

Alkol Bağımlılığında Ayıklık Döneminde Beyinde Yapısal ve Fonksiyonel Düzelmeler

Morphological and Functional Recovery of Brain Associated with Sobriety from Alcoholism

Sabri Burhanoğlu¹, Gökben Hızlı Sayar¹

ÖZET

Amaç: Alkolizm beyinde serebral hacim kaybının ve nöropsikolojik bozulmaların eşlik ettiği beyaz ve gri madde hasarına yol açar. Ancak alkol kesilmesi ve ayıklık (sobriety) döneminin ilk günlerinden itibaren serebral hacim kaybı, metabolik ve nöropsikolojik bozukluklar kısmen de olsa geri dönüşümlüdür.

Yöntem: Bu gözden geçirme yazısında alkol bağımlılığında ayıklık döneminde beyinde izlenen yapısal ve fonksiyonel düzeltmeler ele alınmış ve konuyla ilgili çalışmalar özetlenmiştir.

Bulgular: Nörojenizde artış, kolin düzeyinde yükselme, gri ve beyaz cevherde büyüme, beyin devrelerinde reorganizasyon, yeni nöronların oluşumu ve ventriküllerde küçülmenin yanı sıra nörojenizin artmasına paralel olarak yürütücü işlevlerde, bellek ve dikkatte düzelmeler, davranışsal kontrol ve duygudurumda iyileşme de izlenir. Araştırmalar ayıklık döneminde düzenli fiziksel egzersiz programı uygulanması ile nörojenizin hızlanabileceğini düşündürmektedir. Sosyal içicilik ya da yasal sınırlar içindeki düşük miktarlarda alkol kullanımının da nörojeniz üzerine olumsuz etkiler gösterdiğini bildiren çalışmalar, alkol bağımlılığı sonrasında beyin işlevleri zarar görmüş kişilerin ayıklık döneminde alkolden tamamen uzak durmalarının önemini göstermektedir.

Sonuç: Ayıklık döneminde izlenen nöronal düzelmenin mekanizmalarının anlaşılması ile beyin rejenerasyonuna ait bir model geliştirilebilecek ve gelecekte diğer nörodegeneratif hastalıkların tedavisinde yol gösterici olabilecektir.

Anahtar kelimeler: Alkol, ayıklık, nörojeniz, morfoloji

ABSTRACT

Objective: Alcoholism results in grey and white matter brain injury, which is accompanied by cerebral volume loss and neuropsychological impairments. Cerebral volume loss, metabolic and neuropsychological impairments associated with alcohol addiction may be in part reversible, even during early stages of sobriety.

Method: In this review we discuss the morphological and functional recovery of brain in sobriety after alcohol addiction. The studies about this subject are overviewed.

Results: Sobriety after alcohol addiction results in brain cell genesis, increased cholin levels, increased volume of gray and white matter, reorganisation of brain circuits and decrease in ventricular volume that could contribute to the return of executive functions, better memory, attention, behavioral control and mood. Previous studies suggested that regular physical exercise in sobriety period may lead to increase in rate of neurogenesis. Alcohol consumption in moderate amounts in legal limits or as social drinking also reported to have profound negative effects on neurogenesis. This result illustrates the importance of sobriety for the patients with damaged brain functions.

Conclusion: Further understanding the mechanisms of neuronal recovery in sobriety may serve as a valuable model of brain regeneration and, would become relevant for treatment of other neurodegenerative disorders.

Keywords: alcohol, morphology, neurogenesis, sobriety

¹Yrd. Doç. Dr., Üsküdar Üniversitesi

Address reprint requests to:
Yrd. Doç. Dr. Gökben Hızlı Sayar,
Altunizade Mh. Haluk Türksay
Sk. No:14 PK:34662 Üsküdar-
İstanbul - TURKEY

E-mail address:
gokben.hizlisayar@uskudar.
edu.tr

Phone:
+90 (216) 400 22 22

Date of submission:
January 14, 2014

Date of acceptance:
February 11, 2014

GİRİŞ

Alkol bağımlılığı bireyin beden ve ruh sağlığı, aile yaşamı, iş ve toplumsal uyumunu bozacak derecede sık ve fazla alkol alması, alkol alma isteğini durduramaması ve alkol alınmadığı dönemlerde yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması ile karakterize bir bozukluktur (1). Remisyon ve relapslarla seyreden bu bozukluğun sıklığı gerek batı toplumunda gerekse ülkemizde gittikçe artmaktadır (2). Alkol bağımlılığı, etanol kullanımı ile başlayan, progresif bir şekilde ilerleyen ve artan oranda mental bozukluklara ve nöropsikolojik yıkıma neden olan kronik bir süreçtir. Devamlı içmenin getirdiği aile, iş ve sosyal hayattaki bozulmalar, travma ve olumsuz sağlık koşulları, psikiyatrik rahatsızlığın insidansının artması gibi değişiklikler meydana gelmektedir (3).

