

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Kliniği

ALKOL BAĞIMLILIĞINDA SEROTONİN TAŞIYICISI GEN POLİMORFİZMİ

Dr. Sera YİĞİTER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. E. Cüneyt EVREN

Yard.Doç.Dr. Kürşat ALTINBAŞ

İSTANBUL-2013

I.ÖNSÖZ

Bir akademik metnin gerektirdiği ciddiyeti korumaya çalışarak ama samimiyetimi gölgelendirmesine izin vermeden teşekkür etmeye çalışacağım;

Sağladığı bilimsel çalışma ortamı ve her daim önemseyen nazik tavrı için hastanemiz Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Murat Erkıran'a, kronik servisler ve Barilem Biyogen bünyesinde çalışma fırsatı bulduğum eski Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Erhan KURT'a,

Sevgili klinik şefim ve tez danışmanım Doç. Dr. E. Cüneyt Evren'e servisine geldiğimiz ilk andan itibaren bir ağabeyimiz olduğunu hissettirdiği, hem akademik hem klinik bilgisiyle güven verdiği ve bizlere balık tutmayı öğretirken ağlarımıza balık atmayı da ihmal etmediği için,

Sevgili tez danışmanım, mizahçı olarak da çok sıkı kariyer yapabileceğine emin olduğum Yard. Doç. Dr. Kürşat Altınbaş'a bilim adamlığını adamlığıyla birlikte gözlemleme şansı verdiği için,

Ölene dek ya da muhtemelen öte tarafta da 'evet.. biz efendim, öhöm! öhöm! kendisinin asistanıydık' diyerek hava atmayı sürdüreceğim yakışıklı şefim Doç. Dr. E. Timuçin Oral'a bana esnek olarak da iyi bir hekim olabileceğimi öğrettiği için,

Analiz nosyonu ve çocuksu neşesiyle asistanlığımın son dönemini daha çalışılır kılan Dr. Fatma Yeşim Can'a, sevgili uzmanlarım Dr. Nesrin Koçal, Dr.Füsün Aran Akman, Dr.Aytül Hariri ve Dr. Münevver Hacıoğlu Yıldırım'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında asistanları olarak çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Defne Tamar Gürol, Doç. Dr. Ömer Saatçioğlu, Doç. Dr.Ejder Akgün Yıldırım, Dr. Ahmet TÜRKCAN, Doç. Dr. Dursun Kırbas ve Doç. Dr. Niyazi Uygur'a,

11. Psikiyatri Kliniği'nin tüm sağlık ekibine, çalışma pratiğine katkılarından dolayı özellikle B1 servisi hemşirelerine, sağladıkları hem bilimsel hem duygusal destek ortamı için Duygudurum Merkezi hemşireleri Aysel Özer ve Cavide Çakmak'a,

Anneme matraklığı, babama beni hep anladığı, ablam Şua'ya kapsayıcılığı, kardeşim Su'ya sağlamlığı için, candaşım Candaş Kılıç'a öylesine,

Adı gibi dost sevgili eşim Halil'e ve Hür' üme teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Amaç	1
1.2. Konunun Kapsamı ve Önemi.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Alkol Bağımlılığı	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	7
2.2. Alkol Bağımlılığı Tipleri.....	9
2.3. Alkol Bağımlılığının Mizaç özellikleri ve Dürtüsellikle İlişkisi.....	13
2.3.1. Alkol Bağımlılığının Mizaç Özellikleri ile İlişkisi.....	13
2.3.2. Alkol Bağımlılığı ve Dürtüsellik İlişkisi	15
2.3.3. Mizaç Özellikleri ve Dürtüsellik İlişkisi.....	17
2.4. Alkol Bağımlılığının Genetiği.....	18
2.4.1. Alkol Bağımlılığında Genetik Araştırmalar.....	18
2.4.2. İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları.....	19
2.4.3. Genom-boyu İlişkilendirme Çalışmaları	19
2.4.4. Aday Genleri İnceleyen Araştırmalar.....	20
2.4.5. Bağımlılık Yolakları ile İlgili Araştırmalar	20
2.4.5.1. Alkol Kullanım Bozukluğu ve Serotonin	24
2.4.5.2. Alkol Kullanım Bozukluğu ve 5HTTLPR.....	26
2.5. Mizaç Özellikleri ve Dürtüsellik Genetiği.....	30
2.5.1. Mizaç özelliklerinin Genetiği.....	30
2.5.2. Dürtüsellik Genetiği	31

