T.C

MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞUNDA KOKU DUYARLILIĞI VE DİĞER KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Can OĞUZHANASİLTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2021

I.ÖNSÖZ

Tezimin planlanmasından yazılmasına kadar olan her aşamasında bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, akademik alanda ufkumu genişleten değerli danışman hocam Doç. Dr. Suat KÜÇÜKGÖNCÜ' ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim, işlerine bağlılıkları ve çalışma azimlerini örnek aldığım Doktor Öğretim Üyesi Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU, Doktor Öğretim Üyesi H. Ece ÇELİK, Doktor Öğretim Görevlisi Buğra ÇETİN'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk döneminde beraber çalışma şansı bulduğum ve klinik deneyimleriyle bana her zaman destek olan değerli hocalarım Doç. Dr. Onur YILMAZ, Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK ve Doç. Dr. Çiğdem Dilek ŞAHBAZ'a ,

Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve uzmanlık eğitimimde katkısı olan tüm klinik öğretim üyelerine

Kendilerini tanıma fırsatı bulduğum değerli asistan arkadaşlarım Dr. Esma ÇÖREKLİ, Dr. Tolga BAYRAK, Dr. Kübra SEVER ve Dr. Muhammed Emin BOYLU'ya,

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım hastane personeline,

Bugün bulunduğum noktaya gelmemde en büyük payı olan, desteklerini her zaman yanımda hissederek varlıklarından güç aldığım aileme

teşekkür ederim.

Dr. Can OĞUZHANASİLTÜRK

İçindekiler Tablosu

Önsöz..... **I**

İçindekiler .....**II**

Özet ..... .**IV**

Abstract.....**V**

Kısaltma Listesi……. **VI**

Tablo Listesi……..……..……...**VII**

Şekil Listesi……...……..……..……**VIII**

1.Giriş ve Amaç **9**

2.Genel Bilgiler **11**

2.1.Alkol Kullanımı…….…….....**11**

2.1.1. Alkol Kullanımının Tarihçesi……..…...…**11**

2.1.2. Alkol Metabolizması……..…….…….…**12**

2.1.3. Alkol Kullanım Bozukluğunda Tanı ……..…….……..**16**

2.2.Koku Hakkında Genel Bilgiler Ve Nöroanatomisi……..…….**19**

2.3.Kokunun Affektif ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi …….……...**21**

2.4.Alkol Kullanım Bozukluğu'nun Bilişsel İşlevlerle İlişkisi……..…….**22**

2.5.Koku Alma ve Alkol Kullanım Bozukluğu İlişkisi……..…….**23**

2.6.Koku Alma ve Depresyon İlişkisi…….…….…….**26**

2.7.Koku Almanın Diğer Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi…….…….……..**27**

2.8.Koku Alma ve Uyku İlişkisi…….……..**28**

3.Yöntem ve Gereç…….…….…….…….……..**29**

3.1.Yöntem……..…….…….……**29**

3.2.Gereçler……..**30**

3.2.1.Sosyodemografik Veri Formu……...….**30**

3.2.2.Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)…….……**30**

3.2.3.Obsesif-Kompulsif İçme Ölçeği…….……30

3.2.4.Penn Alkol Aşerme Ölçeği (PAAÖ)……....31

3.2.5.Beck Depresyon Ölçeği (BDE)……..…….31

3.2.6.Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)…….……31

3.2.7.Moca- Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği…….……....32

3.2.8.Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Testi……..…33

3.3.İstatiksel Yöntem…….…….……..34

4. BULGULAR…….…. 34

4.1. Sosyodemografik Özellikler……..……..34

4.2.Alkol Kullanım Bozukluğu Grubunda Klinik Özellikler…….37

4.3.Gruplar Arası BDE, PUKİ, MOCA ve CCCRC Skorların Karşılaştırılması…...38

4.4.Alkol Kullanım Bozukluğu Grubunda Verilerin Korelasyon Analizi……..…...41

4.5. Alkol Kullanım Bozukluğu Grubunda Bilişsel İşlevlerin Belirleyicileri……44

5.Tartışma……....44

6.Sonuç ve Öneriler……..……...49

7.Kaynakça…….…50

III. ÖZET

ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞUNDA KOKU DUYARLILIĞI VE DİĞER KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Can OĞUZHANASİLTÜRK

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Alkol Kullanım Bozukluğu (AKB) tanılı hastalarda koku duyarlılığı ve bilişsel işlevler, depresif belirtiler ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine başvuruda bulunan, DSM-5'e göre AKB tanılı 36 hasta ile 33 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Tüm katılımcılara yarı yapılandırılmış sosyodemografik veri formu, Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA) Beck Depresyon Envateri (BDE), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Testi uygulanmıştır. Ayrıca AKB grubuna Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT), Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği (OKİÖ) ve Penn Alkol Aşerme Ölçeği (PAAÖ) uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmada AKB grubunda sağlıklı kontrollere göre CCCRC testi skorlarına anlamlı düşüklük saptandı. Ayrıca AKB grubunda bilişsel işlevlerden dikkat ve hesaplama, PUKİ skorlarında anlamlı azalma ve BDE skorlarında yükseklik saptandı. Alkol tüketim yılıyla koku duyarlılığında azalma arasında korelasyon saptandı. CCCRC skorlarıyla bilişsel işlevlerdeki bozulmalar arasında korelasyon saptandı ancak koku duyarlılığında azalma bilişsel bozulmanın belirleyicisi değildi. Koku testi ile depresyon ve uyku skorlarıyla anlamlı korelasyon bulunamadı.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda koku tanıma ve algılama eksikliğinin bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceği görünmektedir. Bu bulgular alkolizmde frontal lob disfonksiyonu üzerine mevcut araştırmalara ek olarak, alkole bağlı koku kusurlarının prefrontal korteks fonksiyonel bütünlüğündeki bozulma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Alkol Kullanım Bozukluğu, Koku, Bilişsel İşlev, Depresyon, Uyku

IV.ABSTRACT

ODOR SENSITIVITY IN ALCOHOL USE DISORDER AND THE RELATIONSHIP WITH OTHER CLINICAL PARAMETERS

Dr.Can OĞUZHANASİLTÜRK

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between olfactory sensitivity and cognitive functions, depressive symptoms and sleep disturbance in patients with Alcohol Use Disorder (AUD).

Method: The study included 36 patients who applied to Maltepe University Faculty of Medicine Psychiatry Clinic and diagnosed with AUD according to DSM-5, and 33 healthy control groups. Semi-structured sociodemographic data form, Montreal Cognitive Assessment Scale (MOCA), Beck Depression Inventory (BDI), Pittsburg Sleep Quality Index (PUKI), and Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Test were administered to all participants. In addition, Michigan Alcoholism Screening Test (MATT), Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCI) and Penn Alcohol Craving Scale (PAAS) were applied to the AUD group.

Results: In our study, CCCRC test scores were found to be significantly lower in the AUD group compared to the healthy controls. In addition, significant decrease in cognitive functions PUKI scores, and an increase in BDI scores were found in the AUD group. A negative correlation was found between the year of alcohol consumption and the olfactory sensitivity. Correlation was found between CCCRC scores and impairments in cognitive functions, however smell sensitivity was not a predictor of cognitive impairment. No significant correlation was found between the smell test and depression and sleep scores.

Conclusion: Results from this study showed that the lack of odor recognition and perception may be associated with cognitive dysfunction in patients with AUD. These findings suggest that, in addition to existing research on frontal lobe dysfunction in alcoholism, alcohol-related olfactory defects may be associated with impaired functional integrity of the prefrontal cortex.

Keywords: Alcohol Use Disorder, Smell, Cognitive Function, Depression, Sleep

Kısaltmalar Listesi

AH	**Alzheimer Hastalığı**
AKB	**Alkol Kullanım Bozukluğu**
ADH	**Alkol Dehidrogenaz**
ALDH	**Aldehid Dehidrogenaz**
BDE	**Beck Depresyon Envanteri**
CCCRC	**Connecticut Clinical Research Center**
DLPFC	**Dolsolateral Prefrontal Korteks**
DSM	**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**
EEG	**Elektroensefalografi**
fMRI	**Fonksiyonel Manyetik Rezonans**
GABA	**Gama Amino Bütirik Asit**
MATT	**Michigan Alkolizm Tarama Testi**
MDB	**Majör Depresif Bozukluk**
M.Ö.	**Milattan Önce**
MR	**Manyetik Rezonans**
NAc	**Nükleus Akumbens**
NMDA	**N-Metil D-Aspartat**
OB	**Olfaktör Bulbus**
OFK	**Orbitofrontal Korteks**
OKİÖ	**Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği**
PAAÖ	**Penn Alkol Aşerme Ölçeği**
PC	**Piriform Korteks**
POC	**Primer Olfaktör Korteks**
PUKİ	**Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi**
SS	**Standart Sapma**

VMPFC **Venrtomedial Prefrontal Korteks**

VTA **Ventral Tegmental Alan**

Tablo Listesi

Tablo 1 Sosyodemografik Özellikler.....36

Tablo 2 AKB grubundaki katılımcıların alkol kullanım sıklığına göre sınıflandırılması37

Tablo 3 AKB grubundaki katılımcıların ortalama alkol tüketim yılı ve miktarı 37

Tablo 4 AKB grubundaki katılımcıların ölçek verileri.....38

Tablo 5 Gruplar arası CCCRC, BDE ve PUKİ skorlarının karşılaştırılması.....40

Tablo 6 CCCRC verileri ile MOCA skorları ve alkol tüketim yılının korelasyon analizi 42

Tablo 7 AKB hastalarında CCCRC verileri ile BDE VE PUKİ skorlarının korelasyonu 43

Tablo 8 AKB hastalarında CCCRC verileri ile MATT, OKİÖ ve PAAÖ verilerinin korelasyonu.....43

Şekil Listesi

Şekil 1 Alkol metabolizmasındaki enzimatik reaksiyonlar 13

Şekil 2 İnsan koku alma sisteminin şematik görünümü. 20

Şekil 3 Koku bilgisinin işlenmesinde rol oynayan beyin merkezlerine şematik bir genel bakış. 21

Şekil 4 Alkol bağımlısı bir hastada, aynı yaştaki sağlıklı bir kontrole kıyasla yapısal beyin hasarı. 23

Şekil 5 Alkol bağımlılarında, alkolle ilişkili koku alma uyaranlarının NAc aktivasyon etkisi. 24

Şekil 6 Alkol kokusuna VTA tepkisi. 25

Şekil 7 Elektroensefalografik sonuçlar 26

Şekil 8 Butanol eşik testinde kullanılan farklı konsantrasyonlardaki şişeler.....33

Şekil 9 İdentifikasyon(tanıma) koku testindeki esanslar 33

1. Giriş ve Amaç

Alkol muhtemelen insanoğlunun kullandığı en eski ve yaygın psikoaktif maddedir. Alkol kullanım bozukluğu, kronik, yinelemeler ile seyreden bir hastalık olup, yılda 3,3 milyon kişinin ölümüne yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Genel olarak değerlendirildiğinde dünyada 2 milyar insan alkol tüketmekte, 76,3 milyon insana Alkol Kullanım Bozukluğu (AKB) tanısı konmakta, dünyadaki ölümlerin %3,2 kadarı alkol kullanımına bağlı olmaktadır (2). Aşırı alkol tüketimi, özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde, serebral bozukluklarla ilişkilidir ve birçok zararlı fizyolojik etkiye sahiptir (2). Bu serebral hasarların bilişsel ve duygusal yetenekler üzerindeki sonuçları da büyük ölçüde tanımlanmıştır: alkol bağımlısı bireyler, dikkat, yürütücü işlev ve bellekte (3), aynı zamanda duygusal ve kişilerarası işlemlerde (3) bozulmuş performans sergilerler. Bu veriler, aşırı alkol tüketiminin zararlı sonuçlarına dair kapsamlı bir görüş sunmaktadır. Ancak, bu çalışmaların neredeyse tamamı görsel veya işitsel uyarılara dayanmaktadır (4). Bu durum, görme ve işitmenin insanlar arasında en sık kullanılan duyusal yöntemler olması ve deneysel ortamlarda uygulanması en kolay yöntemler olmasıyla açıklanabilir. Bu iki modaliteye ayrıca odaklanılması, diğer duyuların ve özellikle koku almanın neredeyse tamamen ihmal edilmesine yol açmıştır. Koku alma yetenekleriyle ilgili bu veri eksikliği, alkol bağımlılığının anlaşılmasında büyük bir eksiklik teşkil eder, çünkü kokular bağımlılık durumunun gelişmesinde ve kalıcılığında çok önemli bir rol oynayabilir.

Koku duyusu hayvan çalışmalarına uygun olmayışı ve insanlarda hayvanlara göre daha az gelişmiş olması nedeniyle beş duyu içinde belki de üzerinde en az çalışılanı ve en az anlaşılanıdır (4). Standart ve objektif test yöntemleri gerektirdiğinden koku duyusunu değerlendirmek oldukça güçtür ve hatalı yorumlamalara açıktır (5). Koku duyusu, multidisipliner ele alınan, insanda duyu özellikleri ve kapasitesinin epidemiyolojik araştırmalarda daha detaylı irdelenmesi gerektiği vurgulanan, yaşamsal fonksiyonlara sahip bir duyudur. Koku alma araştırmaları, çeşitli psikopatolojik durumlarla ilgili patofizyolojik mekanizmalar hakkındaki bilgilerin büyük ölçüde yenilemiş ve koku alma eksikliklerinin psikiyatrik hastalıklarda bir başlangıç belirtisi veya özellik belirteci olabileceğini göstermiştir (5).

Koku alma sistemi bilişsel ve duygusal beyin bölgeleri ile bağlantılıdır ve koku alma işlemini keşfetmek, alkol bağımlılığındaki duygusal-bilişsel eksikliklerin anlaşılmasını geliştirebilir. Koku alma doğrudan ve fronto-temporal bölgelerle bağlantılıdır. Orbitofrontal korteks, bu

perspektifte çok önemli bir alandır (6). Bu bölge duygusal, koku alma ve yürütücü işlevlerde yer alır (6). Koku alma ve bilişsel işlevler arasında güçlü korelasyonlar (7,8), ortak serebral temellerinin olduğunu düşündürmektedir. Koku duyarlılığı testi, nörodejeneratif bozukluklardaki bilişsel bozuklukları araştırmak için de kullanılır (9). Koku duyarlılığı, bu nedenle alkol bağımlılığındaki duygusal-yürütücü işlev eksikliklerin keşfini yinelemek için ilgi çeken bir yol oluşturur.

Daha önce Alzheimer hastalığı (10), Parkinson hastalığı (11), multipl skleroz (12), Down sendromu (13), şizofreni (14) ve depresyon (15) hastalarının hepsinin ciddi koku alma bozuklukları olduğu bildirilmiştir ve bu hastalıklarda koku alma duyusunun bozulmasının bir erken teşhis aracı olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca, koku alma eksikliğinin seviyesi patolojiler arasında değişiklik gösterdiğinden, koku almanın psikiyatride bilişsel bir belirteç ve güvenilir bir hastalık şiddeti değerlendiricisi (16) olabileceği gösterilmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla alkol kullanım bozukluğu olanlarda koku duyarlılığı ile bilişsel işlevler, depresif belirtiler ve uyku arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmada alkol kullanım bozukluğu olanlarda koku algılama eşiği ve tanıma özellikleriyle, hastaların klinik bulgularını (bilişsel işlevler, uyku kalitesi, depresif belirtiler) inceleyerek, koku fonksiyonlarıyla klinik bulgular arasındaki ilişkiyi araştırmak hedeflenmiştir.

Çalışma Hipotezleri**:**

1- Alkol kullanım bozukluğu olanlarda sağlıklı kontrollere kıyasla koku algılama eşiği ve tanıma fonksiyonlarında bozulma olacağı,

2- Alkol kullanım bozukluğu olanlarda sağlıklı kontrollere göre bilişsel işlevlerinde bozukluklarla koku fonksiyonlarındaki azalmanın pozitif korelasyon göstermesi,

3- Alkol kullanım bozukluğu şiddeti arttıkça koku fonksiyonlarının daha fazla olumsuz etkileneceğidir.

2. Genel Bilgiler

2.1. Alkol Kullanımı

2.1.1. Alkol Kullanımının Tarihçesi

Alkol kelimesinin kökeni Arapça olup ‘’bir şeyin özü, aslı’’ anlamına gelen "el küul (al kihl, el kuhl)" sözcüğünden türemiştir (17). Alkol kullanımı ve bunun aşırıya kaçmasıyla birlikte ortaya çıkan sorunlar tarihin çok eski dönemlerine, insanlığın varoluşuna kadar uzanmaktadır. 9000 yıl önce Ortadoğu ve Çin’de alkol tüketildiği, M.Ö.4000 de arpadan bira üretildiği ve M.Ö. 3000 yılında Anadolu’da alkol üretildiği düşünülmektedir (18,19). Yazıtlara bakıldığında Anadolu, Mezopotamya, Mısır ve diğer Akdeniz bölgelerinde yaşamış olan ulusların alkol kullandıkları, Eski Mısır, Roma, Yunan tarihçilerinin alkollü içeceklerden bahsettikleri görülmektedir. Mitolojiye göre, Yunanlılar ilk şarapçılık ve bağcılık bilgilerini tanrılar tanrısı Zeus’un oğlu olan, şarap tanrısı Dionysos’tan öğrenmişlerdir. Bazı araştırmacılara göre şarabın anavatanı Anadolu olduğu, en eski Türk içkisinin ise ‘Kımız’ olduğu kabul edilir (17). Alkol kullanımının tarihsel süreçte farklı kullanım alanları olmuştur. Keyif verici özellikleri, hastalıklara şifa vermesi, kazanç sağlamak, bazı dini ayinlerde kutsal sayılması gibi birçok amaçla kullanılmıştır (20). Alkol kullanımının aşırıya kaçmasıyla ortaya çıkan kavga, küfür gibi nedenlerle zamanla bazı toplumlarda tamamen, bazılarındaysa sarhoş olacak kadar tüketmek yasaklanmıştır (17). Teknolojiyle birlikte damıtma gibi yöntemler keşfedilmiş, alkollü içeceklerin çeşitliliği ve kullanımı giderek artmıştır (21). 18. yüzyılda sarhoşluk hala yaşamın bir parçasıyken, 19. yüzyıl, artan sanayileşme ile güvenilir ve dakik iş gücüne duyulan ihtiyacın bir sonucu olarak alkole karşı tutumlarda bir değişiklik getirmiştir. Günlük dağınık yaşam tarzında ziyade, disipline ihtiyaç duyulmuş ve rahatlığın yerini görev yönelimi almıştır. Sarhoşluk, endüstriyel verimlilik ve büyüme için 19. yüzyıldan sonra bir tehdit olarak tanımlanmıştır (22).

