ilişkin çalışma sonuçları arasında çelişkiler vardır. Bunun nedeni, yöntemsel farklılıklar ve yoksunluk dönemlerinde klinik tanı almasa bile ortaya çıkan hastalık belirtilerinin etkileri olabilir. Grelinin de leptin gibi pek çok maddenin etkisiyle düzeylerinin değiştiği düşünülebilir. Alkol bağımlılığı olan hastalarda benzer yöntemler kullanılmış olsa bile farklı sonuçların karşımıza çıkmasına neden olabilir.

Kutscher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alkol alımı ile prolatin düzeyinde hafif yükselme olduğu gösterilmiştir. Yoksunluk döneminde ise alkol bağımlısı olan hastalarla sağlıklı kontroller arasında prolaktin seviyesinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (49). Bizim yaptığımız çalışmada da alkol bağımlısı olan hastaların prolaktin seviyeleri günler içinde belirgin bir değişim göstermemiş ve kontrol grubu ile arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kutscher ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve bizim çalışmamızın sonuçları neticesinde alkolik hastalarda prolaktin değerlerinin biyolojik bir belirleyici olma olasılığı zayıf gözükmektedir.

Hillemacher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, alkol bağımlılığı olan hastaların kan prolaktin düzeyleri incelenmiş ve azalmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, kadın hastalardaki prolaktin seviyelerindeki azalma erkek hastalardaki azalmadan daha belirgin olarak bulunmuştur. Erken ve geç yoksunluk dönemlerindeki prolaktin değerleri arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (35). Bizim çalışmamızdan farklı olarak kontrol grubunun olmaması, hastaların çalışma süresince karbamazepin ve klormetiazol kullanyor olması ve her iki hasta grubu arasında cinsiyet dağılımı acısından farklı oranlar bulunmasının bu çelişkili sonuca yol açtığı düşünülebilir.

Aslan (47)'ın yapmış olduğu çalışmada, prolaktinin alkol bağımlılı olan hastalarda günler içinde anlamlı bir değişiklik göstermediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak kontrol grubu kullanılmamış olan bu çalışma ile bizim çalışmamız prolaktinin yoksunluk dönemi için bir belirteç olma olasılığının düşük olduğuna dair bir başka kanıt oluşturmaktadır.

Alkol bağımlılığı olan hastalarda prolaktin ile ilgili çalışmalar çoğunlukla aşerme ile alkol yoksunluk dönemindeki prolaktin seviyeleri üzerine odaklanmıştır. Alkol bağımlılığı olan hastaların yoksunluk dönemindeki seviyelerinin belirlenmesi ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmasının daha az araştırıldığı dikkat çekmektedir. Bu konuda yoksunluk dönemindeki prolaktin düzeylerinin incelenmesine gereksinim vardır.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıkları olarak örneklem grubunun sayısının az olması örneklem grubundaki cinsiyet dağılımının homojen olmaması, erkek denek ağırlıklı olmasıdır. Güçlü yönleri olarak kontrol grubunun kullanılmış olmasıdır.

Bu çalışma, alkol bağımlılarında leptin, grelin ve prolaktin seviyelerinin bir belirleyici olduğu hipotezini desteklememektedir. Alkol bağımlılarının alt tiplendirilmesinin yapıldığı, cinsiyetlerin homojen olduğu, beslenme durumlarının değerlendirildiği ve hastalığın intoksikasyon, yoksunluk, ayıklık ve aşerme dönemlerinin hepsini izole uzunlamasına değerlendiren çalışmalar bu konuda daha kesin sonuçlar verecektir. Ayrıca aşerme ve yoksunluk belirtilerinin azaltılmasına yönelik tedaviler ile bu hormonlar arasındaki ilişkinin etkilenebileceği, çalışmalarda bunların göze alınması fayda sağlayacaktır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisinde yatarak tedavi gören alkol bağımlılarında alkolü bıraktıktan sonra leptin, grelin ve prolaktin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1. Alkol bağımlılığı olan hastalardaki yoksunluk döneminin 0., 1., 7. ve 28. günlerindeki leptin, grelin ve prolaktin seviyeleri ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışma ile alkol bağımlılarında leptin, grelin ve prolaktin seviyelerinin bir belirleyici olduğu hipotezi desteklenmemektedir.
2. Alkol bağımlılığı olan hastalarda, yoksunlukla birlikte leptin ve prolaktin değerleri, günler içinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.Leptin ve prolaktinin alkol bağımlılığı olan hastalarda bir belirteç olamayacağı görüşünü düşündürmektedir. Buna karşın, grelin düzeylerinde 0. gün ile 28.gün ve 1. gün ile 28. gün arasında anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu azalmanın alkol bağımlılığı olan hastalarda önemli bir özellik olabileceği düşünülmektedir.