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Örneklem	35
3.2. Yöntem	37
3.3. Gereçler	38
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu (SVF):	38
3.3.2. Mizaç ve Karakter Envanteri (Temperament and Character Inventory, TCI)	39
3.3.3. Barrat Dürtüsellik Ölçeği (Barrat Impulsiveness Scale, BIS-11).....	39
3.3.4. Genetik Analizler	39
3.3.4.1. DNA İzolasyonu.....	40
3.3.4.2. 5-HTTLPR Geni 44 bp'lik İnsersiyon/Delesyon (L/S) Polimorfizminin Taranması	41
3.3.4.3. 5-HTTLPR Geni rs25531 (A/G) Polimorfizminin Taranması	41
3.3.4.4. Agaroz Jel Elektroforezi	41
3.3.4.5. Genotipleme	42
3.3.4.5.1. 5-HTTLPR Geni 44 bp'lik İnsersiyon/Delesyon(L/S) Polimorfizmi	42
3.3.4.5.2. 5-HTTLPR Geni rs25531 (A/G) Polimorfizmi	42
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. Sosyodemografik Özellikler	45
4.2. Alkol Bağımlılığı Tiplerinin Alkol Bağımlılığı Şiddeti ile İlişkisi	46
4.3. 5HTTLPR Genotiplemesinin Alkol Bağımlılığı ile İlişkisi.....	47
4.4. Alkol Bağımlılığı Tipleri ile 5HTTLPR Genotipinin İlişkisi	48
4.5. Mizaç Özellikleri ve 5HTTLPR İlişkisi	48
4.6. Dürtüsellik ve 5HTTLPR Genotipi İlişkisi.....	51
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	80
EK 1 Etik Kurul Onayı.....	80
EK 2 Genetik Çalışmalar İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu	81
EK 3 Sosyodemografik Veri Formu	86
EK 4 Mizaç Karakter Envanteri	103
EK 5 Barrat İmpusivite Ölçeği	105
EK 6 Michigan Alkolizm Tarama Ölçeği	108

III. ÖZET

ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞUNDA SEROTONİN TAŞIYICISI GEN POLİMORFİZMİ

Dr. Sera YİĞİTER

Amaç: Alkol bağımlıları ile sağlıklı kontroller arasındaki serotonin taşıyıcısı gen regülatör bölge (5HTTLPR) polimorfizminin karşılaştırılması, alkol bağımlılarında 5HTTLPR'nin erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılığı, mizaç boyutları ve dürtüsellikle ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma ile Türkiye popülasyonunda 5HTTLPR'nin alkol bağımlılığında bir yatkınlık belirleyicisi olup olmayacağı hakkında fikir sahibi olunacaktır.

Yöntem: Çalışmaya Alkol Madde Bağımlılığı Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM)'de yatarak tedavi gören, alkol bağımlılığı tanısı almış 97 erkek hasta alındı. Hastalar alkol kullanım bozukluğu başlangıç yaşına göre, erken başlangıçlı-EB (n:43) ve geç başlangıçlı-GB (n:54) olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu olarak alkol ve madde kullanım bozukluğu olmayan 87 erkek gönüllü alındı. Hasta ve kontrol gruplarına sosyodemografik veri formu, Michigan Alkolizm Tarama Ölçeği (MATT), Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ-11), Mizaç Karakter Envanteri'nin mizaç boyutunu değerlendiren bölümü uygulandı.