Kronik alkol kullanımı ile nöropsikolojik fonksiyonlarda progresif değişiklikler izlenir. Bu ilerleyici yıkım gen ekspresyonu, nöronal yeniden modelleme ve nörotoksosite ile yakından ilişkilidir (4). Alkolizm tedavisinde hedef olan remisyonu ulaşmak santral sinir sistemindeki hasarın kısmen geri döndürülmesi ile ilişkilidir. Alkol bağımlılığında iyileşmeyi nöral yeniden yapılanma sağlamaktadır. İyileşme sürecinde bu hasarın geri dönmesi; beyin yapılarının tamir ve yeniden yapılanma kapasitesine bağlıdır (5). Ayık alkol bağımlılarında yapılan prospektif yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ve nöropsikolojik süreçlerle ilgili çalışmalar bu tamir modelini desteklemektedir. Alkol bağımlılığında gerek içme döneminde gerekse remisyonunda genetikte ve beyin özgül bölgelerinde kendine has nöropsikolojik ve nöroanatomi değişiklikleri olmaktadır (6). Bu yazının amacı alkol bırakma (ayıklık) döneminde beyindeki değişiklikleri gözden geçirmektir.

AYIKLIK DÖNEMİNDE NÖROPSİKOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Alkol bağımlılığında nöropsikolojik profil hafiften ağıra kadar değişen; yürütücü işlevlerde bozulma, görsel-uzaysal yeteneklerde ve postural stabilitede bozulma (7), deklaratif bellekte ve dil yeteneklerinde bozulma (8), primer motor ve algısal yeteneklerde bozulma (9) ile karakterizedir.

Ayıklıkla birlikte bazı fonksiyonlarda düzelme gözlenmiştir. Erkek hastalarda bir ay ayıklık sonrası nonverbal bellek, görsel uzamsal yetenekler, dikkat, yürüme ve dengede düzelmeler bildirilmiştir (10). Kadın hastalarda ise verbal ve nonverbal işleyen bellekteki düzelmenin kısa süreli ayıklıkta gerçekleştiği, ancak yürüme ve denge ile ilgili

bozulmanın yıllar sonra düzeldiği bildirilmiştir (11).

Ayıklık döneminde, bağımlılıkla bozulmuş olan beyin fonksiyonlarının düzelmesinin iki temel mekanizma ile gerçekleştiği düşünülebilir: 1) spesifik nöral dal veya sistemlerin nöral tamiri ve 2) beyin yapısal ağının yeniden yapılanması ve yeni fonksiyonel stratejiler kullanılması (12).

Birinci hipotezi destekleyen bulgular yakın tarihli çalışmalara kadar edinilememiştir. Ancak son dönem yapılan çalışmalarda bir yıllık ayıklıktan sonra korpus kolozumda myelin yeniden yapılanmasına bağlı onarılma gözlenmiştir (13). İkinci hipotezi destekleyen çalışmalar ise görece daha fazladır. Görsel-uzamsal işleyen bellek testlerinde alkol bağımlılarında kontrollere göre farklı nöral sistemlerin aktive olduğu gözlenmiştir. Kontrollerde dorsolateral prefrontal kortekste ve dorsal nöral akışta artma olurken alkol bağımlılarında ventral nöral akışta ve ventrolateral prefrontal kortekste aktivasyonda artma olmaktadır (14). Verbal işleyen bellek testinde alkol bağımlıları testi tamamlarken kontrollere oranla daha fazla frontal ve serebellar alanlara yayılma saptanmıştır (12). Araştırmalarda görsel ayırım testinde önceden öğrenilmiş bilgide ketlemede alkol bağımlılarının ventral striatum, lateral prefrontal korteks ve anterior singulat korteksi kullanırken, kontrol gruplarının entorhinal korteks ve orbitofrontal korteksi kullandıkları saptanmıştır (15). Alkol bağımlılarının bilişsel görevler esnasında, kontrol gruplarına göre daha farklı beyin bölgelerini kullanmaları, beyinde bir işlev için birbirinden farklı şebekelerin kullanılabildiğini, bir şebekede güçlük olduğunda bir başka şebekenin görevi devralabildiğini düşündürür. Bu durum alkol bağımlılığından sonraki ayıklık döneminde beyin yapısal ağının yeniden düzenlenmesinde geçerlidir.