ÖZET

Alkolle tanışan ve yaşamlarının belli dönemlerinde alkol kullanan bireylerin tümünde alkol bağımlılığının gelişmemesi, bağımlılık için risk etkenlerini, etyolojisini ve bireyin alkol alma isteğinin, dürtüsünün temelinin araştırılmasını gerektirir. Bunun için vücutta çeşitli rolleri olan hormonlar araştırma konusu olmuştur. Gıda alımını etkileyen hormonların alkol alımı ile de ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran ve Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder-Fourth Edition ölçütlerine göre yapılan klinik değerlendirme sonucu alkol bağımlılığı tanısı alan ve hastaneye yatarak tedavi görmeyi kabul eden yirmibir hasta dahil edildi.

Hastalardan yatışının ilk gününde alkolü bıraktıkları gün (sıfırıncı gün) , birinci gün, yedinci ve yirmisekizinci gün sabah saat 08:00' da aç karna kanları alındı ve grelin, leptin ve prolaktin düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubu için en az on gündür alkol içmeyen, Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder-Fourth Edition alkol bağımlılığı tanı ölçütlerini karşılamayan ve hasta grubu ile uyumlu olarak yirmisi erkek, biri kadın olmak üzere toplam yirmi bir gönüllü kişi seçildi. Kontrol grubundan leptin, grelin ve prolaktin düzeyleri için bir kez kan alındı.

Alkol bağımlılığı olan hastalarda leptin, grelin ve prolaktin seviyeleri ile alkol bağımlılığı olmayan kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Alkol bağımlılığı olan hastaların leptin ve prolaktin değerleri günler içinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

Alkol bağımlılığı olan hastalarda grelin düzeylerinde 0.gün ile 28.gün ve 1.gün ile 28.gün arasında istatiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Grelinin alkol bağımlıların-

da günler içinde azalması bu konuda daha fazla çalışmanın yapılmasına gerek olduğunu ve daha uzun süreli ayıklık dönemlerinin değerlendirilmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, alkol bağımlılarında leptin, grelin ve prolaktin seviyelerinin biyolojik bir belirleyici olduğu hipotezini desteklememektedir.

Anahtar kelimeler: Alkol bağımlılığı, leptin, grelin, prolaktin.

EVALUATION OF LEPTIN, GHRELIN, PROLACTIN LEVELS IN ALCOHOL DEPENDENT PATIENTS

SUMMARY

Evaluation of the risk factors for dependence, its etiology and the basis of the impulse for alcohol drinkşng should be investigated in order to prevent alcohol dependence in the individuals who have met and used alcohol at some stages of their lives. The hormones, which have different functions in the body, have been the subjects of the researches to determine those risk factors. Hormones effecting the food intake could be thought to have relatinship with alcohol drinking as well.

Twenty-one patients have been included in the study who referred to Trakya University, School of Medicine, Department of Psychiatry and had been clinically evaluated as alcohol dependence according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition criteria and who had been hospitalized.

On the firs day of hospitalization that they gave drinking (0^{th} day) and on the following 1^{st}, 7^{th}, and 28^{th} days, fasting blood samples were collected at 08:00 am and blood ghrelin, leptin and prolactin levels were measured. In line with the patients group, 21 healthy volunteers, out of which 20 were male and 1 was female who had not been drinking for at least ten days and had not fulfilled Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition criteria for alcohol dependence were included in this study. Blood samples were collected for their ghrelin, leptin and prolactin levels from this control group.