Dünyanın birçok bölgesinde, çoğu yetişkin en azından ara sıra alkol tüketmektedir (23). Alkol, yılda 3 milyon ölümle bağlantılıdır ve dünya çapında önlenebilir ölümlerin önde gelen nedenleri arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 26 yaş ve üzerindekilerin %55'inden fazlası belirli bir ayda alkol tüketmiştir ve bu yaş grubundaki dört yetişkinden biri aşırı derecede içki içmektedir (24). Aşırı alkol kullanımı ABD toplumuna yıllık 249 milyar dolardan fazlaya sağlık harcamasına mal olmakla birlikte, erken ölüm ve sakatlık için beşinci önde gelen risk faktörüdür (25). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılı verilerine göre Türkiye'de yıllık kişi başı saf alkol tüketim ortalaması 1.4 litredir (26). Türkiye Yeşilay Cemiyetinin "Alkol Bağımlılık ve Özendirici Eylemler" raporunda belirtilen Türkiye'de dört milyon bağımlı, on üç milyon da alkole meyilli kişinin var olduğu sonuçlarından hareketle, Türkiye'nin toplam nüfusu içerisinde tahmini 10.000.000 –17.000.000 arasında alkollü içecek kullanıcısının olduğu var sayılmıştır. (27). Alkol kullanımının halk sağlığı üzerindeki etkileri yoğun alkol kullanan ve/veya alkol kullanım bozukluğu kriterlerini karşılayan bireylerin çok ötesine uzanır. Alkol kullanımı, artan kaza riski, iş kayıpları, tıbbi ve mental sağlık maliyetlerinin artması ve daha yüksek suç oranları ile ilişkilidir (23). Uyuşturucuların genel zararını (hem kullanıcılara hem de topluma zararı) hesaba katan analizler, alkolün en zararlı madde olduğunu göstermektedir (28).

2.1.2. Alkol Metabolizması

Alkol, çeşitli süreçler veya yollarla metabolize edilir. Bu yollardan en yaygın olanı iki enzimi içerir: alkol dehidrojenaz (ADH) ve aldehit dehidrojenaz (ALDH). Bu enzimler alkol molekülünün parçalanmasına yardımcı olarak vücuttan atılmasını sağlar.

İlk olarak, ADH alkolü oldukça toksik ve kanserojen bir madde olan asetaldehite metabolize eder (29). Sonra ikinci bir reaksiyonda, asetaldehit, asetat (29) adı verilen daha az aktif başka bir yan ürüne metabolize edilir ve devamında kolay eliminasyon için su ve karbondioksite ayrılır (30). Ayrıca sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) ve katalaz enzimleri de alkolü asetaldehite indirger. Bununla birlikte, CYP2E1 yalnızca bir kişi çok miktarda alkol tükettikten sonra aktiftir ve katalaz vücuttaki alkolün yalnızca küçük bir kısmını metabolize eder (29). Küçük miktarlarda alkol de yağ asitleri ile etkileşerek yağ asidi etil esterleri adı verilen bileşikleri oluşturmak üzere vücuttan uzaklaştırılır. Bu bileşiklerin karaciğer ve pankreasta hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (31).



Şekil 1 Alkol metabolizmasındaki enzimatik reaksiyonlar

Alkolün kimyasal adı etanoldür (CH3CH2OH). Vücut etanolü ayrı adımlarda işler ve ortadan kaldırır. Enzim adı verilen kimyasallar, etanol molekülünü vücut tarafından daha kolay işlenebilen diğer bileşiklere (veya metabolitlere) ayırmaya yardımcı olur. Bu ara metabolitlerin bazıları vücut üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir. Vücuttaki etanolün çoğu karaciğerde alkol dehidrojenaz (ADH) adı verilen ve etanolü bilinen bir kanserojen olan asetaldehit (CH3CHO) adı verilen toksik bir bileşiğe dönüştüren bir enzim tarafından parçalanır. Ancak asetaldehit genellikle kısa ömürlüdür; aldehit dehidrojenaz (ALDH) adı verilen başka bir enzim tarafından hızla asetat (CH3COO-) adı verilen daha az toksik bir bileşiğe parçalanır. Asetat daha sonra esas olarak karaciğer dışındaki dokularda karbondioksit ve suya parçalanır (30).

Asetaldehit, toksik bir yan ürün olarak bilinir. Alkol metabolizması üzerine yapılan araştırmaların çoğu, parçalanma sürecinin başlarında ortaya çıkan bir yan ürün olan asetaldehit üzerine odaklanmıştır. Asetaldehit kısa ömürlü olmasına rağmen, asetata dönüşmeden önce, önemli hasar oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu, özellikle alkol metabolizmasının büyük kısmının gerçekleştiği karaciğerde belirgindir (32). Alkol metabolizması pankreas (31) ve beyin de dahil olmak üzere diğer dokularda da meydana gelir, hücrelere ve dokulara zarar verir (29). Ek olarak, gastrointestinal sistemde az miktarda alkol asetaldehite metabolize olur ve bu dokuları asetaldehitin zararlı etkilerine maruz bırakır (33). Toksik etkilerine ek olarak, bazı araştırmacılar asetaldehitin daha önce alkole atfedilen bazı davranışsal ve fizyolojik etkilerden sorumlu olabileceğine inanmaktadır (34). Örneğin, asetaldehit laboratuar hayvanlarına uygulandığında koordinasyon bozukluğuna, hafıza bozukluğuna ve uykululuğa yol açar, bu etkiler genellikle alkolle ilişkilidir (35). Öte yandan, diğer araştırmacılar beyindeki asetaldehit konsantrasyonlarının bu etkileri oluşturacak kadar yüksek olmadığını bildirmektedir (35). Bunun nedeni, beynin, kan dolaşımında dolaşan toksik ürünlerden korunmasına yardımcı olan benzersiz bir hücre bariyerine (kan-beyin bariyeri) sahip olmasıdır. Bununla birlikte, alkol katalaz (37,37) ve CYP2E1 (38) enzimleri tarafından metabolize edildiğinde beynin kendisinde asetaldehit üretilmesi mümkündür. Bir kişi ne kadar tüketirse tüketsin, vücut her saat sadece belirli bir miktarda alkolü metabolize edebilir (30). Bu miktar bireyler arasında büyük ölçüde değişir ve karaciğer büyüklüğü (29) ve vücut kütlesi dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlıdır.

Ayrıca araştırmalar, farklı insanların ADH ve ALDH enzimlerinin farklı varyasyonlarını taşıdığını göstermektedir (39). Bu farklı versiyonlar, aynı gendeki varyasyonlara kadar izlenebilir. Bu enzim varyantlarından bazıları diğerlerinden daha fazla veya daha az verimli çalışır; bu, bazı insanların alkolü asetaldehite veya asetaldehiti asetata diğerlerinden daha hızlı parçalayabileceği anlamına gelir. Hızlı bir ADH enzimi veya yavaş bir ALDH enzimi, vücutta toksik asetaldehit birikmesine neden olarak, tehlikeli etkiler yaratabilir ve bu da kişinin alkolle ilgili çeşitli sorunlar (örneğin toksikasyon geliştirme gibi) riskini de arttırabilir (39).

Bireyin taşıdığı ADH ve ALDH tipinin, ne kadar içki içtiğini etkilediği ve bunun da alkolizm geliştirme riskini etkilediği gösterilmiştir (39). Örneğin, yüksek düzeyde asetaldehit, içmeyi tatsız hale getirerek yüzde kızarma, mide bulantısı ve hızlı kalp atışı ile sonuçlanır. Bu "flushing" tepkisi, yalnızca orta düzeyde alkol tüketildiğinde bile ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, vücutta asetaldehitin işlenmesini geciktiren hızlı ADH veya yavaş ALDH için gen çeşitlerini taşıyan kişiler daha az içme eğiliminde olabilir ve bu nedenle alkolizmden bir şekilde korunurlar (39).

Bu enzimlerdeki genetik farklılıklar, bazı etnik grupların neden daha yüksek veya daha düşük alkolle ilgili problem oranlarına sahip olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir. Örneğin, ADH1B*2 adı verilen ADH enziminin bir versiyonu Çin, Japon ve Kore kökenli insanlarda yaygınken, Avrupa ve Afrika kökenli insanlarda nadirdir (40). ADH1B*3 olarak adlandırılan ADH enziminin başka bir versiyonu, Afrikalı Amerikalıların yüzde 15 ila 25'inde görülür (41). Bu enzimler, alkolü asetaldehite çok verimli bir şekilde metabolize ederek alkolizme karşı koruma sağlar (42), bu da içmeyi rahatsız eden (43) yüksek asetaldehit seviyelerine yol açar. Öte yandan, Spence ve meslektaşları (44) tarafından yakın zamanda yapılan bir araştırma, ALDH enziminin iki varyasyonunun, ALDH1A1*2 ve ALDH1A1*3'ün, Afrikalı-Amerikalı insanlarda alkolizm ile ilişkili olabileceğini bulmuştur.

Bu genetik faktörler içme alışkanlıklarını etkilese de çevresel faktörler de alkolizmin ve alkole bağlı diğer sağlık sonuçlarının gelişiminde önemlidir. Örneğin, Higuchi ve meslektaşları (45), Japonya'da 1979 ve 1992 yılları arasında alkol tüketimi arttıkça, koruyucu ADH1B*2 gen versiyonunu taşıyan Japon alkol bağımlılarının yüzdesinin yüzde 2,5'ten yüzde 13'e yükseldiğini bulmuşlardır. Ek olarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki diğer etnik gruplardan daha fazla Kızılderili insanın alkole bağlı nedenlerden ölmesine rağmen, araştırmalar Yerli Amerikalılar ve Beyazlar arasında alkol metabolizması ve enzim kalıpları arasında bir fark

olmadığını gösteriyor (46). Bu, alkolizm oranlarının ve alkole bağlı sorunların diğer çevresel ve genetik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir.

Alkolün farmakolojik etkilerine bakılacak olursa, birçok nörokimyasal sistemin etkili olduğu bilinmekle birlikte esas olarak iki sistemin daha ilişkili olduğu düşünülmektedir. Birincisi γ-Amino Bütirik Asit (GABA) ve reseptörleri, ikincisi ise glutamat, N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörleri ve opioid sistemi (47). Bununla birlikte alkolün glisin, 5-HT3, nikotinik asetilkolin reseptörleri, L-tipi kalsiyum kanalları ve G-proteini aracılı potasyum kanalları üzerine de farmakolojik etkileri olduğu düşünülmektedir (48). GABA merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteridir. GABA bir dizi reseptör ailesi üzerinden anksiyolitik ve sedatif etkilerden sorumludur. Alkol GABA-A reseptörleri aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerinde inhibitör etki gösterir. Alkol ayrıca kısmen beta endorfin salınımını artırarak, özellikle mezolimbik dopamin sistemini aktifleştirerek, beynin ödül sistemini aktive eder. Ayrıca ventral tegmental alandaki direkt etkisiyle de dopamin salınımını artırır. Bu mekanizmalar alkolün bağımlılık yapıcı ve beyin üzerindeki depresan etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. Glutamat ise beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamatın NMDA reseptörlerinin antagonize edilmesi alkolün davranışsal etkilerinden sorumludur. Böylece beyindeki stimülan etki azalmış olur. Kronik alkol kullanımında sürekli baskılanarak aşırı duyarlanmış NMDA reseptörleri, alkolün bırakılmasıyla ortamdaki glutamatla buluşur ve bu da alkol bırakılması sonrası görülen uyarılmışlık belirtilerinden sorumludur (49).

Alkolün davranışsal etkileri ise merkezi sinir sistemi üzerindeki depresan etkileri sonucu ortaya çıkar. Kanda etanol 20–50 mg/dL düzeyindeyken motor koordinasyonda bozulma ve beceriksizlik, 50-100 mg/dL düzeyindeyken yargılama ve kendini kontrol edebilmede bozulma, 100–150 mg/dL düzeyinde dengede bozulma, yürümede güçlük ve nistagmus, 150 mg/dL üzerinde ise letarji, koma ve 350–400 mg/dL üzerindeki düzeylerde solunum depresyonu ve ölüm görülür (50). Alkol az miktarda alındığında başta öfori, periferik vazodilatasyona bağlı ciltte kızarıklık, kan şekerinde düşme, gerginlikte azalma gibi fizyolojik etkiler ortaya çıkarır. Alkolün metabolizması sonucu ortaya çıkan asetat ise protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında kullanılan bir moleküldür ve kronik alkol alımı bu yolla yağ metabolizmasını bozar; karaciğer yağlanmasının altında yatan mekanizma budur. Alkolün uzun süren toksik etkisi karaciğerde hepatit ve fibrozis ile sonuçlanan patolojik bir sürece sebep olur. Alkolün uzun süreli, fazla miktarda kullanılması travmalar ve yaralanmalar, anksiyete, depresyon ve özkıyım riskinde artış, hipertansiyon, gastrointestinal rahatsızlıklar, kardiyak belirtiler, merkezi

ve periferik nörolojik belirtiler, kanserler, elektrolit anormallikleri, uyku bozuklukları, karaciğer metabolizmasında bozulmalar (transaminazlarda ve gama glutamil transferazda yükselme gibi), kemik iliği depresyonu, makrositer anemiler gibi sağlık problemleri ve sosyal, ekonomik ve yasal problemlere neden olur (51).

Yüksek dozda alkole kronik maruz kalma, nöronların morfolojisinde, çoğalmasında ve hayatta kalmasında şiddetli değişikliklere neden olabilir. Nöronlar, bir organizmanın yaşamı boyunca nöral kök hücrelerden sürekli olarak üretilir. Ancak aşırı alkol tüketen sıçanlarda hem nöral kök hücrelerin proliferasyonu bozulur hem de alkole maruz kalma nedeniyle kök hücrelerden üretilen nöronların hayatta kalma süresi kısalır (52). Görüntüleme çalışmaları ayrıca alkol kullanım bozukluğu olanlarda, özellikle prefrontal korteks ve serebellum olmak üzere birçok beyin yapısının hacminde önemli azalmalar olduğunu ortaya koymuştur, ancak uzun süreli yoksunluk bu yapısal eksikliklerin en azından kısmen iyileşmesini teşvik ediyor gibi görünmektedir (53). Prefrontal korteks ve özellikle orbitofrontal korteks karar verme gibi yürütücü işlevlerde önemli rollere sahiptir. Buna göre, bu beyin bölgelerindeki hasarlar motivasyonel devreleri etkileyerek organizmanın dürtüsel davranışı engelleme yeteneğini bozabilir ve böylece patolojik ilaç arama davranışına daha fazla katkıda bulunabilir (54). Daha yakın zamanlarda, alkole bağımlı insanların, bağımlı olmayan bireylere göre daha küçük amigdala hacimlerine sahip olduğunu ve alkole bağımlı insanlarda daha küçük amigdala hacminin sonraki alkol nüksünün habercisi olduğuna yönelik sonuçlar bulundu (55).

2.1.3. Alkol Kullanım Bozukluğunda Tanı

Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-II (56) de alkol kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları ve psikotik olmayan diğer bozukluklar başlığı altında "alkolizm" tanımıyla dört grupta incelenmiştir. Bunlar dönemler halinde aşırı içme, aşırı alkol içme alışkanlığı, alkol müptelalığı, tanımlanmamış alkol kullanımıdır (57). DSM-III de alkolizm tanısı alan bireylerin çeşitliliği göz önüne alınarak alkol kullanım bozuklukları, "alkol bağımlılığı" ve "alkol kötüye kullanımı" alt başlıklarına ayrılmıştır. DSM-III de fiziksel bağımlılık tanımlanarak alkol bağımlılığı tanısı için fiziksel bağımlılığın gelişmiş olması şartı getirilmiştir (58). DSM-III'ün gözden geçirilmiş baskısı olan DSM-III-R de fizyolojik bağımlılığa yapılan vurgu azaltılmıştır. Tolerans ve kesilme belirtileri, psikoaktif madde bağımlılığını tanımlayan dokuz ölçütün yalnız birer maddesi haline getirilmiştir. Davranışa ilişkin bağımlılık özellikleri ise daha ayrıntılı olarak yedi maddede tanımlanmıştır. DSM-III-R de bağımlılık tanısı koymak için fizyolojik bağımlılık gelişmiş olması koşulu da kaldırılmıştır (59).