Bulgular: Hem kontrol hem hasta grubunda en sık orta düzeyde eksprese olan tip 5HTTLPR (La/Lg ,La/S) varyantı saptandı. Alkol bağımlısı grupta işlevsel yüksek eksprese olan tip 5HTTLPR (La/La) taşıyıcılığı ile yüksek yenilik arama skorları arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Diğer mizaç özellikleri ya da dürtüsellikle araştırılan genotip arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları 5HTTLPR polimorfizminin alkol bağımlılığına spesifik bir prediktör olduğunu düşündüren çalışmaların sonuçlarını desteklememektedir. Her iki grupta da orta düzeyde eksprese olan tip 5HTTLPR taşıyıcısının fazla olmasının etnisite ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Alkol kullanım bozukluğunun altta yatan moleküler ve fizyolojik süreçleri açığa çıkarmak için diğer potansiyel modülatörlerin de araştırıldığı daha geniş örneklemeye sahip çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Alkolizm, Erken Başlangıçlı Alkolizm, Geç Başlangıçlı Alkolizm, Mizaç Özellikleri, Dürtüsellik, 5HTTLPR

İletişim adresi: serayigiter@gmail.com

IV. ABSTRACT

SEROTONİN TRANSPORTER GENE POLYMORPHISM IN ALCOHOL DEPENDENCE

Dr. Sera YİĞİTER

Aim: The aim of this study is to compare 5-HTT gene-linked promoter region (5HTTLPR) polymorphism between alcohol dependents and healthy controls, also reveal if there is a relationship 5HTTLPR, temperament dimensions and impulsivity in early and late onset of alcohol dependence. In this study we aimed to evaluate if 5HTTLPR is a predictor for alcohol dependence in Turkish population or not.

Methods: We included 97 male alcohol dependent patients who were hospitalized in Alcohol and Substance Addiction Treatment and Research Center (AMATEM) to our study. 87 male volunteers who had no substance use disorder were included as a control group. Sociodemographic data form, Barrat Impulsiveness Scale-11(BIS-11), Michigan Alcoholism Screening Test, temperament section of Temperament and Character Inventory (TCI) were applied to the patients and the control group. 10-20 (1-2 tube) ml of peripheral venous blood samples were taken from both groups for genetic analysis.

Results: The most common polymorphism was functionally intermediate expressed type 5HTTLPR (La/Lg ,La/S) both in healthy and alcohol dependent groups. There was a significant relationship between novelty seeking and functional high expressed 5HTTLPR(La/La) in alcohol use disorder group. There was not a significant relationship between the genotype and other temperament dimensions or impulsivity.

Conclusion: Results of this study don't sustain other studies which offer 5HTTLPR polymorphism like a specific predictor in alcohol dependence. Frequency of intermediate expressed type 5 HTTLPR in both groups can be explained by ethnicity. To reveal the molecular and physiological processes underlying alcohol dependence, future researches with larger sample size on potential modulators of this association are needed.

Key Words: Alcoholism, Early Onset Alcoholism, Late Onset Alcoholism, Temperament, Impulsivity, 5HTTLPR

Contact Address: serayigiter@gmail.com

V. KISALTMALAR

EB : Erken Başlangıçlı Alkolizm

GB : Geç Başlangıçlı Alkolizm

BDÖ-11 : Barrat Dürtüsellik Ölçeği

MKE : Mizaç ve Karakter Envanteri

YA : Yenilik Arayışı

ZK : Zarardan Kaçınma

ÖB : Ödül Bağımlılığı

SE : Sebat Etme

GWAS : Genome-Wide Association Studies

SNP : Single Nucleotide Polymorphisms

COGA : Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism

NIAAA : National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism

5HT : Serotonin

5HTT : Serotonin taşıyıcısı protein

SLC6A4 : Solute Carrier Family 6 Neurotransmitter Transporter, Serotonin, Member4

5HTTLR : 5-HTT Gene-Linked Promoter Region (5-HTTLPR)