AYIKLIK DÖNEMİNDE BEYİNDE YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

Alkolün beyin üzerindeki olumsuz etkileri genel olarak beyaz ve gri maddede hacim kaybı, ventriküllerde genişleme şeklindedir. Bu değişiklikler özellikle frontal loblar, medial temporal ve paryetal korteksler, subkortikal bölgeler (talampus, pons) ve serebellumda daha ön plandadır. Korpus kallozumda inceltme, ponsda hacim kaybı ve serebellar vermiste küçülme de bildirilmiştir (16).

Beyin yapısı ile ilgili kontrollü uzunlamasına nörogörüntüleme çalışmalarında kortikal gri madde hacminin bir aylık ayıklıkla beraber arttığı, uzun dönem ayıklıkta ise beyaz cevher hacminde artma ve ventrikül boyutlarında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (17). Bir başka çalışmada ise alkolden

arındıktan sonraki ilk birkaç gün içinde gri cevher hacminde düzelmeler izlendiği, ancak bu hacim artışının en fazla singulat girus, presantral ve orta frontal girus, serebellum ve insulada olduğu bildirilmiştir (18). Alkol bağımlılarında gözlenen beyaz cevher hacmindeki azalma, alkol ve psikostimulanlara eş zamanlı bağımlı olanlarda izlenmemiştir. Bu durum psikostimulanların koruyucu etkisi olmasından ziyade, alkol bağımlılığında izlenen atrofi ile psikostimulan bağımlılığında izlenen inflamasyonun toplam sonucu olarak beyin dokularında hacmin normal kalması olarak yorumlanmıştır (19).

Ayıklık döneminde beyin hacim kaybındaki düzelmeye ilgili ilk çalışmalar bu düzelmeyi beyin rehidrasyonuna bağlamış olsalar da (20), daha sonraki metabolik indikatörlerin ölçüldüğü, nörojenin saptandığı çalışmalar ayıklık döneminde beyindeki düzelmeyi vurgulamıştır (21). Benzer biçimde alkol kullanımı esnasında beyinde izlenen yapısal değişimle ve ayıklık döneminde bunların kısmen düzelmesi, alkolizmde sıklıkla izlenen beslenme bozukluklarına bağlanmaya çalışıldıysa da, alkolizm döneminde düzenli beslenenlerde de benzer bozulma izlenmiştir (22).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi ile beyinde N-asetil aspartat düzeyinin ölçümü nörodejeneratif hastalıklarda nöronal hasarı gösteren bir belirleyici olarak sıklıkla kullanılır (23). Alkol bağımlısı hastalarda frontal korteks ve serebellum da N-asetil aspartat ve kolin içeren bileşiğin spektroskopik değişiklikleri bildirilmiştir (24). Ancak alkol kullananlarda N-asetil aspartat düzeyinin düşmesi bulgusu ile ilgili bir tartışma, nikotin bağımlılığında N-asetil aspartat düzeyinin düşmesi ve alkol bağımlılarında nikotin kullanımı oranının oldukça yüksek olmasıdır. Durazzo ve ark. ayıklık döneminde N-asetil aspartat düzeylerinin tekrar yükselmesinin önündeki en büyük engellerden birisi olarak nikotin kullanımını göstermişlerdir (25).

Alkol kullananlarda beyindeki kolin değişiklikleri ile miyelinizasyonun bozulması arasında uyum mevcuttur. Bu değişikliklerin ayıklık döneminde kısmen de olsa geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir (26). Bu sonuç alkol kullanımı ve ayıklığının beyin plastisitesine etki ettiğini düşündürür.