DSM-IV alkol kullanımıyla ilişkili bozuklukları, alkol kullanım bozuklukları ve alkolün yol açtığı bozukluklar olarak ikiye ayırmıştır. Alkol kullanım bozukluklarının alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımı olarak ayrımı sürdürülmüş, alkol kullanımının toplumsal sonuçlarıyla ilgili ölçüt, kötüye kullanım tanı ölçütlerine kaydırılmıştır. DSM-IV fizyolojik bağımlılık oluşmamış durumda da alkol bağımlılığı tanısı koyabilmektedir (60,61). DSM-5'te madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı kategorileri birleştirilerek boyutsal bir şekilde, kullanım şiddetine göre tanımlanan tek bir bozukluk, "madde kullanım bozukluğu" olarak ele alınmıştır. Yasal sorunlar ölçütlerden çıkartılmış, aşerme ile ilgili bir ölçüt eklenmiştir ve madde kullanım bozuklukları yerine madde kullanım ve alışkanlık bozuklukları olarak tanımlanmıştır. Kafein hariç her bir madde için "alkol kullanım bozukluğu (AKB), uyarıcı kullanım bozukluğu gibi" ayrı tanım yapılmıştır. Bu tanımlamalar her bir madde için hemen hemen aynı kapsamdadır. DSM-5'te DSM-IV'ten farklı olarak kumar oynama, beyinde madde kullanım bozukluklarına benzer ödül mekanizmalarını etkinleştirmesi ve benzer davranışsal belirtilere neden olması sebebi ile bu bölüme dâhil edilmiştir. DSM-IV'de madde kötüye kullanımı için bir ölçüt yeterli iken DSM-5'te 11 ölçütten karşılanan ölçüt sayısına göre bozukluk hafif, orta ve ağır şeklinde şiddetlendirilmiştir.

Alkol Kullanım Bozukluğu'nun DSM-5'e göre tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir (62);

On iki aylık bir süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan, sorunlu bir alkol kullanım örüntüsü:

1) Çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alkol alınır.

2) Alkol kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.

3) Alkol elde etmek, alkol kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.

4) Alkol kullanmaya içinin gitmesi ya da alkol kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.

5) İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememe ile sonuçlanan, yineleyici alkol kullanımı.

6) Alkolün etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın alkol kullanımını sürdürme.

7) Alkol kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme, dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.

8) Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda alkol kullanma.

9) Büyük bir olasılıkla alkolün neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın alkol kullanımı sürdürülür.

10) Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:

a) Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde alkol kullanma gereksinimi.

b) Aynı ölçüde alkol kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.

11) Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

a) Alkole özgü yoksunluk sendromu

b) Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için alkol (ya da benzodiazepin gibi yakından ilişkili bir madde) alınır.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması olan Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Sürümüne göre (ICD-10) alkol bağımlılığının tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (63);

F10.2 Alkol Bağımlılık Sendromu:

Aşağıdakilerden 3 ya da daha fazlası son bir yıl içerisinde bulunuyorsa, kesin bağımlılık tanısı konabilir:

a. Maddeyi almak için güçlü bir istek veya zorlantı

b. Madde alma davranışını denetlemede güçlük (başlangıç, bırakma ve kullanım dozu bakımlarından)

c. Madde kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında fizyolojik bırakma sendromu; Maddenin tipik bırakma sendromu, ya da bırakma belirtilerini giderebilmek için aynı ya da benzer maddeyi kullanma

d. Dayanıklılık (tolerans) belirtileri, daha düşük dozlarda ortaya çıkan etkilerin ortaya çıkabilmesi için daha yüksek madde dozlarına gereksinim duyulması (en güzel örnek, dayanıklılık geliştirmemiş bireyleri öldürebilecek dozda günlük alkol ve opium alan bağımlılardır).

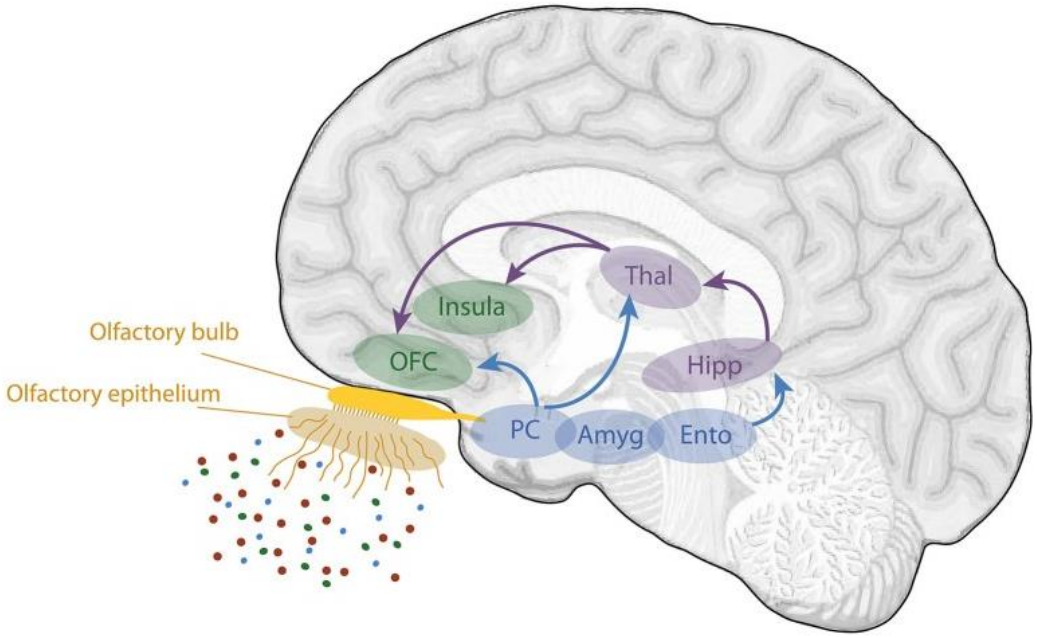
e. Maddeyi elde etmek, kullanmak, etkilerinden kurtulmak için harcanan zamanın diğer ilgi ve uğraşlara yer bırakmayacak şekilde giderek artması

f. Aşırı içki nedeniyle karaciğer bozukluğu, ağır madde kullanımı dönemlerini izleyen depresif duygudurum, bilişsel yetilerde ilaç kullanımına bağlı bozulma gibi zarar gördüğüne ilişkin açık

verilere karşın madde kullanımını sürdürme; kullananın gördüğü zararın ne olduğu ve bilip bilmediği araştırılmalıdır.

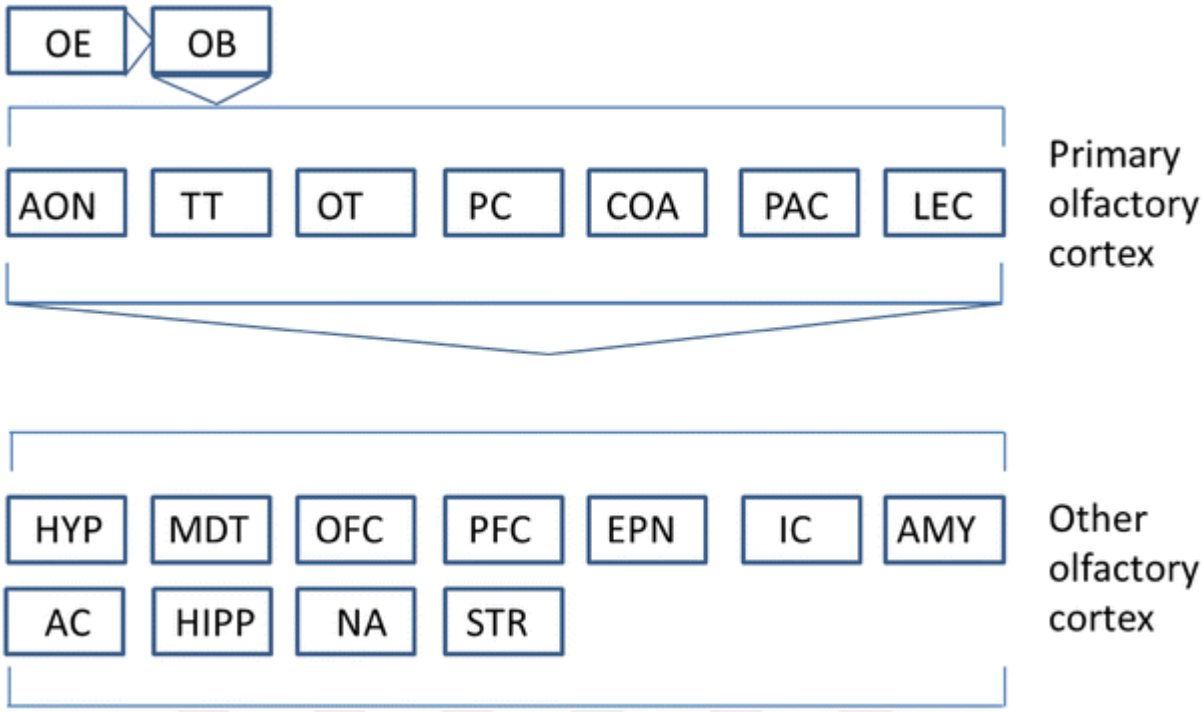
2.2. Koku Hakkında Genel Bilgiler ve Nöroanatomisi

Koku, koku alma duyusu ile algılanabilen, genelde çok küçük konsantrasyonda havada çözünmüş halde bulunan kimyasal maddelerden her biridir. İnsanlarda koku alma bilgisinin işlenmesi diğer duyulardan farklıdır. Koku alma işlemi limbik sistemle yakından bağlantılıdır ve sinyal yolları sadece bir ila iki sinaps içerir. Ayrıca, orbitofrontal ve insular kortekslere ulaşmadan önce talamustan sadece bazı koku alma bilgileri iletilir (64). Koku uyarıları reseptör nöronlarından, aktivasyon paternlerinin farklı koku niteliklerini temsil ettiği olfaktör bulbus'a taşınır (65). İnsan olfaktör epitelinde, hoş ya da hoş olmayan kokuların çevresel bir düzeyde kodlandığı gösterilmiştir (66). Bu, bir kokunun hedonik değerinin, işlenmesinde oldukça önemli olduğunu gösterir (67). Olfaktör bulbus (OB) aracılığıyla koku alma bilgisi, entorhinal ve piriform korteks dahil olmak üzere bir dizi yapıya yayılır (Şekil 2). Entorinal ve Piriform korteks, aslında bir dizi farklı beyin bölgesini içeren birincil koku alma korteksinin parçaları olarak kabul edilir (68, 69) (bkz. Şekil 2). Birincil olfaktör kortekse gelen uyarılar, esas olarak parahipokampal kortekse bağlı hipokampusun giriş alanı olan insula ve entorhinal korteksten oluşan ikincil olfaktör kortekse iletilir.



Şekil 2 İnsan koku alma sisteminin şematik görünümü. *Birincil ve ikincil koku korteksleri sırasıyla mavi ve yeşil olarak temsil edilmiştir. Amig, amigdala; Ento, entorinal korteks; Hipp, hipokampus; OFC, orbitofrontal korteks; PC, piriform korteks; Thal, talamus (Royet ve arkadaşları, 2014'ten alınmıştır).*

Fonksiyonel olarak, koku yoğunluğu piriform korteks (70) ve amigdala (71) aktivitesi ile ilişkilidir, orbitofrontal korteks ise koku tanımlama ve olfaktör hafıza ile ilgilidir (72,73). İkincil ve üçüncül koku korteksleri, olfaktör bulbusa dolaylı olarak bağlıdır. Önemli olarak, amigdala ve hipokampus (girdinin duygusal yükünün işlendiği yer), koku girdisini talamustan bağımsız olarak alır (74). Bu nedenle, kokuların bilince girmeden önce bile duygusal durumları uyandırabildiği iddia edilmiştir. Amigdala, olumsuz değerlikli, yani korku (75) ve üzüntü gibi duygusal durumların deneyimi sırasında ve aynı zamanda kokuların algılanması sırasında (76) aktif olan bir yapıdır. Amigdala dışında, koku alma bilgisi, hipokampus, parahipokampal girus, insula (77) ve ventral striatum (68) dahil olmak üzere duygunun oluşumu ve düzenlenmesi ile ilgili çeşitli yapılarda işlenir (Şekil 3).



Şekil 3 Koku bilgisinin işlenmesinde rol oynayan beyin merkezlerine şematik bir genel bakış. *Olfaktör bulbus ile birincil Primer Olfaktör Korteks (POC) arasındaki çoğu bağlantı karşılıklıdır ve POC yapıları yüksek oranda birbirine bağlıdır. Primer Olfaktör Korteks'teki yapılar olfaktör bulbustan doğrudan girdi alır; diğer koku korteksi: olfaktör bulbus ile dolaylı bağlantı ile koku alma bilgisinin işlenmesinde yer alan yapılardır.* AMY *amygdaloid kompleks,* AON *anterior olfaktör nükleus,* COA *kortikal amygdala,* EPN *endopiriform nükleus,* HIPP *hipokampus ve parahipokampal girus, HYP hipotalamus, IC insularkorteks, LEC lateral entorhinal korteks, MDT mediodorsal talamus,* NA *nucleus akumbens,* OB *olfaktörbulbus,* OE *olfaktörepitel,* OFC *orbitofrontalkorteks,* OT *olfaktortüberkül,* PAC *periamygdaloid korteks,* PC *piriform korteks,* PFC *prefrontal korteks,* STR *striatum,* TT *tenia tecta* *(Croy ve ark. 2017'den alınmıştır)*

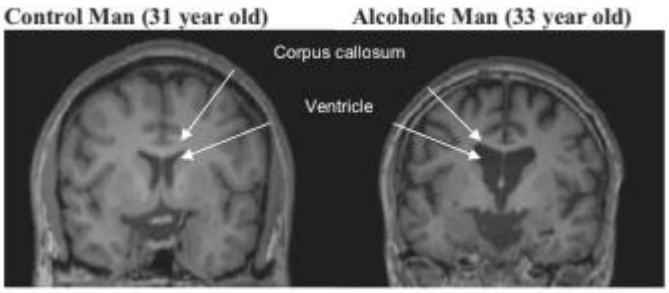
2.3. Kokunun Affektif ve Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Koku alma doğrudan limbik (78) ve fronto-temporal bölgelerle bağlantılıdır (79). Olfaktör mitral hücrelerinin aksonları, birincil olfaktör kortekse yansımadan önce olfaktör pedinkül ve olfaktör trakt yolunu ardı ardına geçer; piriform kortekste işlenen bilgiler daha sonra çeşitli beyin bölgelerine yansıtılır. Bunlar orbitofrontal korteks, amigdala, hipotalamus, insula, entorhinal korteks ve hipokampustur (80). Bilindiği üzere, bu alanlar aynı zamanda birçok duygusal işlevle de ilgilidir. Anatomik olarak, birincil olfaktör korteks esas olarak her ikisi de arkeokorteksten oluşan piriform korteks (veya gyrus ambiens) ve periamygdalar korteksten oluşur (81). İkincil olfaktör korteks, birincil olfaktör alanlardan lifler alır ve esas olarak parahipokampal kortekse bağlı hipokampusun giriş alanı olan insula ve entorhinal kortekste

bulunur. Orbitofrontal korteks ayrıca duygusal, koku alma ve yürütücü işlevlerde yer alır (82). Koku alma ve bilişsel, duygusal işlevler arasında güçlü korelasyonlar (83,84), ortak serebral temellerinin olduğunu düşündürmektedir. Kokuların duygusal boyutunun (hoş ya da hoş olmayan) fonksiyonel beyin görüntüleme çalışması çelişkili sonuçlar verir. PET kullanılarak yapılan bir çalışmada kötü kokuların amigdala ve sol orbitofrontal korteksi, hoş kokuların piriform ve sağ orbitofrontal korteksi uyardığı bulunmuştur. Levy ve ark (85), fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemede (fMRI) kokunun afektif boyutun serebral kısımlarını araştırdı. Koku uyarımıyla beraber, orbitofrontal korteks, entorhinal korteks ve anterior singulat korteks aktivasyonu gözlendi (85). Başka bir fMRI çaklışmasında amigdala aktivasyonunun koku yoğunluğu ile ilişkili olduğunu ancak değerlik ile ilişkili olmadığını, orbitofrontal korteks aktivasyonunun ise yoğunluktan bağımsız olarak değerlik ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (86), bazı çalışmalar zevk deneyiminin prefrontal korteks entegrasyon işlevlerine (71) bağlı olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca amigdala, koku alma ve nöroendokrin uyaranların entegre olduğu, beslenme davranışını modüle eden stratejik bir yer gibi görünmektedir (87).

2.4. Alkol Kullanım Bozukluğu'nun Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

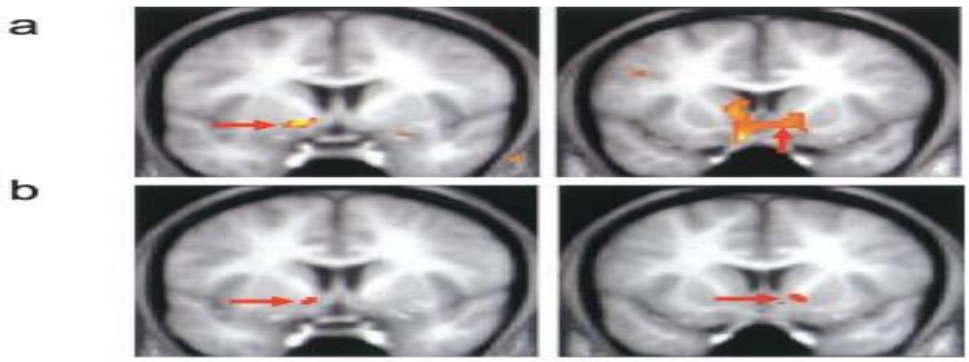
Aşırı alkol, tüketimi hem kısa hem de uzun vadeli yoksunluk sırasında çoklu bilişsel eksikliklerle ilişkilidir. Dikkat, işlem belleği, işlem hızı, görsel-uzaysal yetenekler, yürütücü işlevler, dürtüsellik, öğrenme, bellek ve sözel akıcılığın alkolizmde bozulduğu gösterilmiştir (88-91). Birden fazla nöropsikolojik çalışmadan elde edilen bulgular, problem çözme, soyutlama, işlem belleği, dikkat ve tepki engelleme, dürtüsellikteki işlevselliğin azaldığını ortaya koymuştur (88,89). Bu bulgular AKB'da Frontal lob hasarı olduğunu düşündürmektedir. MR morfometrisi ayrıca alkole bağımlı hastalarda cinsiyete uygun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında subaraknoid BOS hacminde ve ventriküler genişlemede artışlar ortaya koymuştur (92). Bir MR görüntüleme çalışması alkol bağımlısı hastaların beyinlerinde doku kaybının en belirgin alanını frontal beyaz madde bölgeleri olarak belirleyen çeşitli beyin bölgelerinin nöropatolojik incelemeleriyle doğrulanmıştır (93) (Şekil 4). Daha yakın zamanlarda, Makris ve meslektaşları (94), alkol bağımlısı erkeklerde ödül ve bilişsel işlevlerle ilgili beyin bölgelerinde (dorsolateral prefrontal korteks, anterior insula, nükleus akumbens, amidgala) eşleşen kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaltılmış gri madde hacmi bildirmişlerdir. Frontal gri madde bölgeleri özellikle yaşlı alkol bağımlısı hastalarda hassastır (95).