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ICD-10 ve DSM-IV Ölçütlerinde Göre Bağımlılık Kavramının Karşılaştırılması

Tablo 2. Kötüye Kullanma Kavramı Açısından ICD-10 VE DSM-IV Ölçütlerinin Karşılaştırılması

Tablo 3. Alkol Bağımlılığında İkili Modeller

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Eğitim Yılı Açısından Karşılaştırılması

Tablo 5. Erken ve Geç Başlangıçlı Alkol Kullanım Bozukluğu Gruplarının Ailede Alkol Kullanım Bozukluğu Öyküsü Açısından Karşılaştırılması

Tablo 6. Erken ve Geç Başlangıçlı Alkol Kullanım Bozukluğu Gruplarının MATT ile Ölçülen Alkol Bağımlılığı Şiddetine Göre Karşılaştırılması

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının 5HTTLPR Genotipi Dağılımı Açısından Karşılaştırılması

Tablo 8. Erken Başlangıçlı ve Geç Başlangıçlı Alkol Kullanım Bozukluğu Gruplarında 5HTTLPR Genotipi

Tablo 9. Alkol Kullanım Bozukluğu Hastalarında Mizaç Boyutlarının 5HTTLPR Genotipine Göre Karşılaştırılması

Tablo 10. Alkol Bağımlılarında Mizaç Boyutlarının 5HTTLPR İşlevsel Aktivitesine Göre Karşılaştırılması

Tablo 11. Kontrol Grubunda Mizaç Boyutlarının 5HTTLPR genotipine göre karşılaştırılması

Tablo 12. Kontrol Grubunda Mizaç Boyutlarının 5HTTLPR İşlevsel Aktivitesine Göre Karşılaştırılması

Tablo 13. Alkol kullanım Bozukluğu Hastalarında BIS-11 ve Alt Ölçek Ortalamalarının 5HTTLPR Genotipine Göre Karşılaştırılması

Tablo 14. Alkol kullanım Bozukluğu BIS-11 ve Alt lek Ortalamalarının 5HTTLPR İşlevsel Aktivitesine Göre Karşılaştırılması

Tablo 15. Kontrol grubunda BIS-11 ve Alt lek Ortalamalarının 5HTTLPR Genotipine Göre Karşılaştırılması

Tablo 16. Kontrol Grubunda BIS-11 ve Alt lek Ortalamalarının 5HTTLPR İşlevsel Aktivitesine Göre Karşılaştırılması



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Serotonin Taşıyıcısının Organizasyonu

Şekil 2. Baz Çifti Sayısına Göre Tespit Edilen Kısa ve Uzun Alleller

Şekil 3. Baz Çifti Sayısına Göre Tespit Edilen S/LA ve LG Alleleri

Şekil 4. 5-HTTLPR Geni 44 bp İnsersiyon/delesyon(L/S) ve rs25531 (A/G) Polimorfizmlerinin Gen Üzerindeki Pozisyonları

Şekil 5. 5-HTTLPR Geni 44 bp İnsersiyon/delesyon(L/S) Polimorfizminin Analizi.

Şekil 6. 5-HTTLPR Geni rs25531 (A/G) Polimorfizminin Analizi.

1.GİRİŞ

1.1. Amaç

Bu çalışma ile Türkiye’de alkol bağımlılığı olan hastalarla sağlıklı kontrollerin serotonin taşıyıcısı gen regülatör bölge polimorfizmi açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu polimorfizmin alkol bağımlılığı tipleri açısından olası öneminin belirlenmesi ise bir diğer amaçtır. Bu amaçla DSM-IV’e göre alkol bağımlılığı tanısı konmuş hasta grubunda sorunlu alkol kullanımının başlama yaşı, intoksike haldeyken şiddet içeren davranışta bulunma gibi alkol bağımlılığı alt tiplerini belirlemeye yönelik bağımlılık özellikleri kaydedilmiştir. Kişilik özelliklerinin ve dürtüsellik alkol bağımlılığının ortaya çıkması üzerindeki etkilerinden yola çıkarak alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde ve kontrol grubunda mizaç ve dürtüsellik özelliklerinin serotonin taşıyıcısı gen regülatör bölge polimorfizmi ile ilişkileri incelenmiştir.