There were no significant differences at the leptin, ghrelin and prolactin levels between alcohol dependent patient group and healthy control group.

Additionally, there were no significant at leptin and prolactin levels in the alcohol dependent patients within the days. Whereas, ghrelin levels of alcohol dependent patients were statistically lower between the 0^{th} and 28^{th} day and between the 1^{th} and 28^{th} day. Because of the decline at ghrelin levels within these days, it is considered that there is a need for further studies on alcohol dependent patients; and besides, evaluation of more prolonged sobriety days may be more useful.

This study does not support the hypothesis that leptin, ghrelin and prolactin levels would be a biological indicator for alcohol dependence.

Key words: Alcohol dependence, leptin, ghrelin, prolactin

KAYNAKLAR

1- Schuckit MA. Alkole bağlı bozukluklar (Çeviri: A. Bozkurt). Aydın H, Bozkurt A (Editörler). Kaplan and Sadock's Geniş Kapsamlı Psikiyatri Ders Kitabı'nda. 8.Basım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. s.1168-88.

2- Çakmak D, Evren C. Alkol ve madde kullanım bozuklukları. İstanbul: Özgül Matbaacılık, 2006:33-62.

3- Wurst FM, Rasmussen DD, Hillemacher T, Kraus T, Ramskogler K, Lesch O et al. Alcoholism, craving, and hormones: The role of leptin, ghrelin, prolactin and pro-opiomelanocortin sytem in modulating ethanol intake. Alcohol Clin Exp Res 2007;31(12): 1963-7.

4- Wurst FM, Graf I, Enrenthal HD, Klein S, Backhaus J, Blank S et al. Gender differences for ghrelin levels in alcohol-dependent patients and differences between alcoholics and healty controls. Alcohol Clin Exp Res 2007;31(12):2006-11.

5- Öncü F, Ögel K, Çakmak D. Alkol Kültürü-1: Tarihsel süreç ve meyhane kültürü. Bagım Derg 2001;2(3):133-8.

6- Kalyoncu A, Mırsal H. Alkol kullanım bozuklukları. Psikiyatri Dünyası 2000;4:22-30.

7- Uluğ B, Öztürk MO. Psikoaktif madde kullanımına bağlı ruhsal bozukluklar.11. Baskı. Öztürk O, Uluşahin A (Editörler). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Cilt 2, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. s.687-736.

8- Yapıcı A. Alkol Bağımlılığında Depresyon ve Anksiyetenin Yetiyitimi ve Yaşam Kalitesine Etkisi (tez). İstanbul: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.

9- Erdoğan E. Erken ve Geç Başlangıçlı Alkol Bağımlısı Hastalarda Bölgesel Beyin Kan Akımının Değerlendirilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2004.

10- Jung YC, Namkoong K. Pharmacotherapy for alcohol dependence: anticraving medications for relapse prevention. Yonsei Med J 2006;47(2):167-78.

11- Ventura HE, Gibson CL, Miller JM. Binge Drinking: Patterns, explanations, and policy. Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology. 1st ed. New York: The Guilford Pres;2005;59-73.

12- Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E. Köroğlu). Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı (DSM-IV). 4. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998:92-3.

13- Dünya Sağlık Örgütü (Çeviri: O. Öztürk, B. Uluğ). Ruhsal ve davranışsal bozuklukların sınıflandırılması (ICD-10). Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği; 1993:89-91.

14- Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998: 57-76.

15- Miller NS, Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol Addiction. 3rd ed. New York: Mercel Dekker Inc, 1991: 46-56.

16- Eşel E. Alkol Yoksunluğunun Nörobiyolojisi: Baskılayıcı ve uyarıcı nörotransmiterler. Turk Psikiyatri Derg 2006;17(2):129-38.

17- Koob GF. Alcoholism: Allostasis and beyond. Alcohol Clin Exp Res 2003; 27(2):232-43.

18- Bride WJ, Le AD, Noronha A. Central nervous system mechanisms in alcohol relapse. Alcohol Clin Exp Res 2002;26(2):280-6.