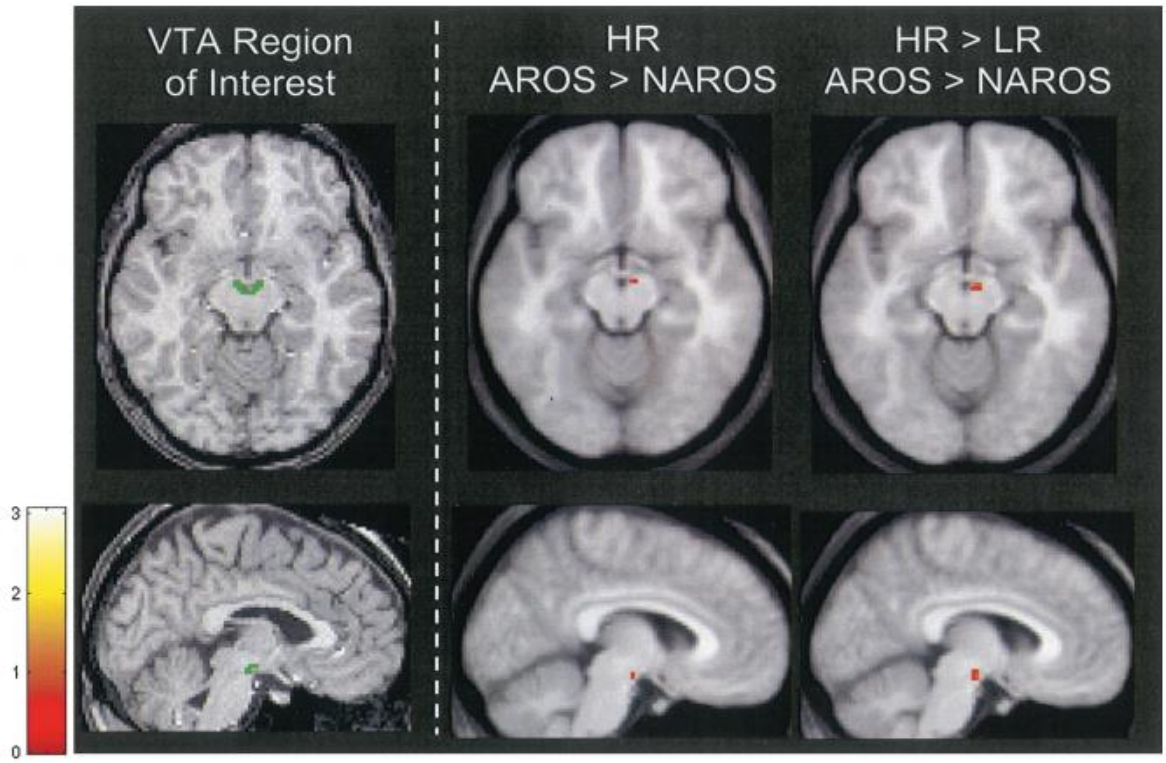
Şekil 4 Alkol bağımlısı bir hastada, aynı yaştaki sağlıklı bir kontrole kıyasla yapısal beyin hasarı. Koronal görüntüler alkolün beyindeki etkilerini gösteriyor; AKB olanlarda daha ince korpus kallozum, ventriküllerin genişlemesi ve yaygın kortikal atrofi görülmektedir (Mann ve ark 2009'dan alınmıştır.)

2.5. Koku Alma ve Alkol Kullanım Bozukluğu İlişkisi

Alkollü içecekler güçlü iştah açıcı etkiler oluşturan (96) yoğun ortonazal ve retronazal uyarılara sebep olur (97) ve hızla koşullu alkol arama davranışlarına yol açtıklarından alkol bağımlılığının ortaya çıkmasında rol oynayabilirler (98). Koku uyarıları, güçlü içme arzularını ortaya çıkarır, alkol bağımlıları, alkollü içeceklerin kokusuna artan tükürük salgısı ve artan kalp hızı ile tepki vermiştir (99,100). Bu koku uyarıları, özellikle yoksunluk sırasında görsel-işitsel uyarılar tarafından tetiklenen özlemden daha güçlüdür (101). Kareken ve ark. (102) çalışmasında AKB ve sağlıklı kontrollere verilen alkollü koku uyaranlarının nükleus akkumbens ve ventral tegmental alanda aktivasyona yol açtığı saptanmış ve bu nedenle potansiyel olarak nüksettiren bir faktör olduğu belirtilmiştir (Şekil 5 ve 6). Bu sonuçlar, koku uyarılarının alkol bağımlılığının ortaya çıkmasında bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir, ancak bunların farklı bağımlılık aşamalarındaki rollerini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



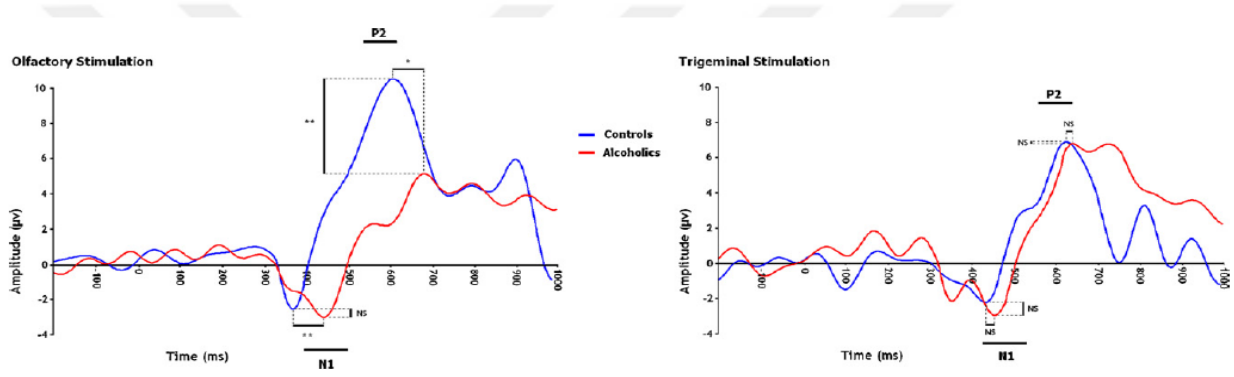
Şekil 5 Alkoliklerde, alkolle ilişkili koku uyaranlarının NAc aktivasyon etkisi. Oklar, nükleus akkumbens bölgesini gösterir (NAc; koronal dilimler: 4 mm sol ve 12 mm sağ). (b) Sağlıklı kontrol grubunda alkolle ilişkili koku uyaranlarında nükleus akkumbens uyarılma şiddeti. (Karaken ve ark. 2004'ten alınmıştır.)



Şekil 6 Alkol kokusuna VTA tepkisi. Ventral tegmental alanı göstermekte (VTA; sol). (Orta) VTA'da alkol bağımlısı deneklerde, alkolle ilişkili olmayan koku uyaranlarından daha fazla alkolle ilişkili olfaktör uyaranların oluşturduğu sinyali göstermekte. (Sağ) Kontrol grubundaki deneklerle karşılaştırıldığında alkol bağımlısı deneklerde alkol ilişkili olfaktör uyarana karşı daha fazla VTA aktivasyonu. (Karaken ve ark. 2004'ten alınmıştır.)

Alkol bağımlılığındaki koku alma olayını doğrudan araştıran birkaç çalışma vardır ancak ilk çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı çalışmalar bozulmuş koku ayrımı, tanımlama veya hatırlama (103,104) gösterirken, diğerleri korunmuş koku alma fonksiyonu (105,106,107) tanımlamıştır. DiTraglia ve ark. (104) çalışmasında koku fonksiyonlarındaki bozuklukların psikotroplarla tedavi ve sigara kullanımından etkilenmediği belirtilmiştir. Nöroanatomik çalışmalar, olfaktör bulbus ile medial temporal lobdaki piriform korteks (primer olfaktör korteks) arasında ipsilateral bağlantıları ortaya çıkarmıştır (108). Bu kortikal bölge daha sonra talamusun dorsomedial çekirdeğine ve aynı zamanda entorinal kortikal alana (109) yansır, her ikisi de sırasıyla orbitofrontal korteks ile geniş bağlantılara sahiptir. (110,111). Hem hayvan hem de insan lezyon çalışmaları, koku alma fonksiyonlarında frontal asosiyasyon kortekslerinin önemini doğrulamıştır. Hem sıçanların (112) hem de primatların (113) orbitofrontal bölgesinin ablasyonu, koku ayrımcılığındaki eksikliklerle ilişkilidir. Buna

karşılık, oksipital veya parietal bölgelerle sınırlı kortikal lezyonları olan hastalar, bozulmamış koku alma yetenekleri gösterirler (114). Shear ve ark. (115) alkol bağımlılarında koku fonksiyonlarıyla MRI bulgularını karşılaştıran çalışmasında koku testindeki performans düşüşleri ile MRI'da görülen kortikal hacimsel kayıp arasındaki önemli ilişkiler bulmuşlardır. Koku performansı ile kortikal ve ventriküler sıvı hacimlerinin önemli korelasyonları ve koku alma kapasiteleri ile kortikal ve subkortikal gri madde bölgelerinin hacimleri arasında kritik ilişkiyi göstermiştir. Daha yakın bir zamanda yapılan çalışmada alkol bağımlılığı olan kişilerde önemli ölçüde azalmış; koku algılama eşiği, ayırt etme ve tanımlama (116) tespit edilmiş olmakla beraber benzer dönemdeki başka çalışmada aynı parametrelerde anlamlı farklılık bulunmamış ancak AKB olanlarda kemosensör olfaktör stimülasyonlar karşısında çekilen EEG sonuçlarında gecikmiş koku alma süresi ve frekansı tespit edilmiştir (117) (Şekil 7).



Şekil 7 Elektroensefalografik sonuçlar *Koku alma (solda) ve trigeminal (sağda) stimülasyonlar için kontroller (mavi) ve alkol bağımlıları (kırmızı) arasında olayla ilgili potansiyellerdir. Sonuçlar, alkol bağımlısı bireylerde trigeminal kemosensör işlemenin korunduğu için alkol bağımlısı bireylerdeki kemosensör eksikliğin koku alma için özel olduğunu açıkça göstermektedir (117).*

2.6. Koku Alma ve Depresyon İlişkisi

Koku alma duyusunda yetersizlik hastaların büyük bir kısmında güvenlik, beslenme alışkanlıkları ve kişilerarası ilişkiler açısından yaşam kalitesi ciddi şekilde bozulmaktadır. Koku alma işlevinde ve depresyonun gelişiminde rol oynayan beyin ağları büyük ölçüde örtüşmektedir. Koenigs ve Grafman (118) depresyonda ventro-medial prefrontal korteks ve dorsolateral prefrontal korteksin farklı aktivasyonunun rolünü vurgulamışlardır, VMPFC amigdalaya güçlü bir şekilde bağlıdır (119). Ayrıca depresyon gelişmesinde anterior singulat

korteks, hipotalamus, hipokampus, nükleus akumbens ve bazal ganglionlar gibi yapılar önemlidir (120-122).

Disozmi hastaları sıklıkla depresif duygudurum bozukluğu veya majör depresyon atakları yaşarlar. Deems ve ark. (123), olfaktör bozukluğu olan 374 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 362 kontrol denekten oluşan bir seriyi karşılaştırdığı çalışmada koku alma bozukluğu olan grupta BDÖ puanları anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Faulcon ve ark. (124) koku alma bozukluğunun ilk aylarında neredeyse %60'ının bir dereceye kadar depresyon gösterdiğini saptadı; koku alma bozukluğunun tipine göre anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır. Kemirgen modelinde, OB'nin iki taraflı yok edilmesi, serotonin ve dopamin konsantrasyonlarının değişmesine neden olur (125), bu da depresyon benzeri davranışla sonuçlanır (126). Bu nedenle, ampulektomize sıçan, depresyon için bir hayvan modeli olarak kullanılır (126). Antidepresan ilaç, farelerde bu tür davranışsal etkileri azaltır (127).

2.7. Koku Almanın Diğer Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi

Koku işleme bozuklukları şizofreni (128), otizm (129), anoreksiya nervoza (130) ve depresyonda (131) tanımlanmıştır. Koku duyarlılığındaki bozulmanın, nörodejeneratif hastalıklar (ör: Alzheimer Hastalığı) (132) ve Parkinson hastalığı (133) ve için erken teşhis aracı olabileceği düşünülmüştür.

Şizofreni hastalarında negatif semptomların zayıf koku alma algısı ve keskinliği ile ilişkili olduğunu ve negatif belirtilerin şiddeti arttıkça koku algısının azaldığı gösterilmiştir (134). Bununla birlikte şizofreni hastalarının koku değerliklerini algılamasını araştıran bir çalışmada, hastaların çoğunluğu hoş ve hoş olmayan kokuları ayırt edememiştir (135).

Olfaktör disfonksiyon demansın erken bir belirtisidir ve çeşitli demans türlerinde nispeten yüksek bir prevalansa sahiptir, AH'de %100'e, Parkinson demansında %90'a, frontotemporal demansta %96'ya ve vasküler demansta %15'e ulaşır (136-138). Alzheimer Hastalığındaki olfaktör disfonksiyonun kesin patofizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Mevcut araştırmalar, AH'deki koku alma disfonksiyonunun olfaktör bulbus ve olfaktör projeksiyon alanındaki tau proteininin patolojik değişiklikleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (139,140). Olfaktör disfonksiyon genellikle fark edilmez. İşitsel ve görsel değişikliklerden farklı olarak, klinisyenler koku alma bozukluğunu nadiren tespit ederler. Bu

nedenle, klinisyenler ve bakıcılar, demansın erken tespiti, teşhisi ve tedavisi için yaşlı hastalarda potansiyel koku alma disfonksiyonuna karşı özellikle dikkatli olmalıdır.

Ayrıca, koku alma eksikliğinin seviyesi patolojiler arasında değişiklik gösterdiğinden, koku almanın psikiyatride bilişsel bir belirteç (141) ve güvenilir bir hastalık şiddeti değerlendiricisi (142) olabileceği gösterilmiştir.

2.8. Koku Alma ve Uyku İlişkisi

Koku alma gibi, uyku da beyin sağlığı için çok önemli olan fizyolojik bir süreçtir. Daha yaşlı yetişkinler, uyku başlangıcından sonra daha fazla uyanma, daha fazla uyku bölünmesi ve uykusuzluk semptomları dahil olmak üzere daha düşük uyku kalitesi gibi artan uyku bozuklukları yaşarlar (143, 144). Derin uyku ve REM uykusu da yaşla birlikte azalır (145). Uyku süresi ve mortalite ile ilgili bulgular tutarsız olsa da (146), uyku bozuklukları sürekli olarak kronik hastalık, genel fiziksel ve zihinsel sağlık, bilişsel işlev ve ölümle ilişkilendirilmiştir (147,148).

Beyin görüntüleme çalışmaları, uyku yoksunluğunun prefrontal kortekste glikoz metabolizmasını ve kan akışını azalttığını ve bu azalmaların bilişsel işlevlerdeki bozulmalarla ilişkili olduğunu göstermektedir. İki deneysel çalışma, uyku yoksunluğunun yetişkinler arasında kokuları tanımlamada daha kötü bir yetenekle ilişkili olduğunu buldu (149,150), bu, uyku yoksunluğunun koku alma işleminde yüksek oranda yer alan bölge orbitofrontal korteks de dahil olmak üzere prefrontal kortekste glukoz için serebral metabolizma hızında azalmaya yol açtığını gösteren nörogörüntüleme çalışmalarıyla uyumludur (151).

3. Yöntem ve Gereç

3.1. Yöntem

Çalışmaya DSM-5 kriterlerine göre Alkol kullanım Bozukluğu kriterini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgulara psikiyatrik tanı koydurucu ölçekler, klinik değerlendirme ölçekleri ve koku testi uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan bütün olgular çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alınmıştır. Tüm katılımcılara bir klinisyen tarafından psikiyatrik değerlendirmeye alınarak Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Beck Depresyon Ölçeği (BDE), Pitsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA) ve Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Testi ayrıca AKB grubuna Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT), Obsesif-Kompulsif İçme Ölçeği (OKİÖ) ve Penn Alkol Aşerme Ölçeği (PAAÖ) uygulandı. CCCRC testinde öncelikle hastalara butanol eşik testi yapıldı. Eşik testi için %4'lük butanol çözeltisi temin edildi. Bu çözelti distile su ile her seferinde 3'te birlik oranda dilüe edilerek, 9 ayrı konsantrasyonda 50 ml'lik butanol şişeleri hazırlandı. Şişeler 0'dan 9'a kadar numaralandırıldı, toplamda 10 adet farkli konsantrasyonda şişe elde edildi (Şekil 6). En yüksek konsantrasyonda şişe 0 numara olarak kabul edildi (%4 lük butanol). En dilüe şişe ise 9 olarak kabul edildi. En düşük konsantrasyondaki şişeden başlanılarak şişeler koklatıldı. Kokuyu ilk aldıkları şişe eşik değer olarak düşünüldü. Koku alma işlemi arka arkaya 5 defa yapıldı. Her seferinde aynı yanıt alınırsa hastanın eşik değeri puanı kokuyu aldığı şişenin numarası olarak kesinleştirildi. Butanol eşik testi her iki burun deliği içinde tekrarlandı. 7.şişeden daha dilüe şişelerde de eşik alınırsa bu şişelere de 7 puan verildi.