ALKOLE BAĞLI NÖRODEJENERASYON VE AYIKLIK DÖNEMİNDE REJENERASYON

Kandaki yüksek alkol seviyesi alkole bağlı dejenerasyonun en önemli sebebidir. Yoğun içme modeline göre 4 gün boyunca intragastrik alkol uygulanan ve alkol kan düzeyleri 150-200 mg% düzeyinde tutulan ratlarda hızla nöronal hasar

oluşturmuştur (27). Olfaktor ve ön beyin corticolimbic asosiasyon alanları, entorhinal ve perirhinal cortex ve hippocampusta değişiklikler gözlenmiştir. Alkol nörotoksitesi henüz tam olarak aydınlatılamamakla beraber çalışmalar glutamat, oksidatif stress, nöroinflamatuvar medyatörlerin rol oynadığına işaret etmektedir (4). Alkole bağlı dejenerasyonun sebebi, alkol entoksikasyonu sonucu nöron kaybı gelişmesidir. Nöron ölümünün nedeni ise oksidatif stresin artması, proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif enzimlerin hücreleri harap etmesidir. Kortikolimbik alanlar oksidatif hasara en açık olan beyin bölgeleridir. Ayıklık döneminde farklı beyin bölgelerinde yeni mikrogliya oluşumu izlenir (22).

Alkol nörotoksikasyonunun diğer bir bileşeni de hipokampusta izlenen nörojenin sürecinin inhibisyonudur (28). Hipokampus, öğrenme, bellek ve duygudurum da önemli bir beyin bölgesidir. Etanol bu bölgede nöroprogenitör hücrelerin yeni nöronlara farklılaşması ve olgunlaşmasını inhibe etmektedir. Alkol bağımlılığında gözlenen hipokampal disfonksiyon bu bulgularla uyumludur (29).

Ayıklık sırasında nöropsikolojik ve anatomik bozukluklarda kısmi düzelmeler gerçekleşmektedir. Hipokampusta dentat girusta nörojenin yetişkin yaşam boyunca devam etmektedir (30). Bu bilgi hipokampusun sürekli bir yenilenme sürecinde bulunduğuna işaret etmektedir. Hipokampal nörojenin duygudurum regülasyonu ve antidepresan etkinlik için de önem taşır (31). Yoğun alkole maruz bırakılan ratlarda dentat girusta progenitör hücre farklılaşmasının %50 azaldığı, son alkol dozundan 1 hafta - 1 ay sonra progenitör hücrelerin artmaya başladığı gözlenmiştir (32).

ERGENLER VE GENÇLERDE NÖRODEJENERASYON

Ergenlik çağında içmeye başlayan kişilerin daha geç başlamış kişilere göre hayat boyu alkol bağımlılığı geliştirme riski oldukça yüksektir (33). Yoğun alkol kullanımı olan gençlerde dikkat ve bellek kusurları (34), çalışan bellek güçlükleri (35), psikomotor sorunlar (36) izlenmiştir. Nörogörüntüleme çalışmalarında ise yoğun alkol kullanımı olan gençlerde beyin sapı ve limbik bölgeleri prefrontal kortekse bağlayan alanlarda beyaz madde kalitesinde bozulmalar izlenmiştir (37). Hanson ve ark. 10 yıllık takip çalışmasında ayıklık dönemi uzadıkça yürütücü işlevlerde düzelmelerin arttığını bildirmişlerdir (38). Yakın tarihli bir başka çalışmada ise gençlerde ayıklık döneminde uzama ile bilateral serebellar hacim artışı paralel bulunmuştur (39).

Ergenlik, hippocampus, prefrontal cortex ve limbik sistem gibi pek çok önemli beyin bölgesinin

nöromaturasyonunun gerçekleştiği bir dönemdir. Ergen beyinde nörotransmisyon ve plastisitenin daha hızlı olması, beyni etanol etkilerine daha açık hale getirmektedir (40). Ergen fareler, hipokampal nörojenin alkole bağlı inhibisyonuna erişkin farelere göre iki kat fazla açıktır (41). Bu durumun sebebi olarak iki mekanizma öne sürülmüştür: Alkolün nöral kök hücre proliferasyonunu engellemesi ve alkolün yeni hücrelerin canlılığını etkilemesi (42). Ergenlerde yapılan çalışmalarda yoğun alkol kullanımı ile hipokampusta nöral öncü hücrelerde nöronal gelişim ve canlılığın azaldığı, alkol kesilme belirtileri yaşandığı dönemde de BDNF düzeyinin düştüğü, adolesanda depresif belirtilerin geliştiği bildirilmiştir. Alkol bırakma döneminde bir BDNF reseptörü olan tirozin kinaz B'nin agonistlerinin kullanımı ile nörojenin düzeldiği, anhedonia ve çökkünlük gibi belirtilerin sonlandığı saptanmıştır (43).