19- Malcom RJ. GABA systems, benzodiazepines, and substance depence. J Clin Psychiatry 2003;64(3):36-40.

20- Witte DE, Pinto E, Ansseau M, Verbankark P. Alcohol and Withdrawal: from animal research to clinical issues. Neurosci Biobehav Rev 2003;27(3):189-97.

21- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positiol cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372(6505):425-32.

22- Şengül BC, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Leptin ve Psikiyatrik Bozukluklar. Anadolu Psikiyatr Derg 2004;5(1):37-44.

23- Fulton S, Woodside B, Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin. Science 2000;287(5460):125-28.

24- Keifer F, Jahn H, Jaschinski M, Holzbach R, Wolf K, Naber D et al. Leptin: A modulator of alcohol craving? Biol Psychiatry 2001;49(9):782-7.

25- Wurst FM, Bechtel G, Forster S, Wolferdorf M., Huber P, Scholer A et al. Leptin levels of alcohol abstainers and detoxification patients are not different. Alcohol Alcohol 2003;38(4):364-8.

26- Kiefer F, Jahn H, Kellner M, Naber D, Wiedemann K. Leptin as a possible modulator of craving for alcohol. Arch Gen Psychiatry 2001;58(15):508-9.

27- Hillemacher T, Kraus T, Rauh J, Weiss J, Schanze A, Frieling H et al. Role of appetite-regulating peptides in alcohol craving: An analysis in respect to subtypes and different comsumption patterns in alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 2007;31(6):950-4.

28- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsua H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-60.

29- Altun B. Valproat ile Tedavi Edilen Epilepsili Çocukların Serum Leptin, Nöropeptid Y, Grelin ve Adinopektin Düzeyleri ile Karatid Arter İntima Media Kalınlıklarının Değerlendirilmesi (tez), Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2008.

30- Kim DJ, Yoon SJ, Choi B, Kim TS, Woo YS, Kim W et al. Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. Alcohol Alcohol 2005;40(1):76-9.

31- Kraus T, Schanze A, Groschl M, Bayerlein K, Hilemler T, Reulbach U et al. Ghrelin levels are increased in alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 2005;29(12):2154-7.

32- Addalorata G, Capristo E, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Malandrino N et al. Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. Alcohol Clin Exp Res 2006;30(11);1933-7.

33- Zimmermann US, Buchmann A, Steffin B, Dieterle C, Uhr M. Alcohol administration acultely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stres. Addict Biol 2006;12(1):17-21.

34- Eşel E, Sofuoğlu S. Depresyonun Nöroendokrinolojisi. Duygudurum Bozuklukları Dizisi 2001;2(1):132-43.

35- Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Reulbach U, Frieling H, Bönsch D et al. Alteration of prolactin serum levels during alcohol withdrawal correlates with craving in female patients. Addict Biology 2005;10(4):337-43.

36- Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Frieling H, Sperling W, Kornhuber J et al. Prolactin serum levels and craving an analysis using Lesch's typology. Neuropsychobiology 2006;53(3):133-6.

37- Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct target for leptin in the hypothalamus. Endocrinology 1997;138:4489-92.

38- First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV(SCID). Washington: American Psychiatric Assosiation,1997.

39- First MB, Spitzer RL, Gibson M, Williams JBW (A. Çorapçıoğlu, Ö. Aydemir, M. Yıldız, E. Esen, E. Köroğlu). DSM IV Eksen Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme SCID-I Klinik Versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2009.

40- Sullivan JT, Swift RM, Lewis DC. Benzodiazepine requirements during alcohol withdrawal syndrome: clinical implications of using a standardized withdrawal scale. J Clin Psychopharmacology 1991;11(5):291-5.

41- Köroğlu G, Mırsal H, Kalyoncu ÖA, Pektaş Ö, Beyazyürek M. Deliryum tremens genç hastalarda görülür mü: beş olguyu içeren bir değerlendirme. Bagım Derg 2007;8(3):153-7.

42- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barane M, Leopold Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its homologue. Nature 1994;372(6505):425-32

43- Santolaria F, Perz-Cejas A, Aleman MR, Gonzalez-Reimers E, Milena A, De La Vega MJ et al. Low serum leptin levels and malnutrition in choronic alcohol misusers hospitalized by somatic complications. Alcohol Alcohol 2003;38(1):60-6

44- Kiefer F, Jahn H, Otte C, Demiralay C, Wolf K, Wiedemann K. Increasing leptin precedes craving and relapse during pharmacological maintenance treatment of alcoholism. J Psychiatr Res 2005;39(5):545-51.

45- Lin HZ, Yang SQ, Zeldin G, Diehl AM. Choronic ethanol consumption induces the production of tumor necrosis factor-alpha and related cytokines in liver and adipose tissue. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:231-7.

46- Kiefer F, Jahn H, Schick M, Wiedeman K. Alcohol intake, tumor necrosis factor alpha, leptin and craving: factors of a possibly vicious circle? Alcohol Alcohol 2002;37(4):401-4

47- Aslan AA. Erkek Alkol Bağımlılarında Serum Leptin ve Grelin Seviyeleri ile Yoksunluk ve Aşerme (Craving) Arasındaki İlişki (tez). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.

48- Roy A, Pandey SC. The decreased celluler expression of neuropeptid Y protein in rat brain structures during ethanol withdrawal after choronic ethanol exposure. Alcohol Clin Exp Res 2002;26(6):796-803.

49- Kutscher S, Heise DJ, Banger M, Saller B, Michel MC, Gastpar M et al. Concomitant endocrine and immune alerations during alcohol intoxication and acute withdrawal in alcohol dependent subjects. Neuropsychobiology 2002;45(3):144-9.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU
Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 087
	PROTOKOL ADI	Alkol Bağımlılığı Olan Hastalarda Leptin Ghrelin ve Prolaktin Kan Düzeylerinin Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Erdal VARDAR
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Psikiyatri Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZI	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslar arası

	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.06.2008		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	13.06.2008		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 13 / 12** **Tarih: 26. 06. 2008**
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Erdal VARDAR'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Uğur ZEREN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla** gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	katılmadı
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E H	E H	
Prof.Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	E H	E H	katılmadı
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	E H	E H	katılmadı
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	E H	E H	katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	E H	E H	katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	E H	E H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	E H	E H	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
(ÖRNEK)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Alkol Bağımlılığı Olan Hastalarda Leptin, Ghrelin ve Prolaktin Kan Düzeylerinin değerlendirilmesidir.

Bu araştırmanın amacı, alkol bağımlılığı olan hastalarda leptin, ghrelin ve prolaktin kan düzeylerinin alkol bağımlılığında oynadığı rolleri değerlendirmektir. Bu araştırmada size rutin olarak uygulanılan alkol bağımlılığı tedavileri uygulanacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 28 (yirmisekiz) gün olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 20 (yirmi) 'dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak çalışma boyunca alkol kullanmamak, kan alınacağı günler 12 saat öncesinden itibaren bir şey yememek ve içmemek sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada sizin için herhangi biri risk ve rahatsızlık öngörülmemektedir; ancak sizin için beklenen yararlar bu hastalığa sahip diğer kişilerin tedavisine yeni bakış açıları kazandırmak ve bilim dünyasına yenilikler katmaya yardımcı olmaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 02842357641 no.lu telefondan Dr. Erdal Vardar'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırıcılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır**. Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır. Bilgilendirilmiş Olur Formu metni en az 11 punto ve 1,5 satır aralıklı olmalıdır.

Ek 3

Alkol Yoksunluğunu Değerlendirme Formu (CIWA-Ar)

[Addiction Research Foundation Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol]

Adı, Soyadı:
Tarih: Saat:
NDS: TA:

BULANTI VE KUSMA: Hastaya sorun "Midenizde rahatsızlık hissediyor musunuz? Bulantınız var mı? Gözleyin
0 Kusma ve bulantı yok
1 Hafif bulantı, kusma yok
2
3
4 Aralıklı bulantı, kuru öğürme
5
6
7 Sürekli bulantı, sık öğürme, kusma