Gruplar için çalışmaya dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda sıralanmıştır

Araştırmaya Alınma Ölçütleri

1. DSM-5 kriterlerine göre Alkol Kullanım Bozukluğu tanısı almış olmak
2. Ölçek uygulamaları konusunda yeterliliğe sahip çalışmacı tarafından verilecek bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

Hasta ve kontrol grubu için dışlama ölçütleri:

1. 18 yaşından küçük olma, 65 yaşından büyük olma
2. Aktif yoksunluk belirtilerinin olması
3. Görüşme ile anlaşılır düzeyde mental retardasyonu ve bilişsel kusuru olmak, ölçeklerin doldurulabilmesini engeller boyutta eğitimi olmamak
4. Görüşme ile anlaşılır düzeyde ağır genel tıbbi duruma bağlı hastalık bulunması
5. Görüşmeyi sürdüremeyecek ya da öz bildirimli ölçeklerin doldurulabilmesini engeller düzeyde aktif psikotik bulgu olması
6. Yakın zamanda koku algılamasını engelleyecek bir durumla karşılaşılmış olması

3.2. Gereçler

3.2.1.Sosyodemografik Veri Formu

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, alkole başladığı yaş, düzenli kullanıma başladığı yaş, kaç gündür alkol kullanmıyor olduğu, kaç gündür psikotrop kullanmıyor olduğu, ailede alkol bağımlılığı öyküsü, sigara kullanıp kullanmadığı, kullanıyor ise başlangıç yaşı ve günlük kullandığı miktar bilgisi sorularak kaydedilmiştir.

3.2.2.Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)

Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) Selzer tarafından geliştirilen 25 maddeden oluşan ölçektir (152). Selzer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İç tutarlılığının alfa katsayısı 0,95 bulunmuştur (153). Ross ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MATT'ın duyarlılığı %91 özgünlüğü %76 bulunmuştur (154). MATT'ın Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Coşkunol ve arkadaşları (1995) tarafından yapılmış geçerli ve güvenilir bulunmuştur (155).

3.2.3.Obsesif-Kompulsif İçme Ölçeği (OKİÖ)

Alkolü bırakma sürecinde ortaya çıkan aşermeden yola çıkarak, aşerme ile görülen anksiyete yaratan girici düşünceleri ve yapılan ritüelleri değerlendiren özbildirim ölçeğidir. Ölçek toplam puanı her bir maddenin puanının aritmetik toplamından oluşmaktadır. Anton (156) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması Evren ve arkadaşları (157) tarafından yapılmıştır.

3.2.4.Penn Alkol Aşerme Ölçeği (PAAÖ):

AKB tanılı kişilerde aşermeyi değerlendirmek amacıyla Flannery ve arkadaşları tarafından 1999 yılında geliştirilmiştir (158). Özbildirime dayalı 5 maddelik bir ölçektir. PAAÖ bir hafta önceki alkol aşerme şiddetini (sıklık, yoğunluk, süre, direnme ve genel aşerme) değerlendirmek için geliştirilmiştir. Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir. Türkçe geçerlik güvenirliği yapılmıştır (159).

3.2.5.Beck Depresyon Ölçeği (BDE):

Beck tarafından 1961 yılında adolesan ve erişkinlerde depresyonun somatik, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtilerinin derecesini ölçmek ve tedavi ile olan değişimleri izleyebilmek amacıyla geliştirilmiştir (160). Depresyona özgü davranışlar ve semptomlar bir dizi cümle ile tanımlanmıştır ve her bir cümleye sayı olarak 0-3 arasında numara verilmiştir. 21 maddeden oluşmaktadır ve maddeler hafif formdan şiddetli forma göre sıralanmıştır. Özbildirime dayalı likert tipi bir ölçektir. Ölçekteki her madde 0 ile 3 arasında puanlanıp toplanarak depresyon puanı elde edilir. Şiddet olarak; 0-9=Minimal, 10-16=Hafif, 17-29=Orta, 30-63=Şiddetli Şeklinde yorumlanmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenirliği Tegin (1987) tarafından yapılmıştır (161).

3.2.6.Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ):

PUKİ, son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti konusunda bilgi sağlayan bir ölçektir. Toplam 24 sorudan oluşan ölçekte 19 soru kişi tarafından cevaplanırken, 5 soru kişinin yatak arkadaşı tarafından doldurulmaktadır. Kişi tarafından cevaplanan sorular değerlendirmeye alınırken diğer sorular değerlendirmeye alınmamaktadır. Özbildirim soruları uyku kalitesi ile ilgili değişik faktörleri içermektedir. Puanlamaya katılan 18 madde, 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılmaktadır. Bu bileşenler; öznel uyku kalitesi (bileşen 1), uyku başlangıç gecikmesi (bileşen 2), uyku süresi (bileşen 3), alışılmış uyku etkinliği (bileşen 4), uyku bozukluğu (bileşen 5), uyku ilacı kullanımı (bileşen 6) ve gündüz uyku işlev bozukluğu (bileşen 7) hakkında bilgi vermektedir. Ölçekteki her bir madde 0 (hiç sıkıntı olmaması)- 3 (ciddi sıkıntı) puan arasında bir değer almaktadır. Yedi alt boyuta ilişkin puanların toplamı ise toplam PUKİ puanını vermektedir. Her bir alt boyutun puanı 0 ile 3 arasında değişmektedir. Toplam PUKİ puanı ise 0-21 arasında değişmektedir. Toplam puanı 5

ve altında olanların uyku kalitesi “iyi” olarak değerlendirilir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış olup iç tutarlılık katsayısı 0,804 olarak bildirilmiştir (162, 163).

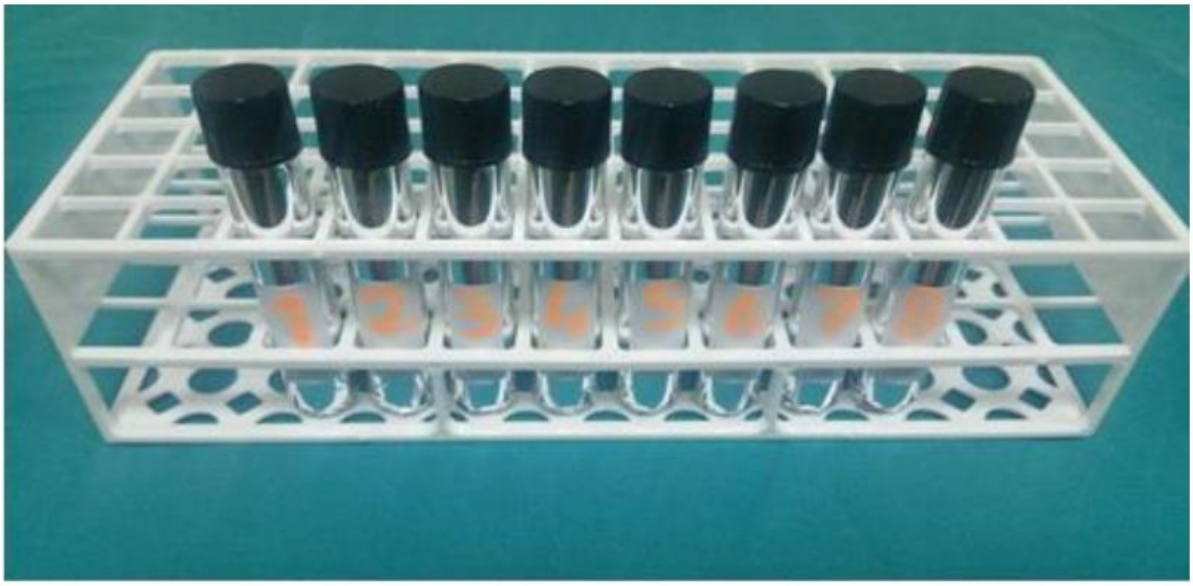
3.2.7.Moca- Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği:

Bilişsel bozukluğun ilk evrelerini değerlendirmek üzere geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir. Test ile bellek, görsel-mekansal beceri gerektiren ve yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, soyut düşünme, oryantasyon fonksiyonları ile dile ilişkin fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Test ortalama 10 dakika sürmektedir. Görsel yapılandırma becerileri testi 5 puan, adlandırma testi 3 puan, dikkat testi 6 puan, lisan testi 3 puan, soyut düşünme testi 2 puan, gecikmeli hatırlatma 5 puan ve yönelim testi 6 puandır. 30 puan üzerinden 21 ve üzerinde alan katılımcı normal grupta değerlendirilmektedir. Ölçek Nasreddine ve ark. tarafından geliştirilmiştir (164). Ölçeğin Türkçe’ye uyarlanma ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları Selekler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (165).

3.2.8.Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Testi Connecticut Kemosensör Klinik Araştırma Merkezi tarafından tanımlanan test koku algılama eşiği ve koku tanımlama testinden oluşan uygun maliyetli pratik bir testtir (166) (Şekil 8 ve 9). Bu testin koku alma fonksiyonu değerlendirmesi için uygun olduğu ve testteki kokulara Türk vatandaşlarının aşina olduğunu gösteren çalışma Veyseller ve arkadaşları (2013) tarafından yapılmıştır. (167)



Şekil 8 *Butanol eşik testinde kullanılan farklı konsantrasyonlardaki şişeler*



Şekil 9 *İdentifikasyon(tanıma) koku testindeki esanslar (1. koku viks esansı 2. koku kahve esansı, 3. koku naftalin esansı, 4. koku tarçın esansı, 5. koku bebek pudrası esansı, 6. koku saf sabun esansı, 7. koku çikolata esansı, 8. koku fıstık yağı esansı.)*

3.3.İstatiksel Yöntem:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılacaktır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar, iki grup arasında parametrik dağılım özelliği gösteren nicel ölçümlerin karşılaştırılmasında Student T test kullanıldi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında dört gözlü düzende ve çok gözlü düzende Ki-Kare testi, gerekli durumlarda Fisher's exact test kullanıldı. CCCRC koku tanıma ve algılama değişkenlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında karıştırıcı olabilecek değişkenlerin kontrol edildiği, tek yönlü kovaryans analizi uygulanmıştır. Çalışma grubunda bilişsel işlevlerin belirleyicilerinin değerlendirilmesi amacıyla MOCA toplam skorunun bağımlı değişken olarak alındığı ve korelasyon analizlerinde MOCA toplam değeri ile ilişkili değişkenlerin bağımsız değişken olarak alındığı linear regresyon analizi uygulanmıştır.. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. Bulgular

Çalışmaya Ocak 2021-Ağustos 2021 tarihleri arasında DSM-5 kriterlerine göre Alkol Kullanım Bozukluğu tanısı konmuş 36 kişi ile yaşları eşleştirilmiş Alkol Kullanım Bozukluğu öyküsü olmayan 33 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 69 gönüllü katıldı.

Katılımcıların cinsiyet dağılımı 56 erkek (%81.2), 13 kadın (%18.8) yaş dağılımı 22-65 arasında olup, yaş ortalamaları AKB grubunda 46,33 ± 11,28 kontrol grubunda 45,21±10,40 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Katılımcıların eğitim durumu dağılımları değerlendirildiğinde Alkol Kullanım Bozukluğu grubunda 13 (%36,1) kişinin ilkokul, 8 (%22,2) kişinin lise, 15 (%41,7) kişinin yükseköğretim, kontrol grubunda 9 (%27,3) kişinin ilkokul 19(%57,6) kişinin lise, 5(%15,2) kişinin yükseköğretim mezunu olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Çalışmaya alınan katılımcıların medeni durum dağılımları incelendiğinde AKB Bozukluğu olanlardan 22 (%61,1) kişi evli, 5 (%13,9) kişi bekar, 9 (%25) kişi boşanmış, kontrol grubunda

24 (%72,2) kişi evli, 5 (%15,2) bekar, 4 (%12,1) kişinin boşanmış olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Katılımcıların meslek dağılımlarında Alkol Kullanım Bozukluğu olanlardan 23 (%63,9) kişinin aktif olarak çalıştığı, 8 (%22,2) kişinin çalışmadığı, 5 (%13,9) kişinin emekli olduğu, kontrol grubunda 29 (%87,9) kişinin çalıştığı, 1 (%3) çalışmadığı, 3 (%9,1) kişinin emekli olduğu görülmüştür (n=42, %14,0) (Tablo 1).

Sigara kullanımı açısından AKB grubunda sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p=0,002). Sigara tüketilen yıl sayısı ve günlük içilen sigara miktarları AKB olanlarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p:0,001 p:0,018)

Ailede 1. ve 2. derece akrabalarda alkol kullanım öyküsü varlığı AKB grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu (sırasıyla p:0,01 p:0,013).

Tablo 1 Sosyodemografik Özellikler

	Alkol Grubu N:36	Kontrol Grubu N:33	t/ χ^2	p
Yaş	46,33±11,28	45,21±10,40	0,428	0,670
Eğitim Düzeyi			10,097	0,006
İlkokul	13 (%36,1)	9 (%27,3)		
Lise	8 (%22,2)	19 (%57,6)		
Y. öğretim	15 (%41,7)	5 (%15,2)		
Medeni Durum			1,883	0,390
Evli	22 (%61,1)	24 (%72,2)		
Bekar	5 (%13,9)	5 (%15,2)		
Boşanmış	9 (%25)	4 (%12,1)		
Çalışma Durumu			6,519	0,038
Çalışan	23 (%63,9)	29 (%87,9)		
Çalışmayan	8 (%22,2)	1 (%13,1)		
Emekli	5 (%13,9)	3 (%9)		
Sigara (kullanan sayısı)	28 (%80)	14 (%43,8)	9,391	0,002
Sigara Kullanım Süresi (yıl)	24,77 (±12,23)	11,43 (±14,16)	3,994	0,001
Günlük sigara (adet)	21,90 (±10,56)	12,78 (±17,70)	2,481	0,018
1.Derece Akraba Alkol Kullanımı	24 (%)	8 (%)	11,806	<0,001
2.Derece Akraba Alkol Kullanımı	22 (%)	11 (%)	6,223	0,018

4.2. Alkol Kullanım Bozukluğu Grubunda Klinik Özellikler

Alkol kullanım bozukluğu grubunda ortalama alkol başlangıç yaşı 21,2±6,5 olarak bulunmuştur. Düzenli kullanım süresi 22,1±12,03 yıl olarak saptanmıştır.

Alkol kullanım sıklığı incelendiğinde 20 (%55,6) kişinin haftanın her günü, 5 (%13,9) kişinin haftanın 5-6 günü, 10 (%27,8) kişinin haftanın 2-3 günü 1 (%2,8) kişinin ise haftanın 1 günü alkol tükettiği tespit edilmiştir (Tablo 2).

Günlük alkol tüketim miktarları 11,3 ±4,83 standart içki olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

MATT puanları 18,3±11,35, OKİO ölçeği toplam 21,4±11,81 puan, obsesif alt ölçek 5,362±4,62 puan, kompulsif alt ölçek 12,91±5,60 puan, PAAÖ 12,11 toplam puan almışlardır (Tablo 4).

Tablo 2 AKB grubundaki katılımcıların alkol kullanım sıklığına göre sınıflandırılması

Alkol Kullanım Sıklığı	**Her Gün**	**Haftanın 5-6 Günü**	**Haftanın 2-3 Günü**	**Haftanın 1 günü**
Kişi/Yüzde	20 (%55)	5 (%13)	10 (%27,8)	1 (%2,8)

Tablo 3 AKB grubundaki katılımcıların ortalama alkol tüketim yılı ve miktarı

Alkol Tüketimine Başlama Yaşı	21,2 ±6,50 yaş
Düzenli Alkol Tüketilen Sene	22,11±12,03
Alkol Kullanım Miktarı (Günlük Standart İçki)	11,31±4,83

Tablo 4 AKB grubundaki (n=36) katılımcıların ölçek verileri

	Skor	S.S
MATT	18,50	11,35
Obsesyon (OKİÖ)	5,36	4,62
Kompulsiyon (OKİÖ)	12,91	5,60
Fonksiyonel (OKİÖ)	3,16	2,92
Total (OKİÖ)	21,44	11,81
PAAÖ TOPLAM	12,11	8,35

MATT (Michigan Alkolzim Tarama Testi), OKIO (Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği), PAAO (Penn Alkol Aşerme Ölçeği)

4.3. Gruplar Arası BDE, PUKİ, MOCA ve CCCRC Skorların Karşılaştırılması

Alkol kullanım bozukluğu grubunda BDE skorları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p:0,001) (Tablo 5).

MOCA testi toplam skorlarında anlamlı fark gözlenmedi (p:0,16) (Tablo 5). MOCA testi alt skorlarından hesaplama ve dikkat puanları AKB olanlarda anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (sırasıyla p:0,044, p:0,018) (Tablo 5).

PUKİ ölçeği GPSQ total skorda AKB grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,001). PUKİ ölçeği uyku latensi alt skorunda AKB grubunda uyku latansı anlamlı derecede uzamış olduğu saptandı (p:0,002). PUKİ uyku bozukluğu gündüz işlev bozukluğu alt skorları AKB grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p:0,001/p:0,004).

AKB grubunda sağlıklı kontrollere göre CCCRC testi koku tanıma ve algılama eşiği alt skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı (sırasıyla p:0,002 p:0,044) (Tablo 5).

Gruplar arasında yaş ortalaması, sigara kullanım oranı ve BDE ortalama puanları kontrol edilerek yapılan univariate kovaryans analizlerinde CCCRC testi koku tanıma (F=6,242; p=0,015) ve algılama eşiği (F=4,500; p=0,05) AKB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşüklük saptandı.