Alkol bağımlılığı grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında 5HTTLPR açısından farklılık saptanabileceği, bu polimorfizmin alkol bağımlılığı tipleri, mizaç özellikleri ve dürtüsellik ile ilişkili olabileceği varsayımları kurulmuştur.

1.2. Konunun Kapsamı ve Önemi

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları genlerin alkol bağımlılığı gelişiminde önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle ikiz çalışmalarıyla kalıtılabilirliğin %50-65 arası olduğu gösterilmiştir (1). Günümüzde ise yapılan çalışmaların çoğunu ilişki analizi çalışmaları oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda aday gen ya da genler belirlenmeye çalışılmakta ve bu genlerin farklı polimorfik yapılarına sahip bireyler arasında bağımlılık ve tedaviye yanıt farklılıkları değerlendirilmektedir. Önceleri moleküler genetik çalışmalar daha çok etanol metabolizması ile ilgili enzimler üzerine odaklanmışken; şimdilerde dürtüsellik, keyif alma, aşırma, ödül arayışı, uyarılma gibi bağımlılığın çekirdek kavramları irdelenmektedir (2).

Bağımlılık genetiğiyle ilgili yapılan çalışmalarda birçok aday gen arasında 5-HT(serotonin) taşıyıcısı genin polimorfizmi dikkat çeken bir aday gen olmuştur. İnsan 5-HT taşıyıcısı 17q11.1-q12 kromozomundaki SLC6A4 (Solute carrier family 6 neurotransmitter transporter, serotonin, member 4) adı verilen bir tek gen üzerinde haritalanmıştır. 5HTTLPR (5HT transporter gene-linked polymorphism) ise bu genin promotor bölgesinde bulunmaktadır. Bu gen bölgesindeki polimorfizm serotonerjik nörotransmisyonunda farklılıklara neden olmaktadır. L alleli S alleleline göre daha yüksek düzeyde ekspresyona neden olarak sinaptik aralıktaki serotonin seviyesini daha fazla düşürür. L allelinin iki farklı alt grubundan biri olan Lg'nin de S alleli gibi davrandığı, La taşıyıcılarına göre daha düşük düzeyde serotonin taşıyıcısı protein üretimi sağladığı bilinmektedir (3). Serotonerjik nörotransmisyonunda bozulmanın yüksek alkol alımı ve dürtüsel, agresif davranışlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bağımlılık gelişiminde serotonin taşıyıcısı stresle baş etme, emosyon ve davranış kontrolü gibi mekanizmalar üzerinden rol oynadığı bilinmektedir (4,5).

Diğer yandan alkol bağımlılığının klinik olarak heterojen doğası yıllar boyu yapılan çalışmalarda daha homojen alt tipler oluşturma çabası doğurmuştur. DSM-IV, ICD-10 gibi sınıflandırma sistemleri etyolojik temelli değil, tanımlayıcı ve sendromiktirler. Bu sınıflandırmalar belirti kümelerini ve klinik seyri temel alır. Bu özellikleri bağımlılığın nedenlerini araştıran çalışmalardaki yararlılıklarını azaltmaktadır. Şu ana kadar geliştirilen sınıflandırmaların birbirine göre birçok farklı yönü bulunmakla birlikte hemen tüm sınıflandırmaların ortak ayırım noktasını erken başlangıç/geç başlangıç kavramı oluşturur (6). Dünyada hemen her sınıflandırmanın kullanıldığı biyokimyasal ve genetik çalışmalar vardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise genelde Cloninger'in ikili modeli ya da Erken Başlangıçlı Alkolizm/Geç Başlangıçlı Alkolizm (Early Onset Alcoholism/Late Onset Alcoholism) sınıflandırması temel alınmıştır (7).