Bir başka önemli konu da alkol bıraktıktan sonra yaşamına "kontrollü içici" ya da "sosyal içici" olarak devam edenlerde ya da alkol bağımlılığı / kötüye kullanımı olmadan az miktarda alkol tüketenlerde dentat girustaki nörojen değişimleridir. Bir araştırmada ratlerin kafeslerinde iki gün boyunca alkol ile karıştırılmış su bulundurulmuş, serbest biçimde içmeleri sağlanmıştır. Hipokampustaki hücre proliferasyonu 5-bromo-2-deoksüridin ile işaretlenmiştir. İki günün sonunda ratlerde kan alkol konsantrasyonu ölçümü, motor beceri ve asosiyatif öğrenme testleri ve hipokampal hücre proliferasyonu ölçümü yapılmıştır. Ratlerde kan alkol düzeyi %0.08 bulunmuştur, bu düzey birçok ülkede trafikte izin verilen alkol sınırının altındadır. Ratlerde bu alkol düzeyi motor beceri ve öğrenme testlerinde herhangi bir bozulmaya yol açmazken dentat girusta nörojen ile yeni oluşan hücrelerin sayısında %40 azalma izlenmiştir (44). Bu araştırma kısa süreli ve düşük miktarlardaki alkol tüketiminin de hipokampal nörojenin bozabileceğini düşündürmektedir. Ayıklıkta ise nörojenindeki artış, bağımlılığın verdiği fonksiyonel ve morfolojik beyin hasarının kısmen de olsa geri dönüşümlü olmasına imkân tanır.

Ayıklık döneminde nörojenin desteklemek

Bu çalışmaların ortak sonucu alkol kullanımının nörokognitif bozulmaya yol açtığı ve nörojenin bozduğudur. Ayıklık döneminin ilk günlerinden itibaren beyin fonksiyonel ve morfolojik düzelme izlenmektedir. Ancak tedavi sürecinde bu doğal iyileşmeyi hızlandırmak için işe yarayabilecek tedavi önerileri neler olabilir? Kardiyorespiratuar egzersiz çalışmalarının beyin sağlığı ve nöronal plastisite üzerine olumlu etkilerini bildiren çalışmalar da dikkat

çekicidir (45). Bu çalışmalarda egzersiz ile periferik BDNF'de artış izlendiği, bunun artmış nörojen ile ilişkilendirilebileceği vurgulanmıştır (46). Hayvan çalışmalarında da fiziksel aktivitenin artması ile inflamatuvar cevabın ve oksidatif stresin azaldığı (47), prefrontal kortekside kapsayan bazı beyin alanlarında katekolaminergic aktivitenin arttığı bildirilmiştir (48). Gençlerde fiziksel egzersizin akut etkilerini inceleyen araştırmalarda yürütücü işlevlerdeki düzelmenin yanı sıra serebral kan akımında artış (49), beyaz madde bütünlüğünde düzelme izlenmiştir (50). İnsanlarda alkole bağlı nörojen bozukluğunun tedavisinde egzersizin etkisini inceleyen araştırma bulunmamaktadır ancak postnatal 4-9. günler arasında alkole maruz bırakılan ratlerde nörojen bozukluğu gelişimi ve egzersiz ile hipokampal nörojenin tekrar arttığı gösterilmiştir (51).

SONUÇ

Alkol bağımlılığı ile birçok beyin alanında küçülme ve beyin işlevlerinde kayıp olmaktadır. Ancak alkol kesilmesi ve ayıklık döneminin ilk günlerinden itibaren beyin morfolojisinde ve işlevlerinde olumlu değişimler izlenmektedir. Nöroprogenitor ve trofik faktörlerde artış, kolin düzeyinde yükselme, gri ve beyaz cevherde büyüme, beyin devrelerinde reorganizasyon, yeni nöronların oluşumu ve ventriküllerde küçülmenin yanı sıra nörojenin artmasına paralel olarak yürütücü işlevlerde, bellek ve dikkatte düzelme, davranışsal kontrol ve duygudurumda iyileşme de izlenir.