Tablo 5 Gruplar arası CCCRC, BDE ve PUKİ skorlarının karşılaştırılması

	Alkol Grubu N:36 Ort±S.S	**Kontrol Grubu N:33 Ort±S.S**	**t**	**p**
BDE	14,22±9,78	5,57±4,78	4,729	<0,001
PSQ GLOBAL	9,22±3,40	6,00±3,04	4,115	<0,001
Öznel Uyku Kalitesi	1,36±1,01	1,00±0,70	1,722	0,095
Uyku Latansı	1,58±0,99	0,81±0,95	3,257	0,002
Uyku Süresi	0,83±0,91	1,00±0,79	0,809	0,422
Alışılmış Uyku Etkinliği	2,19±1,26	2,06±1,36	0,423	0,674
Uyku Bozuklukları	1,80±0,75	1,21±0,48	3,828	<0,001
Uyku için İlaç Kullanımı	0,94±1,28	0,27±0,87	2,554	0,014
Gündüz İşlev Bozukluğu	1,00±0,92	0,42±0,66	2,946	0,004
CCCRC Tanıma	5,47±1,02	6,24±0,93	3,244	0,002
CCCRC Algı Eşiği	6,77±0,63	7,00±0,0	2,092	0,049

BDE (Beck Depresyon Ölçeği), CCCRC (Connecticut Clinical Research Center), PUKİ (Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği)

4.4. Alkol Kullanım Bozukluğu Grubunda Verilerin Korelasyon Analizi

AKB olanlarda uygulanan CCCRC Tanıma ve CCCRC Algılama Eşiği skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p<0,001). (Tablo 6)

CCCRC ile MOCA verileri karşılaştırıldığında CCCRC Tanıma skorları ile MOCA toplam ve Moca alt gruplarından gecikmiş hatırlama ve dikkat skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla p:0,010, p:0,034, p:0,036). (Tablo 6)

CCCRC Algılama Eşiği skorları ile MOCA toplam ve MOCA alt gruplarından dikkat skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (sırasıyla p:0,039, p:0,004). (Tablo 6)

Alkol kullanım süresi ile CCCRC VE MOCA skorları karşılaştırıldığında alkol kullanım süresiyle CCCRC Tanıma, MOCA toplam, yürütücü işlev ve görsel algı skorları arasında negatif korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla p:0,018, p:0,013, p:0,035, p:0,023).

CCCRC ile BDE ve PSQ Global skorları karşılaştırıldığında veriler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 7)

CCCRC ile MATT, PAAÖ VE OKİÖ skorları karşılaştırıldığında veriler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 8)

Tablo 6 CCCRC verileri ile MOCA skorları ve alkol tüketim yılının korelasyon analizi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CCRC Tanıma (1)		**0,557**	**0,405**	0,221	0,273	-0,007	0,078	0,024	**0,355**	0,126	0,300	0,051	**0,351**	**-0,392**
CCCRC A.E (2)	**0,557**		**0,346**	0,020	0,172	-0,086	0,016	0,199	0,168	0,236	**0,168**	0,236	-0,012	-0,261
MOCA Toplam (3)	**0,405**	**0,346**		**0,792**	**0,560**	-0,016	**0,331**	0,311	**0,818**	**0,522**	**0,354**	**0,389**	0,288	**-0,408**
Yürütücü İşlev (4)	0,221	0,020	**0,792**		**0,474**	0,013	**0,351**	**0,036**	**0,464**	**0,520**	0,218	-0,10	-0,085	**-0,352**
Akıcılık (5)	0,273	0,172	**0,560**	**0,474**		-0,050	-0,154	-0,129	0,280	**0,508**	**0,388**	0,137	0,238	-0,270
Yönelim (6)	-0,007	-0,086	-0,016	0,013	-0,050		-0,086	-0,080	-0,106	0,178	-0,092	-0,130	-0,080	-0,212
Hesaplama (7)	0,078	0,016	**0,331**	**0,351**	-0,154	-0,086		**0,411**	0,179	-0,015	-0,134	-0,083	-0,117	0,014
Soyut Düşünme (8)	0,024	0,199	0,311	**0,036**	-0,129	-0,080	**0,411**		0,128	0,037	-0,125	-0,018	0,048	0,037
Gecikmiş Hatırlama (9)	**0,355**	0,168	**0,818**	**0,464**	0,280	-0,106	0,179	0,128		0,144	0,267	**0,362**	0,265	-0,260
Görsel Algı (10)	0,126	0,236	**0,522**	**0,520**	**0,508**	0,178	-0,015	0,037	0,144		0,277	0,184	-0,169	**-0,377**
İsimlendirme (11)	0,300	**0,168**	**0,354**	0,218	**0,388**	-0,092	-0,134	-0,125	0,267	0,277		-0,051	-0,125	-0,225
Dikkat 1 (12)	0,051	0,236	**0,354**	-0,10	0,137	-0,130	-0,083	-0,018	**0,362**	0,184	-0,051		0,142	-0,265
Dikkat 2 (13)	**0,351**	-0,012	0,288	0,202	0,238	-0,080	-0,117	0,048	0,265	-0,169	-0,125	0,142		-0,114
Alkol tüketim yılı (14)	**-0,392**	-0,261	**-0,408**	**-0,352**	-0,270	-0,212	0,014	0,037	-0,260	**-0,377**	-0,225	-0,265	-0,114	

CCCRC :Connecticut Clinical Research Center Test , A.E: Algılama Eşiği

Tablo 7 AKB hastalarında CCCRC verileri ile BDE VE PUKİ skorlarının korelasyonu

	CCCRC T.	CCCRC A.E	BDE	Global PSQ
CCCRC T.		**0,557**	0,075	0,175
CCCRC A.E	**0,557**		0,837	0,453
BDE	0,075	0,837		**0,431**
Global PSQ	0,175	0,453	**0,431**	

CCCRC:Connecticut Clinical Research Center, T:Tanıma, A.E.: Algılama Eşiği, BDE:Beck Depresyon Envanteri, PSQ: Pittsburgh Sleep Quality

Tablo 8 AKB hastalarında CCCRC verileri ile MATT, OKİÖ ve PAAÖ verilerinin korelasyonu

	1	2	3	4	5	6	7
CCRC Tanıma (1)		**0,557**	0,226	-0,032	-0,071	-0,067	-0,113
CCCRC A.E (2)	**0,557**		0,103	-0,036	0,115	-0,117	-0,102
MATT (3)	0,226	0,103		**0,625**	**0,574**	**0,555**	**0,553**
OKİO total (4)	-0,032	-0,036	**0,625**		**0,914**	**0,910**	**0,847**
OKİO Obsesyon (5)	-0,071	0,115	**0,574**	**0,914**		**0,706**	**0,753**
OKİO Kompulsiyon (6)	0,067	-0,117	**0,555**	**0,910**	**0,706**		**0,641**
OKİO Fonksiyonel (7)	-0,113	-0,102	**0,553**	**<0,001**	**0,753**	**0,641**	

CCCRC: Connecticut Clinical Research Center Test, A.E: Algılama Eşiği, MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi, OKİO: Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği

4.5. Alkol Kullanım Bozukluğu Grubunda Bilişsel İşlevlerin Belirleyicileri

AKB grubunda bilişsel işlevlerin belirleyicilerini değerlendirmek amacıyla MOCA toplam skolarının bağımlı değişken olarak alındığı, korelasyon analizlerinde MOCA skorları ile analamlı ilişkisi saptanılan değişkenlerin (Global PSQ, BDÖ, CCRC tanımı, CCRC algı eşiği ve eğitim yılı) bağımsız değişken olarak alındığı linear regresyon analizi sonucunda sadece eğitim yılının ($t=4,702$; $p<0,001$) MOCA toplam değerlerinin anlamlı yordayıcısı olduğu diğer değişkenlerin anlamlı yordayıcılar olmadıkları saptanılmıştır ($F=22,236$; $p<0,001$).

5. Tartışma

Bu çalışma alkol kullanım bozukluğu tanılı, 36 hasta ve AKB tanısını karşılamayan 33 sağlıklı kontrol ile yapılmıştır. Bu çalışmada gruplar arasındaki bilişsel işlevler, depresyon, uyku kalitesi, koku tanıma ve algılama eşiği düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Gruplar arasında bilişsel işlevleri değerlendirmede MOCA skorları, depresif belirtileri değerlendirmede BDE skorları, uyku kalitesini değerlendirmede PUKİ, koku tanıma ve algılama eşiğini değerlendirmede ise CCCRC kullanılmıştır.

Bu çalışmada AKB olanlarda koku tanıma ve algılama eşiğinde sağlıklı kontrollere göre belirgin bir azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca AKB grubunda sağlıklı kontrollere göre dikkat ve hesaplama gibi bilişsel işlevlerde anlamlı bozulma, depresif belirtilerde artış ve uyku kalitesinde bozukluk saptanmıştır. Koku alma bozukluğu ile bilişsel hasar arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca alkol tüketim yılı arttıkça koku alma bozukluğunun şiddeti artıyordu. Koku duyarlılığındaki azalma ile bilişsel işlevler arasında korelasyon saptanmasına karşılık bilişsel bozukluk için belirleyicilik saptanmadı.

AKB olanlarda koku tanıma ve algılama eşiğindeki bozulmaya yönelik sonuçlar daha önce AKB'da butanol eşik testi ve koku tanıma özelliklerinde bozulma saptayan (103,104,116)

çalışmalarla uyumludur. Sonuçlarımız alkol bağımlıları ve sağlıklı kontrol denekleri (105,106) için karşılaştırılabilir koku alma performansları bildiren diğer bazı çalışmalarla çelişmektedir. Bu çalışmaların birinde (106) alkol bağımlılarında koku tanımada anlamlı farklılık saptanmamış olup diğerinde (105) Korsakoff sendromu olan alkol bağımlılarında koku duyarlılığında azalma bulunmuş ancak Korsakoff olmayan alkol bağımlılarında koku duyarlılığının korunduğu saptanmıştır. Bu farklı sonuçlar küçük örneklem, metodolojik farklılıklar, standart olmayan testlerin kullanılması ve alkol bağımlılarının eksikliklerine duyarlı yeterli koku tiplerinin seçilememesi nedeniyle olabilir. Bu çalışmada koku duyarlılığındaki azalma yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve depresif semptomatolojiden bağımsız olarak mevcuttu. Bulgular bu yönüyle önceki çalışmalarla tutarlıdır (104,116).

Bu çalışmada AKB olanlarda sağlıklı kontrollere göre dikkat ve hesaplama gibi bilişsel işlevlerde bozukluk saptandı. Bilişsel bozukluk ile koku duyarlılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlendi. Bu bilişsel eksikliklerin hastaların koku alma puanları ile korelasyon göstermesi önceki çalışmalarla tutarlıdır (168). Olfaktör bozukluklara bilişsel bozulma eşlik ettiği göz önüne alındığında, alkol bağımlısı hastalarda koku alma eksikliklerinin yalnızca bozulmuş bilişsel yetenekten kaynaklanması mümkün olabileceği düşünülmektir. Ancak bu çalışmada bilişsel bozulmaların koku duyarlılığındaki azalmanın belirleyicisi olmadığı saptanmıştır. Bu yönüyle bulgular önceki çalışmalardaki gibi koku alma kusurlarının sadece bilişsel bozulmayı yansıtmayabileceğini göstermektedir (116). Bulgular ayrıca, daha güçlü hafıza bozukluğu olan hastaların daha güçlü koku alma bozukluğu gösterdiği fikrini desteklememektedir (103). Ne hastalarda ne de kontrollerde bellek performansı ile koku alma işlevleri arasında bir ilişki bulunamadı. Ayrıca, koku alma kusurlarının bellek bozukluğu ile ilişkili olmadığı göz önüne alındığında, bellek ile ilişkili beyin bölgelerinin, yani medial temporal ve diensefalik yapıların (169,170,171), alkole bağlı koku bozukluklarında önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir.

AKB olanlarda NAc ve VTA gibi ödül sistemi kısımlarının alkol kokusuna daha hassas olduğu Karaken ve ark. (102) çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada alkol bağımlılarında koku duyarlılığının azalmasının saptanmasının ödül sistemiyle ilişkisi sorgulanabilir. Alkol bağımlılarında düşük konsantrasyonlardaki alkol kokusunda dahi ödül sisteminin uyarılması, hastaların koşullu alkol arama davranışına yönelmesine yol açıp alkolü içerek retronazal yoldan da alkol kokusunu alarak haz almayı amaçlamalarına sebep olabilir.

Bazı nöroradyolojik çalışmalar alkol bağımlılarının bilişsel eksikliklerini belirli kortikal veya subkortikal değişikliklerle ilişkilendirmiştir (172,173,174). Koku almanın (175,176,177,178) altında yatan nöroanatomik devreler, medial diensefalondaki hasar, temporal lobların ön kısımları ve orbitofrontal korteks, alkol bağımlılarının koku tanımlamadaki eksikliklerinin en olası nörolojik temeli gibi görünmektedir. Hem Jones ve ark (105) ve Potter ve Butters (103) amnezik ve amnezik olmayan alkol bağımlılarının koku problemlerinde diensefalik yapıların rolünü vurguladılar, ancak koku alma bozukluğu olan hastalarda frontal ve temporal kortekslerde hasar olduğuna yönelik veriler (179,180) alkol bağımlılarının koku tanımlamasındaki bozulmalarının subkortikal faktörlerden ziyade kortikal ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Kortikal sulkal hacimler ve koku testi skorları arasında anlamlı korelasyonun saptayan çalışmalar (104) mevcut bulguları, kortikal temel için daha fazla destek sağlıyor gibi görünmektedir. Bu çalışmada AKB grubunda dikkat ve hesaplama gibi bilişsel işlevlerde bozulma olması dorsolateral prefrontal korteksin, koku algılama bozukluğu olması da orbitofrontal korteksin hasara uğradığını düşündürmektedir. Bu veriler AKB'da prefrontal kortekste yaygın hasar olduğunu ortaya koymaktadır. Frontal lob disfonksiyonunun ayrıca alkolizm riskinin altında yattığı düşünülmektedir (181,182), orbitofrontal disfonksiyonda görülen, davranışsal disinhibisyon ve dürtüselliğin alkolizmin sürüdürülmesine sebep olduğu belirtilmektedir (183,184).

AKB grubunun koku alma fonksiyonlarında azalma göstermesi, önemli sorunlar doğurmaktadır. İnsanlarda iletişim ve bilgi alışverişi açısından daha az önemli olmakla birlikte, görsel ve işitsel sistemle karşılaştırıldığında koku alma sistemi bir uyarı mekanizması olarak önemli bir role sahiptir. Zehirli gaz sızıntısı, yangın dumanı ve bozulan yiyecek kokusu gibi birkaç örnek saymak gerekirse, sağlığı ve güvenliği tehdit eden tehlikeler koku alma duyusu ile tespit edilir. Koku alma işlevinde bozulma olan bireyler de yaşam kalitelerinde önemli bir bozulmaya sahiptir. Bu bağlamda önemli bir konu da iştah ve yemektir. Sadece dil tarafından algılanan tat, dört temel duyuya (tatlı, ekşi, tuzlu, acı) katkıda bulunsa da yeme ve içme sırasındaki en önemli duyusal bileşen koku almadır. Bu aynı zamanda AKB'de iyi bilinen kötü beslenme alışkanlıklarının en azından kısmen koku alma bozukluklarıyla ilgili olup olmadığı sorusunu da beraberinde getirir. Bildiğimiz kadarıyla, bu konu henüz çalışılmamıştır.

Depresif AKB olanlar, depresyonu olmayanlara benzer koku eşiği ve tanımlama performansı gösterdi; bu, koku almanın komorbid depresyondan bağımsız bir faktör olduğunu düşündürdü. Daha önce MDB hastalarında yapılan koku tanıma ve algılama eşiği skorlarında anlamlı azalma saptanan çalışmalarla (185,186) sonuçlarımız tutarlı değildir. MDB hastalarında olfaktör bulbus hacimlerinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (187). Bu çalışmanın sonuçlarında farklılık görülmesinin nedeni AKB'da sekonder depresif belirtilerinin olması ve BDE ölçümlerinde depresif skorlarının ortalamasının hafif depresyon düzeyinde saptanması olabilir. Bu nedenle, mevcut sonuçlar, AKB tanısı için koku alma testinin, komorbid depresyon varlığı ile değiştirilemeyeceğine işaret etmektedir. Daha önce bildiğimiz kadarıyla AKB'de depresif belirtiler ile koku tanıma ve algılama eşiği arasındaki ilişki çalışılmamıştır. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada AKB olanlarda uyku bozukluklarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görüldüğü saptandı. Bu konudaki sonuçlarımız önceki çalışmalarla

tutarlıdır (188,189). Koku tanıma ve algılama eşiği skoları ile uyku bozukluğu arasında bir korelasyon saptamadık. Bu yönüyle sonuçlarımız diğer çalışmalarla tutarlı değildi (190,191). Bu tutarsızlığın diğer çalışmalardaki yöntem farklılıklarından ve bu çalışmadaki örneklem küçüklüğünden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sigara kullanımı açısından bakıldığında alkol kullanım bozukluğu grubunda sigara kullanan sayısı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine günlük kullanılan sigara adedi açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Literatürde alkol bağımlılığı olan kişilerde topluma göre 3 kat daha fazla sigara kullanımı olduğu bildirilmektedir (192).