TAKTİL BOZUKLUKLAR: Hastaya sorun "Kaşınma, iğne batması, karıncalanma, uyuşma, yanma oluyor mu? veya Derinizin altında böceklerin dolaşması hissi hiç oluyor mu?" Gözleyin
0 yok
1 çok hafif kaşınma, yanma, karıncalanma veya uyuşma
2 hafif kaşınma, yanma, karıncalanma veya uyuşma
3 orta derecede kaşınma, yanma, karıncalanma veya uyuşma
4 orta derecede halüsinasyonlar
5 ciddi halüsinasyonlar
6 aşırı ciddi halüsiansyonlar
7 devamlı halüsinasyonlar

TREMOR :
0 tremor yok
1 görünürde yok, ancak parmak uçlarında hissedilebilir
2
3
4 orta derecede, el bileğine yayılıyor
5
6
7 ciddi, kolları uzatmadan bile belirgin

İŞİTSEL BOZUKLUKLAR: Hastaya sorun "Etrafınızdaki seslere karşı daha mı dikkatli oldunuz? Sesler kulaklarınızı tırmalıyor mu? Sizi korkutuyor mu? Sizi rahatsız eden bir şeyler duyuyor musunuz? Olmayan sesler işitiyor musunuz?"
0 hayır yok
1 çok hafif kulak tırmalayan veya korkutucu sesler
2 hafif kulak tırmalayan veya korkutucu sesler
3 orta düzeyde kulak tırmalayan veya korkutucu sesler
4 orta ağır düzeyde kulak tırmalayan veya korkutucu sesler
5 ciddi halüsinasyonlar
6 çok ciddi halüsinasyonlar
7 devamlı halüsinasyonlar

PAROKSİSMAL TERLEME: Gözleyin.
0 görülür terleme yok
1 çok az terleme, avuç içleri nemli
2
3
4 alında boncuk boncuk terleme
5
6
7 sırılsıklam terleme

GÖRSEL BOZUKLUKLAR: hastaya sorun "Işıklar size çok parlak geliyor mu? Işıkların renkleri farklımı? Işıklar gözlerinizi rahatsız ediyor mu? Sizi rahatsız eden bir şeyler görüyor musunuz? Olmayan şeyler görüyor musunuz?" Gözleyin.

0 yok
1 çok hafif duyarlılık
2 hafif duyarlılık
3 orta derecede duyarlılık
4 orta derecede halüsinasyonlar
5 ciddi halüsinasyonlar
6 çok ciddi halüsinasyonlar
7 devamlı halüsinasyonlar

ANKSİYETE: Hastaya sorun "Kendinizi sinirli-gergin hissediyor musunuz?" Gözleyin.
0 anksiyete yok, hasta rahat
1 hafif anksiyete
2
3
4 orta derecede anksiyöz veya ihtiyatlı, anksiyete var.
5
6
7 ciddi deliryum veya akut şizofrenik reaksiyonlarda görülen düzeyde akut panik durumu

BAŞ AĞRISI, KAFADA DOLGUNLUK HİSSİ: Hastaya sorun "Başınızı farklı hissediyor musunuz? Kafanızın etrafında bir bant varmış gibi hissediyor musunuz?" dizziness veya sersemlik hissini değerlendirmeyin. Sıklığını sorun.
0 yok
1 çok hafif
2 hafif
3 orta derecede
4 orta derecede ciddi
5 ciddi
6 çok ciddi
7 aşırı

AJİTASYON: Gözleyin.
0 normal aktivite
1 normal aktiviteden biraz fazla aktivite
2
3
4 orta derecede kıpır kıpır olma ve huzursuzluk
5
6
7 görüşmenin çoğunda ileri geri sallanıyor veya sürekli çırpınıyor

ORYANTASYON VE BİLİNÇ BULANIKLIĞI: Hastaya sorun "Bu gün günlerden ne? Burası neresi? Ben kimim?
0 yönelim tam, seri toplama yapabiliyor
1 seri toplama yapamıyor veya tarihten emin değil
2 tarihi 2 günden fazla olmayan şekilde karıştırıyor
3 tarihi 2 günden fazla karıştırıyor
4 yer ve kişiye yönelimi bozuk

Toplam CIWA-Ar Skoru _____
Maximum Possible Score 67