KAYNAKLAR

- 1- Alhassoon OM, Sorg SF, Taylor MJ, et al. Callosal white matter microstructural recovery in abstinent alcoholics: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2012; 36 (Suppl.11): 1922-1931.
- 2- Anderson ML, Nokia MS, Govindaraju KP, Shors TJ. Moderate drinking? Alcohol consumption significantly decreases neurogenesis in the adult hippocampus. *Neuroscience* 2012; 224: 202-209.
- 3- Barinaga M. Neurobiology. A new clue to how alcohol damages brains. *Science* 2000; 287 (Suppl.5455): 947-948.
- 4- Bartsch AJ, Homola G, Biller A, et al. Manifestation of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain : A Journal of Neurology* 2007; 130 (Suppl.1): 36-47.
- 5- Briones TL, Woods J. Chronic binge-like alcohol consumption in adolescence causes

- depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis. *Neuroscience* 2013; 254: 324-334.
- 6- Chin VS, Van Skike CE, Matthews DB. Effects of ethanol on hippocampal function during adolescence: a look at the past and thoughts on the future. *Alcohol* 2010; 44 (Suppl.1): 3-14.
 - 7- Coelho FG, Gobbi S, Andreatto CA, et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2013; 56(Suppl.1): 10-15.
 - 8- Crews FT, Collins MA, Dlugos C, et al. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2004; 28 (Suppl.2): 350-364.
 - 9- Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol and alcoholism* 2009; 44 (Suppl.2): 115-127.
 - 10- Crews FT. Immune function genes, genetics, and the neurobiology of addiction. *Alcohol research: current reviews* 2012; 34 (Suppl.3): 355-361.
 - 11- Dalmış A, Koçuk N, Akvardar Y. Alkol bağımlılığında biyomedikal görüşler, genetik, görüntüleme, marker belirleme çalışmaları. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi* 2010; 3 (Suppl.3): 48-53.
 - 12- De Rosa E, Desmond JE, Anderson AK, Pfefferbaum A, Sullivan EV. The human basal forebrain integrates the old and the new. *Neuron* 2004; 41 (Suppl.5): 825-837.
 - 13- Demirakca T, Ende G, Kammerer N, et al. Effects of alcoholism and continued abstinence on brain volumes in both genders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2011; 35 (Suppl.9): 1678-1685.
 - 14- Desmond JE, Chen SH, DeRosa E, et al. Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *NeuroImage* 2003; 19 (Suppl.4): 1510-1520.
 - 15- Durazzo TC, Gazdzinski S, Banys P, Meyerhoff DJ. Cigarette smoking exacerbates chronic alcohol-induced brain damage: a preliminary metabolite imaging study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2004; 28 (Suppl.12): 1849-1860.
 - 16- Ende G, Walter S, Welzel H, et al. Alcohol consumption significantly influences the MR signal of frontal choline-containing compounds. *NeuroImage* 2006; 32 (Suppl.2): 740-746.
 - 17- Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochemical pharmacology* 2003; 65 (Suppl.9): 1441-1449.
 - 18- Fein G, Fein D. Subcortical volumes are reduced in short-term and long-term abstinent alcoholics but not those with a comorbid stimulant disorder. *NeuroImage Clinical* 2013; 3: 47-53.
 - 19- Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007; 39 (Suppl.4): 728-734.
 - 20- Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, et al. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; 74 (Suppl.3): 223-234.
 - 21- Hanson KL, Medina KL, Padula CB, et al. Impact of adolescent alcohol and drug use on neuropsychological functioning in young adulthood: 10-year outcomes. *Journal of Child & Adolescent Substance Abuse* 2011; 20 (Suppl.2): 135-154.
 - 22- Hartley DE, Elsabagh S, File SE. Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 2004; 78 (Suppl.3): 611-619.
 - 23- Helfer JL, Goodlett CR, Greenough WT, Klintsova AY. The effects of exercise on adolescent hippocampal neurogenesis in a rat model of binge alcohol exposure during the brain growth spurt. *Brain Research* 2009; 1294:1-11.
 - 24- Kalyoncu ÖA. Alkol Bağımlılığı ve Psikiyatrik Bozuklukların Komorbiditesi. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi* 2010; 3 (Suppl.3): 59-67.
 - 25- Laplagne DA, Kamienkowski JE, Esposito MS, et al. Similar GABAergic inputs in dentate granule cells born during embryonic and adult neurogenesis. *The European Journal of Neuroscience* 2007; 25 (Suppl.10): 2973-2981.
 - 26- Lingford-Hughes AR, Davies SJ, McIver S, Williams TM, Daglish MR, Nutt DJ. Addiction. *British medical bulletin* 2003; 65: 209-222.
 - 27- Lisdahl KM, Thayer R, Squeglia LM, et al. Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Research* 2013; 211 (Suppl.1): 17-23.
 - 28- Ma Q. Beneficial effects of moderate voluntary physical exercise and its biological mechanisms on brain health. *Neuroscience Bulletin* 2008; 24 (Suppl.4): 265-270.
 - 29- Malberg JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *Journal of Psychiatry &*