Ailede alkol kullanımı sorgulandığında AKB grubunda aile öyküsü anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Alkol bağımlılığının etiyolojisinde genetiğin etkisini inceleyen çalışmalarda alkol bağımlılığı geliştirme riskinin tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre anlamlı oranda daha fazla olduğu, aldehid dehidrogenazı etkileyen 12. kromozom üzerindeki genler ve alkol dehidrogenazı etkileyen 4. kromozom üzerindeki genlerin alkolizm riski ile ilişkilendirildiği, evlat edinilmiş biyolojik babaları alkol bağımlısı olan çocuklarda, biyolojik babaları alkol bağımlısı olmayan evlat edinilmiş çocuklara göre alkol bağımlılığı oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (193,194). Pozitif aile öyküsünün alkol kullanım bozukluğunun en iyi öngördürücüsü olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarına bakıldığında hasta sayısının az olması öne çıkmaktadır. Ayrıca gruplar arasındaki eğitim düzeyi heterojenliği bilişsel değerlendirmede farklılıklara yol açabilmektedir. Katılımcıların çoğunluğunun erkek olması bulguların genelleştirilmesini güçleştirmiştir. Bu çalışmada bilişsel işlevleri değerlendirmekte kullanılan MOCA testi kısa sürede uygulanabilirliği göz önüne alarak tercih edilmiştir. Ancak nörobilişsel değerlendirmede Wisconsin Kart Eşleme Testi veya Kaliforniya Sözel Öğrenma Testi gibi daha kapsayıcı testlerin kullanılmaması bilişsel bozulmaların yorumlanmasında kısıtlamalara yol açmıştır.

Ayrıca kullanılan diğer ölçekler öz bildirime dayalı olduğundan yanlılık olasılığı çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. CCCRC testinde sadece koku tanıma ve algılama eşiği parametrelerine bakılmıştır. Bir diğer olfaktör parametre olan koku ayırt etme özelliğinin testin içinde olmaması önemli kısıtlayıcılardandır.

6. Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada AKB hastalarında koku alma bozukluklarının varlığı tespit edilmiştir, ancak farklı koku alma yeteneklerindeki ilgili bozulma ile ilgili daha önceki çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Alkol bağımlılığının özelliklerindeki farklılıklar (örneğin, alkol bağımlılığının süresi ve şiddeti, yoksunluk süresi) bu farklılığı açıklayabilir ve gelecekteki çalışmalar, bozulmayı hangi faktörlerin modüle ettiğini belirlemek için daha büyük popülasyonlarda koku alma alt bileşenlerini değerlendirmelidir. Bu çalışmalarda, özellikle daha duyarlı testler kullanarak, korunan ve bozulmuş yetenekleri belirlemelidir. Daha önceki çalışmalar, yakın zamanda detoksifiye edilmiş hastalara odaklandığından, alkol bağımlılığının ardışık aşamaları boyunca koku alma bozukluklarının evrimi de araştırılmalıdır. Bilişsel işlevlerin yoksunlukla düzeldiği bilinmektedir (91) ve yoksunluğun çeşitli aşamalarında koku alma duyusunun test edilmesi, alkol tüketimi durduğunda bu eksikliğin nasıl geliştiğini belirleyecektir. Son olarak, koku alma bozukluklarının alkol bağımlılığı tarafından kışkırtıldığı varsayılır, ancak bu nedensel bağlantı test edilmelidir. Şizofreni riski altındaki popülasyonlarda yapılan araştırmalar, koku alma eksikliğinin patolojiden önce geldiğini göstermiştir (195). Buna göre, alkol bağımlılığı riski altındaki popülasyonlarda koku alma duyusunun araştırılması, koku alma bozukluklarının çoğunlukla alkol bağımlılığından önce mi yoksa sonra mı olduğunu belirleyecektir.

6. KAYNAKÇA

1 Gravetter FJ, Wallnau LB. Statistics for the behavioral sciences: Cengage Learning; 2016.

2. World Health Organization Management of Substance Abuse Unit. Global status report on alcohol and health: World Health Organization; 2014.

3. Stavro K., Pelletier J., Potvin S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict. Biol.* 18 203–21310.1111/j.1369-1600.2011.00418.x

4. Hill DP, Jafek BW (1989) Intial otolaryngologic assesment of patients with taste andsmell disorders. ENT Journal 68: 362-369.

5.Maurage P, Rombaux P, de Timary P. Olfaction in alcohol-dependence: a neglected yet promising research field. *Front. Psychol.* 2013;**4**:1007.

6. Li W., Lopez L., Osher J., Howard J. D., Parrish T. B., Gottfried J. A. (2010). Right orbitofrontal cortex mediates conscious olfactory perception. *Psychol. Sci.* 21 1454–146310.1177/0956797610382121

7. Eibenstein A, Fioretti AB, Simaskou MN, Sucapane P, Mearelli S, Mina C, et al. Olfactory screening test in mild cognitive impairment. Neurol Sci. 2005;26(3):156–60 Epub 2005/08/09.

8. Ottaviano G, Frasson G, Nardello E, Martini A. Olfaction deterioration in cognitive disorders in the elderly. Aging Clin Exp Res. 2016;28(1):37–45 Epub 2015/05/25.

9. Velayudhan L., Pritchard M., Powell J. F., Proitsi P., Lovestone S. (2013). Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 25 1157–116610.1017/S1041610213000446

10. Doty, R. L.; Reyes, P. F.; Gregor, T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. Brain Res. Bull. 18:597--600; 1987.

11. Doty, R. L.; Deems, D. A.; Stellar, A. Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. Neurology 38:1237-1244; 1988.

12. Doty, R. L,; Shaman, P.; Dann, M. S. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiol. Behav. 32:489- 502; 1984.

13. Warner, M. D.; Peabody, C. A.; Berger, P. A. Olfactory deficits and Down's syndrome. Biol. Psychiatry 23:833-836; 1988.

14. Kopala, L.; Clark, C.; Hurwitz. T. A. Sex differences in olfactory functioning schizophrenia. Am. J. Psychiatry 146:1320-1322; 1989.

15. Zucco GM, Bollini F. Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. Psychiatry Res. 2011 Dec 30;190(2-3):217-20. doi: 10.1016/j.psychres.2011.08.025. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21940053.

16. Segalàs C., Labad J., Alonso P., Real E., Subirà M., Bueno B., et al. (2011). Olfactory identification and discrimination in obsessive-compulsive disorder. *Depress. Anxiety* 28 932–94010.1002/da.20836

17.Öncü F, Ögel K, Çakmak D. Alkol Kültürü -1: Tarıhsel Süreç Ve Meyhane Kültürü. = Alcohol and Culture -1: Historical Process and Meyhane Culture. Bağimlik Dergisi. 2001; 2001; 2(3):133-138

18.Yalçın O, Çiftçi Demirci A. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. In 2016; 470–526

19.Çapraz N.Alkol bağımlılarında ve kardeşlerinde beyaz cevherin ve gri madde hacminin incelenmesi. Uzmanlık tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Kâtip Çelebi Üniv. 2016

20.Kalyoncu A, Mırsal H. Alkol kullanım bozuklukları. Psikiyatri Dünyası.2000; 4(1):22–30.

21.Yapıcı A. Alkol Bağımlılığında Depresyon Ve Anksiyetenin Yetiyitimi Ve Yaşam Kalitesine Etkisi, Uzmanlık tezi. T.C. Gazi Üniv. 2015

22. Nicholls, J. (2013). *The politics of alcohol*. Manchester, England: Manchester University Press.

23.World Health Organization, *Global Status Report on Alcohol and Health 2018* (2018); **www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/**.

24.Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 18-5068, NSDUH Series H-53) (2018); **www.samhsa.gov/data/**.

25.J. J. Sacks, K. R. Gonzales, E. E. Bouchery, L. E. Tomedi, R. D. Brewer, 2010 national and state costs of excessive alcohol consumption. Am. J. Prev. Med. **49**, e73–e79 (2015).

26. “Pure alcohol consumption, litres per capita, age 15+”. World Health Organization, https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_426-3050-pure-alcohol-consumption-litres-per-capita-age-15plus/visualizations/#id=19443.

27. Yeşilay. (2018a). Uyuşturucu maddelerden korunmak için. Retrieved from http://www.yesilay.org.tr/documents/file/yesilay/kitap/tbm/madde-bagimliligi.pdf

28.D. J. Nutt, L. A. King, L. D. Phillips; Independent Scientific Committee on Drugs, Drug harms in the UK: A multicriteria decision analysis. Lancet **376**, 1558–1565 (2010).

29. Edenberg, H.J. The genetics of alcohol metabolism: Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Research & Health* 30(1):5–13, 2007.

30. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *Alcohol Alert: Alcohol Metabolism*. No. 35, PH 371. Bethesda, MD: the Institute, 1997 http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa35.htm.

31. Vonlaufen, A.; Wilson, J.S.; Pirola, R.C.; and Apte, M.V. Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. *Alcohol Research & Health* 30(1):48–54, 2007.

32. Zakhari, S. Overview: How is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Research & Health* 29(4):245–254, 2006.

33. Seitz, H.K., and Becker, P. Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Research & Health* 30(1):38–47, 2007.

34. Deitrich, R., Zimatkin, S., and Pronko S. Oxidation of ethanol in the brain and its consequences. *Alcohol Research & Health* 29(4):266–273, 2006.

35. Quertemont, E., and Didone, V. Role of acetaldehyde in mediating the pharmacological and behavioral effects of alcohol. *Alcohol Research & Health* 29(4):258–265, 2006.

36. Aragon, C.M.; Rogan, F.; and Amit, Z. Ethanol metabolism in rat brain homogenates by a catalase–H2O2 system. *Biochemical Pharmacology* 44:93–98, 1992.

37. Gill, K.; Menez, J.F.; Lucas, D.; and Deitrich, R.A. Enzymatic production of acetaldehyde from ethanol in rat brain tissue. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 16:910–915, 1992.

38. Warner, M., and Gustafsson, J.A. Effect of ethanol on cytochrome P450 in the rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91:1019–1023, 1994.

39. Hurley, T.D.; Edenberg, H.J.; Li, T.-K. The Pharmacogenomics of alcoholism. In: *Pharmacogenomics: The Search for Individualized Therapies.* Weinheim, Germany: Wiley–VCH, 2002, pp. 417–441.

40. Oota, H.; Pakstis, A.J.; and Bonne-Tamir, B. The evolution and population genetics of the ALDH2 locus: Random genetic drift, selection, and low levels of recombination. *Annals of Human Genetics* 68(Pt. 2):93–109, 2004.

41. Bosron, W.F., and Li, T.-K. Catalytic properties of human liver alcohol dehydrogenase isoenzymes. *Enzyme* 37:19–28, 1987.

42. Ehlers, C.L.; Gilder, D.A.; Harris L.; and Carr L. Association of the *ADH2*3* allele with a negative family history of alcoholism in African American young adults. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 25:1773–1777, 2001.

43. Crabb, D.W. Ethanol oxidizing enzymes: Roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease. *Progress in Liver Disease* 13:151–172, 1995.

44. Spence, J.P.; Liang, T.; Eriksson, C.J.; et al. Evaluation of aldehyde dehydrogenase 1 promoter polymorphisms identified in human populations. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 27:1389–1394, 2003.

45. Higuchi, S.; Matsushita, S.; Imazeki, H.; et al. Aldehyde dehydrogenase genotypes in Japanese alcoholics. *Lancet* 343:741–742, 1994.

46. Bennion, L.J., and Li, T.-K. Alcohol metabolism in American Indians and whites: Lack of racial differences in metabolic rate and liver alcohol dehydrogenase. *New England Journal of Medicine* 294:9–13, 1976.

47. Addison WR, Kurtz DT. Nucleotide sequences required for the regulation of a rat alpha 2u-globulin gene by glucocorticoids. Molecular and cellular biology. 1986;6(7):2334-46.

48. Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R. Neuropharmacology of alcohol addiction. Br J Pharmacol. 2008;154(2):299-315.

49. Hashimoto E, Riederer PF, Hesselbrock VM, Hesselbrock MN, Mann K, Ukai W, et al. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: biological markers for alcoholism. The World Journal of Biological Psychiatry. 2013;14(8):549-64.

50. Kaplan BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Tijdschrift voor Psychiatrie. 2016;58(1):78-9.

51. Fiellin DA, Reid MC, O'connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. Archives of internal medicine. 2000;160(13):1977-89.

52. Nixon K, Crews FT. Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry.* 2002;83(5):1087–1093.

53. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neurocircuitry in alcoholism: A substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology.* 2005;180(4):583–594.

54. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: Implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology.* 1999;146(4):373–390.

55. Wrase J, Makris N, Braus DF, et al. Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. *American Journal of Psychiatry.* 2008;165(9):1179–1184.

56. Shivani R, Goldsmith RJ, Anthenelli RM. Alcoholism and psychiatric disorders: Diagnostic challenges. Alcohol Research and Health. 2002;26(2):90-8.

57. Çetin M, Ceylan M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Üçüncü baskı, İstanbul: Yerküre. 2005:83-124.

58. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; DSM-III. Washington DC. 1980.

59. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders (DSM-III-R): American Psychiatric Association; 1987.

60. Bozukluk OK. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV TR). Köroğlu E (ed). 2007:660-71.

61. Hayward G, Goodwin GM, Cowen PJ, Harmer CJ. Low-dose tryptophan depletion in recovered depressed patients induces changes in cognitive processing without depressive symptoms. Biol Psychiatry. 2005;57(5):517-24.

62. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. BeÇinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri BaÇvuru Elkitabı, Hekimler Yayın Birliği; 2013.

63. Çuhadaroğlu F, Kaplan İ, Özgen G, Öztürk M, Rezaki M. Dünya Sağlık Örgütü ICD-10 Ruhsal ve davranışsal bozukluklar sınıflandırması. Uluğ B (Çev Ed) Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını Ankara. 1993:184-87.

64. Croy, I., Hummel, T. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol* **264,** 631–638 (2017).

65.Firestein S (2001) How the olfactory system makes sense of scents. Nature 413(6852):211–218

66.Lapid H, Shushan S et al (2011) Neural activity at the human olfactory epithelium reflects olfactory perception. Nat Neurosci 14:1455–1461

67.Stevenson RJ (2010) An initial evaluation of the functions of human olfaction. Chem Senses 35(1):3–20

68.Gottfried JA (2006) Smell: central nervous processing. Adv Otorhinolaryngol 63:44–69

69. Wilson DA, Chapuis J et al (2015) Cortical olfactory anatomy and physiology. In: Doty RL (ed) Handbook of olfactioon and gustation, 3rd edn. Wiley, Hoboken, pp 209–223

70. Rolls ET, Kringelbach ML, De Araujo IET. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. Eur J Neuroscience 2003;18:695—703.

71. Anderson AK, Christoff K, Stappen I, et al. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. Nat Neuroscience 2003;6:196—202.

72. Zald DH, Pardo JV. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. Proc Natl Acad ScUSA 1997;94:4119—24.

73. Zald DH, Mattson DL, Pardo JV. Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. Proc Natl Acad ScUSA 2002;99:2450—4.

74.Keller A (2011) Attention and olfactory consciousness. Front Psychol 2:380

75. LeDoux J (2012) Rethinking the emotional brain. Neuron 73(4):653–676.

76. Winston JS, Gottfried JA, Kilner JM, Dolan RJ (2005) Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. J Neurosci 28:8903–8907

77.Lascano AM, Hummel T et al (2010) Spatio–temporal dynamics of olfactory processing in the human brain: an event-related source imaging study. Neuroscience 167:700–708

78. Soudry Y., Lemogne C., Malinvaud D., Consoli S. M., Bonfils P. (2011). Olfactory system and emotion: common substrates. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head NeckDis.* 128 18–2310.1016/j.anorl.2010.09.007

79. Rolls E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain. Cogn.* 55 11–2910.1016/S0278-2626(03)00277-X

80. Serratrice G, Azulay JP, Serratrice J. Olfaction et gustation. In: EMC Neurologie. Paris: Elsevier; 2006, 17-003-M-10.

81. Habely LB. Comparative aspects of olfactory cortex. In: Jones EG, Peters A, editors. Cerebral cortex. Comparative structure and evolution of cerebral cortex. New York: Plenum Press; 1990.

82. Rolls E. T. (2008). Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. *Acta Physiol. Hung.* 95 131-16410.1556/APhysiol.95.2008.2.1

83. Schubert C. R., Carmichael L. L., Murphy C., Klein B. E., Klein R., Cruickshanks K. J. (2008). Olfaction and the 5-year incidence of cognitive impairment in an epidemiological study of older adults. *J. Am. Geriatrics Soc.* 56 1517–152110.1111/j.1532-5415.2008.01826.x

84. Sohrabi H. R., Bates K. A., Weinborn M. G., Johnston A. N. B., Bahramian A., Taddei K., et al. (2012). Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Transl. Psychiatry* 2:e11810.1038/tp.2012.43

85. Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D, Schellinger D. Functional MRI of human olfaction. J Comp Ass Tomogr 1997;21:849—56.

86. Rolls ET, Grabenhorst F, Parris BA. Neural systems underlying decisions about affective odors. J Cogn Neurosci 2010;22:1069—82.

87. King BM. Amygdaloid lesion-induced obesity: relation to sexual behavior, olfaction, and the ventromedial hypothalamus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006;291:R1201—14

88.Beatty WW, Tivis R, Stott HD, Nixon SJ, Parsons OA (2000) Neuropsychological deficits in sober alcoholics: influences of chronicity and recent alcohol consumption. Alcohol Clin Exp Res 24:149–154.*

89. Muuronen A, Bergman H, Hindmarsh T, Telakivi T (1989) Influence of improved drinking habits on brain atrophy and cognitive performance in alcoholic patients: a 5-year follow-up study. Alcohol Clin Exp Res 13:137– 141.

90.Noël X, Bechara A, Dan B, Hanak C, Verbanck P (2007b) Response inhibition deficit is involved in poor decision making under risk in nonamnesic individuals with alcoholism. Neuropsychology 21:77786.*

91. Pitel AL, Rivier J, Beaunieux H, Vabret F, Desgranges B, Eustache F (2009) Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. Alcohol Clin Exp Res 33:490–498.*

92.Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, Grant I, Schuckit M, Cermak LS (1991) Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. Alcohol Clin Exp Res 15:418-427.

93. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H (1997) The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. Neuroscience 79:983–998.

94. Makris N, Oscar-Berman M, Kim S, Hodge SM, Kennedy DN, Caviness VS, Phil D, Marinkovic K, Breiter HC, Gasic GP, Harris GJ (2008) Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. Biol Psychiatry 64(3):192–202.

95.Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO (1997) Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 21:521–529.

96. Bragulat V., Dzemidzic M., Talavage T., Davidson D., O'Connor S. J., Kareken D. A. (2008). Alcohol sensitizes cerebral responses to the odors of alcoholic drinks: an fMRI study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 32 1124–113410.1111/j.1530-0277.2008.00693.x

97. Bienkowski P., Rogowski A., Korkosz A., Mierzejewski P., Radwanska K., Kaczmarek L., et al. (2004). Time-dependent changes in alcohol-seeking behaviour during abstinence. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 14 355–36010.1016/j.euroneuro.2003.10.005

98. Pautassi R. M., Nishnikov M. E., Spear N. E. (2009). Assessing appetitive, aversive, and negative ethanol-mediated reinforcement through an immature rat model. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33 953–97410.1016/j.neubiorev.2009.03.008

99. Cooney NL, Baker LH, Pomerleau OF, Josephy B: Salivation to drinking cues in alcohol abusers: toward the validation of a physiological measure of craving. Addict Behav 1984; 9:91–94

100. Cooney NL, Gillespie RA, Baker LH, Kaplan RF: Cognitive changes after alcohol cue exposure. J Consult Clin Psychol 1987; 55:150–155

101. Little H. J., Stephens D. N., Ripley T. L., Borlikova G., Duka T., Schubert M., et al. (2005). Alcohol withdrawal and conditioning. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 29 453–46410.1097/01.ALC.0000156737.56425.E3

102. Kareken D. A., Claus E. D., Sabri M., Dzemidzic M., Kosobud A. E. K., Radnovich A. J., et al. (2004). Alcohol-related olfactory cues activate the nucleus accumbens and the ventrotemental area in high-risk drinkers: preliminary findings. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 28 550–55710.1097/01.ALC.0000122764.60626.AF

103. Potter H., Butters N. (1979). Continuities in the olfactory deficits of chronic alcoholics and alcoholics with the Korsakoff syndrome.

104. DiTraglia G. M., Press D. S., Butters N., Jernigan T. L., Cermak L. S., Velin R. A., et al. (1991). Assessment of olfactory deficits in detoxified alcoholics. *Alcohol* 8 109–

11510.1016/0741-8329(91)91318-V

105. Jones B. P., Moskowitz H. R., Butters N. (1975). Olfactory discrimination in alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 13 173–17910.1016/0028-3932(75)90026-3

106. Mair R. G., Doty R. L., Kelly K. M., Wilson C. S., Langlais P. J., McEntee W. J., et al. (1986). Multimodal sensory discrimination deficits in Korsakoff's psychosis.

107. Kesslak J. P., Proffit B. F., Criswell P. (1991). Olfactory function in chronic alcoholics. *Percept. Mot. Skills* 73 551–55410.2466/pms.1991.73.2.551

108. Meyer, M.; Allison, A. C. Experimental investigation of the connexions of the olfactory tract in the monkey. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 12:274-286; 1949.

109. The Smell Identification Test Administration Manual. Haddonfield, NJ: Sensonics, Inc.; 1983.

110.Mair. R...G.; Doty, R. L.; Kelly, K. M.; Wilson, C. S.; Langlais, P. J.; McEntee, W. J.; Vollmecke, T. A. Multimodal sensory discrimination deficits in Korsakoff's psychosis.

111. Tanabe, T.; lino, M.; Takagi, S. F. Discrimination of odors in olfactory bulb, pyriform-amygdaloid areas, and orbitofrontal cortex of the monkey. J. Neurophysiol. 38:1284-1296; 1975.

112. Fabian, M.; Parsons, O. A. Differential improvements of cognitive functioning in recovering alcoholic women. J. Abnorm. Psychol. 92: 81-95; 1983.

113. Schuckit, M. A.; Irwin, M.; Howard, T.; Smith, T. A structured diagnostic interview for identification of primary alcoholism: A preliminary evaluation. J. Stud. Alcohol 49:93-99; 1988.

114. Tanabe, T.; Yarita, H.; Ooshima, Y.; Takagi, S. F. An olfactory projection area in orbitofrontal cortex of the monkey. J. Neurophysiol. 38:1269-1283; 1975.

115. Shear P. K., Butters N., Jernigan T. L., DiTraglia G. M., Irwin M. (1992). Olfactory loss in alcoholics: correlations with cortical and subcortical MRI indices. *Alcohol* 9 247–25510.1016/0741-8329(92)90061-E

116. Rupp C. I., Kurz M., Kemmler G., Mair D., Hausmann A., Hinterhuber H., et al. (2003). Reduced olfactory sensitivity, discrimination, and identification in patients with alcohol dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 27 432–43910.1097/01.ALC.0000057945.57330.2C

117.Maurage P., Callot C., Philippot P., Rombaux P, de Timary P. (2011b). Chemosensory event-related potentials in alcoholism: a specific impairment for olfactory function. *Biol. Psychol.* 88 28–3610.1016/j.biopsycho.2011.06.004

118.Koenigs M, Grafman J (2009) The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Behav Brain Res 201(1):239–243

119.Ongur D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. Cereb Cortex 10:206–219

120.Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 13:281–285

121.Nestler EJ, Barrot M et al (2002) Neurobiology of depression. Neuron 34(1):13–25

122.Soares JC, Mann JJ (1997) The functional neuroanatomy of mood disorders. J Psychiatr Res 31:393–432

123. Demms DA, Doty RL, Settle G, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:519—28

124. Faulcon P, Portier F, Biacabe B, Bonfils P. Anosmie secondaire à une rhinite aigue : sémiologie et évolution à propos d'une série de 118 patients. Ann Otoryngol Chir Cervicofac 1999;116:351—7.

125.Masini CV, Holmes PV et al (2004) Dopamine overflow is increased in olfactory bulbectomized rats: an in vivo microdialysis study. Physiol Behav 81(1):111–119

126.Song C, Leonard BE (2005) The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. Neurosci Biobehav Rev 29(4–5):627–647

127. Kelly JP, Wrynn AS et al (1997) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. Pharmacol Ther 74:299–316

128. Strauss G. P., Allen D. N., Ross S. A., Duke L. A., Schwartz J. (2010). Olfactory hedonic judgment in patients with deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 36 860–86810.1093/schbul/sbn178

129. Wiggins L. D., Robins D. L., Bakeman R., Adamson L. B. (2009). Brief report: sensory abnormalities as distinguishing symptoms of autism spectrum disorders in young children. *J.*

Autism Dev. Disord. 39 1087–109110.1007/s10803-009-0711-x

130. Roessner V., Bleich S., Banaschewski T., Rothenberger A. (2005). Olfactory deficits in anorexia nervosa. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255 6–910.1007/s00406-004-0525-y

131. Clepce M., Gossler A., Reich K., Kornhuber J., Thuerauf N. (2010). The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates – a pilot study in major depression. *Neurosci. Lett.* 47 139–14310.1016/j.neulet.2010.01.027

132. Luzzi S., Snowden J. S., Neary D., Coccia M., Provinciali L, Lambon Ralph M. A. (2007). Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration.

133. Kranick S. M., Duda J. E. (2008). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals* 16 35–4010.1159/000109757

134. Brewer WJ, Wood SJ, Pantelis C, Berger GE, Copolov DL, McGorry PD. Olfactory sensitivity through the course of psychosis: Relationships to olfactory identification, symptomatology and the schizophrenia odour. Psychiatry Res. 2007 Jan 15;149(1-3):97-104.

135. Doop ML, Park S. On knowing and judging smells: identification and hedonic judgment of odors in schizophrenia. Schizophr Res. 2006 Jan 31;81(2-3):317-9.

136. Duff K, McCaffrey RJ, Solomon GS. The pocket smell test: successfully discriminating probable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;**14**(2):197–201

137. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2012;**8**(6):329–339.

138. Pardini M, Huey ED, Cavanagh AL, Grafman J. Olfactory function in corticobasal syndrome and frontotemporal dementia. *Arch Neurol.* 2009;**66**(1):92–96.

139. Attems J, Jellinger KA. Olfactory tau pathology in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Clin Neuropathol.* 2006;**25**(6):265–271.

140. Sun GH, Raji CA, Maceachern MP, Burke JF. Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: a systematic review. *Laryngoscope.* 2012;**122**(7):1455–1462.

141. Atanasova B., Graux J., El Hage W., Hommet C., Camus V., Belzung C.

(2008). Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32 1315–132510.1016/j.neubiorev.2008.05.003

142. Segalàs C., Labad J., Alonso P., Real E., Subirà M., Bueno B., et al. (2011). Olfactory identification and discrimination in obsessive-compulsive disorder. *Depress. Anxiety* 28 932–94010.1002/da.20836

143. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Dalton DS, Klein BE, Klein R, Nondahl DM: Prevalence of sleep problems and quality of life in an older population. Sleep 2002;25:889–893.

144. Floyd JA, Medler SM, Ager JW, Janisse JJ: Age-related changes in initiation and maintenance of sleep: a meta-analysis. Res Nurs Health 2000;23:106–117

145. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV: Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep 2004:27;255–273.

146. Kurina LM, McClintock MK, Chen JH, Waite LJ, Thisted RA, Lauderdale DS: Sleep duration and all-cause mortality: a critical review of measurement and associations. Ann Epidemiol 2013;23:361–370.

147. Rod NH, Vahtera J, Westerlund H, Kivimaki M, Zins M, Goldberg M, Lange T: Sleep disturbances and cause-specific mortality: results from the GAZEL cohort study. Am J Epidemiol 2011;173:300–309.

148. An C, Yu L, Wang L, Jin G, Song M, Zhu Q, Jia H, Liu K, Wang M, Wang X: Association between sleep characteristics and mild cognitive impairment in elderly people. Neurophysiology 2014;46:88–94.

149.Prehn-Kristensen A, Lotzkat K, Bauhofer E, Wiesner CD, Baving L: Sleep supports memory of odors in adults but not in children. PLoS One 2015;10:1–14.

150 Killgore WD, McBride SA: Odor identification accuracy declines following 24 h of sleep deprivation. J Sleep Res 2006;15:111–116.

151 Thomas ML, Sing HC, Belenky G, Holcomb HH, Mayberg HS, Dannals RF, Wagner HN, Thorne DR, Popp KA, Rowland LM, Welsh AB, Balwinski SM, Redmond DP: Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness II: effects of 48 and 72 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. Thalamus Relat Syst 2003;2:199–

229.

152. K. M. Anderson, M. Sharpe, A. Rattray, and D. S. Irvine, “Distress and concerns in couples referred to a specialist infertility clinic,” *J. Psychosom. Res.*, vol. 54, no. 4, pp. 353–355, 2003.

153. Selzer ML. The Michigan Alcoholism Screening Test: The quest for a new diagnostic instrument. Am J Psychiatry 1971; 127: 1653–1658.

154. Selzer ML, Vinokur A and Van Rooijen L. A self administered Short Michigan Alcoholism Screening Test (SMAST). J Stud Alcohol 1975;36: 117–126.

155. Ross HE, Gavin DR and Skinner H. Diagnostic validity of the MAST and the Alcohol Dependence Scale in the assessment of DSM-III alcohol disorders. J Stud Alcohol 1990; 51: 506–513.

156. Anton RF, Moak DH, Latham PK. The Obsessive compulsive drinking scale: A new method of assesing outcome in alcoholism treatment studies. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:225-231.

157. Evren C, Çelik S, Evren B, Aksoy R. Obsesif Kompulsif İçme Ölçeği’nin Türkçe şeklinin yatarak tedavi gören erkek alkol bağımlılarında geçerlilik ve güvenirlik çalışması. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2011;24:1-12.

158. Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. Alcoholism, clinical and experimental research. 1999;23(8):1289-1295.

159. C Evren BF, R Çetin, M Durkaya, E Dalbudak Penn Alkol Aşerme Ölçeği (PAAÖ) Türkçe şeklinin yatarak tedavi gören erkek alkol bağımlısı hastalarda geçerliği ve güvenirliği Bağımlılık Dergisi. 2008;9(128-134).

160. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. J Consult Clin Psychol. 1974;42(6):861-865.

161. Teğin B (1987) Depresyonda bilişsel süreçler: Beck modeline göre bir inceleme. Psikoloji Dergisi; 6(21):116-121.

162. Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. Turk Psikiyatri Dergisi. 1996;7:107-15.

163. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification

of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Sleep. 1991;14(4):331-8.

164. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. Montreal Cognitive Assessment, MOBİD: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 695-9.

165. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilissel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)"nin Hafif Bilissel Bozukluk ve Alzheimer Hastalığını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi. Turkish Journal of Geriatrics 2010; 13: 166-71.

166. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. Laryngoscope. 1988;98:83–88. doi: 10.1288/00005537-198801000-00017.

167. Bayram Veyseller, Berke Ozucer, Aysegul Batioglu Karaaltin, Yalcin Yildirim, Nazan Degirmenci, Fadlullah Aksoy, Orhan Ozturan Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Jan; 66(1): 31–34. Published online 2013 Feb 27. doi: 10.1007/s12070-013-0632-z

168. Rupp C. I., Fleischhacker W., Drexler A., Hausmann A., Hinterhuber H., Kurz M. (2006). Executive function and memory in relation to olfactory deficits in alcoholdependent patients. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 30 1355–136210.1111/j.1530-0277.2006.00162.x

169. Jernigan TL, Schafer K, Butters N, Cermak LS (1991) Magnetic resonance imaging of alcoholic Korsakoff patients. Neuropsychopharmacology 4:175–186

170. Sullivan EV, Lane B, Deshmukh A, Rosenbloom MJ, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A (1999) In vivo mammillary body volume deficits in amnesic and nonamnesic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 23: 1629–1636.

171.Sullivan EV, Marsh L (2003) Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. Neurology 61:1716–1719

172. Acker, W.; Ron, M.; Lishman, W.; Shaw, G. A multivariate analysis of psychological, clinical and CT scanning measures in detoxified chronic alcoholics. Br. J. Alcohol. 79:293-301; 1984.

173. Bergman, H. Brain dysfunction related to alcoholism: Some results from the KARTAD Project. In: Parsons, O. A.; Butters, N.; Nathan, P., eds. Neuropsychology of alcoholism: Implications for diagnosis and treatment. New York: Guilford Press; 1987:21---44.

174. Gebhardt, C.; Naeser, M.; Butters, N. Computerized measures of CT scans of alcoholics: Thalamic region related to memory. Alcohol 1:133-140; 1984.

175.Meyer, M.; Allison, A. C. Experimental investigation of the connexions of the olfactory tract in the monkey. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 12:274-286; 1949.

176. Powell, T. P. S.; Cowan, W. M.; Raisman, G. The central olfactory connexions. J. Anat. 99:791-813; 1965.

177. Tanabe, T.; Yarita, H.; Ooshima, Y.; Takagi, S. F. An olfactory projection area in orbitofrontal cortex of the monkey. J. Neurophysiol. 38:1269-1283; 1975.

178. Turner, B. H.; Gupta, K. C.; Mishkin, M. The locus and cytoarchitecture of the projection areas of the olfactory bulb in Macaca mulatta. J. Comp. Neurol. 177:381-396; 1978.

179. Jones-Gotman, M.; Zatorre, R. J. Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. Neuropsychologia 26:387--400; 1988.

180. Potter. H.; Butters. N. An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. Neuropsychologia 18:621-628; 1980.

181. Giancola PR, Tarter RE (1999) Executive cognitive functioning and risk for substance abuse. *Psychol Sci* **10**:203–205.

182. Justus AN, Finn PR, Steinmetz JE (2001) P300, Disinhibited Personality, and Early-Onset Alcohol Problems. *Alcohol: Clin Exp Res* **25**:1457–1466.

183. Finn PR, Mazas CA, Justus AN, Steinmetz J (2002) Early-onset alcoholism with conduct disorder: go/no go learning deficits, working memory capacity, and personality. *Alcohol: Clin Exp Res* **26**:186–206.

184. Finn PR, Hall J (2004) Cognitive ability and risk for alcoholism: short-term memory capacity and intelligence moderate personality risk for alcohol problems. *J Abnorm Psychol* **113**:569–581.

185. Sandrine Lombion-Pouthier, Pierre Vandel, Sylvie Nezelof, Emannuel Haffen, Jean-Louis Millot, Odor perception in patients with mood disorders, Journal of Affective Disorders, Volume 90, Issues 2–3, 2006, Pages 187-191,

186. Boriana Atanasova, Wissam El-Hage, Claire Chabanet, Philippe Gaillard, Catherine Belzung, Vincent Camus, Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients, Psychiatry Research, Volume 176, Issues 2–3, 2010, Pages 190-196, ISSN 0165-1781,

187. Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). *Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. Neuroscience, 169(1), 415–421.*

188. Foster JH, Marshall EJ, Peters TJ. Predictors of relapse to heavy drinking in alcohol dependent subjects following alcohol detoxification–The role of quality of life measures, ethnicity, social class, cigarettes and drug use. *Addict Biol.* 1998;3:333–43.

189. Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EAR, Zucker RA, Greden JF. Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *Am J Psych.* 2001;1568:399–404.

190. McSorley V, E, Pinto J, Schumm L, P, Wroblewski K, Kern D, McClintock M, Lauderdale D, S: Sleep and Olfaction among Older Adults. Neuroepidemiology 2017;48:147-154. doi: 10.1159/000479066

191. KILLGORE, W. D. S., & McBRIDE, S. A. (2006). Odor identification accuracy declines following 24 h of sleep deprivation. Journal of Sleep Research, 15(2), 111–116.

192. Ceballos NA. Tobacco use, alcohol dependence, and cognitive performance. The Journal of general psychology. 2006;133(4):375-88.

193. Lowinson JH. Substance abuse: A comprehensive textbook: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

194. Mersy DJ. Recognition of alcohol and substance abuse-Problem-Oriented Diagnosis. American family physician. 2003;67:1529-34

195. Turetsky B. I., Kohler C. G., Gur R. E., Moberg P. J. (2008). Olfactory physiological impairment in first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 102 220–22910.1016/j.schres.2008.03.013