- Neuroscience 2004; 29 (Suppl.3): 196-205.
- 30- Marks BL, Madden DJ, Bucur B, et al. Role of aerobic fitness and aging on cerebral white matter integrity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1097: 171-174.
 - 31- McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, et al. Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2009; 33 (Suppl.7): 1278-1285.
 - 32- Miki T, Yokoyama T, Sumitani K, et al. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development. *Congenital Anomalies* 2008; 48 (Suppl.3): 110-117.
 - 33- Morris SA, Eaves DW, Smith AR, Nixon K. Alcohol inhibition of neurogenesis: a mechanism of hippocampal neurodegeneration in an adolescent alcohol abuse model. *Hippocampus* 2010; 20 (Suppl.5): 596-607.
 - 34- Nixon K, Crews FT. Temporally specific burst in cell proliferation increases hippocampal neurogenesis in protracted abstinence from alcohol. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2004; 24 (Suppl.43): 9714-9722.
 - 35- Nixon K, Morris SA, Liput DJ, Kelso ML. Roles of neural stem cells and adult neurogenesis in adolescent alcohol use disorders. *Alcohol* 2010; 44 (Suppl.1): 39-56.
 - 36- Obernier JA, Bouldin TW, Crews FT. Binge ethanol exposure in adult rats causes necrotic cell death. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2002; 26 (Suppl.4): 547-557.
 - 37- Ogel K, Evren C, Karadag F, Gurol DT. The development, validity, and reliability of the Addiction Profile Index (API). *Turk psikiyatri dergisi* 2012; 23 (Suppl.4): 263-275.
 - 38- O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2001; 25 (Suppl.11): 1673-1682.
 - 39- Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology review* 2007; 17 (Suppl.3): 239-257.
 - 40- Parada M, Corral M, Mota N, et al. Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive behaviors* 2012; 37 (Suppl.2): 167-172.
 - 41- Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, et al. Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *NeuroImage* 2001; 14 (Suppl.1): 7-20.
 - 42- Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, et al. Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009; 379 (Suppl.2): 605-609.
 - 43- Scaife JC, Duka T. Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 2009; 93 (Suppl.3): 354-362.
 - 44- Schacht JP, Anton RF, Myrick H. Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: a quantitative meta-analysis and systematic review. *Addiction biology* 2013;18 (Suppl.1): 121-133.
 - 45- Schroth G, Naegele T, Klose U, et al. Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. *Neuroradiology* 1988; 30 (Suppl.5): 385-389.
 - 46- Schuff N, Meyerhoff DJ, Mueller S, et al. N-acetylaspartate as a marker of neuronal injury in neurodegenerative disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2006; 576: 241-262.
 - 47- Smith S, Fein G. Persistent but less severe ataxia in long-term versus short-term abstinent alcoholic men and women: a cross-sectional analysis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2011; 35 (Suppl.12): 2184-2192.
 - 48- Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Lim KO, Pfefferbaum A. Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology* 2000; 14 (Suppl.2): 178-188.
 - 49- Van Eijk J, Demirakca T, Frischknecht U, et al. Rapid partial regeneration of brain volume during the first 14 days of abstinence from alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2013; 37 (Suppl.1): 67-74.
 - 50- Waters RP, Emerson AJ, Watt MJ, et al. Stress induces rapid changes in central catecholaminergic activity in *Anolis carolinensis*: restraint and forced physical activity. *Brain Research Bulletin* 2005; 67 (Suppl.3): 210-218.
 - 51- White AM, Swartzwelder HS. Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. *Recent developments in alcoholism : an official publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism* 2005; 17: 161-176.