Erken başlangıçlı alkol bağımlılığı geç başlangıçlı forma göre minör grup olmakla birlikte kalıtılabilirliğin daha yüksek olduğu gruptur. Bu hastalar daha yüksek oranda heyecan arama, daha düşük oranda zarardan kaçınma, dürtüsellik, antisosyal davranış, tıknırcasına içme davranışı ve intoksike haldeyken şiddet içeren davranışlar gösterirler (6). Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde yapılmış 5HTTLPR ile ilgili ilişkilendirme çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte (8) 2010 yılında yapılmış 145 çalışmanın incelenip 22'sinin dahil edilme ölçütlerini karşıladığı

bir metaanalizde en az bir adet S alleli varlığında alkol bağımlılığı ile orta halli de olsa anlamlı bir ilişki olduğu gözlenirken homojen S/S polimorfizmi varlığında bu ilişki açısından çok daha kesin sonuçlara ulaşılmıştır (9).

Bordukalo-Niksic T ve arkadaşlarının 724 vaka ile yaptıkları araştırmada serotonin taşıyıcısı ve monoaminooksidaz –A geni polimorfizmleri ve alkol kullanım bozukluğu tipleri arasındaki ilişkiye bakılmış, sonuçlar erken başlangıçlı alkolizmde serotonerjik genetik yatkınlığa işaret eder şekilde gelmiştir(10).

Bunun yanında anlamlı ilişki bulamamış çalışmalarda mevcuttur. Örneğin Hill EM ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antisosyal alkolizmle bu polimorfizm arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (11).

Genetik araştırmalarda etnisitenin kritik öneme sahip olması nedeniyle bağımlılık etyolojisinin anlaşılması ancak farklı populasyonlarda yapılacak benzer araştırmalarla mümkün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkol Bağımlılığı

2.1.1. Tanım

Alkol kullanım bozuklukları ciddi düzeyde morbidite ve mortalite ile suça eğilim, aile, çevre ve sosyal ilişkilerde sorunlara yol açan, sık olarak gözlenen önemli bir toplum ruh sağlığı sorunudur (12).

DSM IV-TR alkol kullanımı ile ilişkili bozuklukları iki başlık altında toplamıştır (13):

- 1) Alkol kullanım bozuklukları
 - Alkol kötüye kullanımı
 - Alkol bağımlılığı
- 2) Alkol kullanımının yol açtığı bozukluklar
 - Alkol entoksikasyonu, alkol yoksunluğu, alkol entoksikasyonu ve yoksunluğu deliryumu, alkolün yol açtığı kalıcı demans, amnestik bozukluk, psikotik bozukluk, anksiyete bozukluğu, duygudurum bozukluğu, uyku bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu, başka türlü adlandırılmayan alkolle ilişkili bozukluklar.

Alkol bağımlılığı, beden ve ruh sağlığını, aile, sosyal ve iş uyumunu bozacak derecede fazla ve tekrarlayıcı biçimde alkollü içki içme, alkol alma isteğini ve davranışını kontrol edememe ve durduramama ile belirli bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (14).

Amerikan Psikiyatri Birliği sınıflandırması olan DSM-IV-TR'ye göre bütün maddeler için bağımlılık sendromu tanı ölçütleri aynıdır (13). Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği sınıflandırma sistemi olan ICD-10'da ise DSM-IV'e göre bazı farklılıklar vardır. Tablo 1'de ICD-10 ve DSM-IV ölçütlerine göre bağımlılık kavramı karşılaştırılmıştır (15).

“Alkol kötüye kullanımı” ise madde bağımlılığı ölçütlerinden olan tolerans, çekilme ya da kompulsif kullanım örüntüsünü içermez ancak tekrarlayıcı kullanımın zararlı sonuçları söz konusudur. ICD-10 ise “kötüye kullanım” yerine “zararlı kullanım” kavramını önermektedir (16). Zararlı kullanım kötüye kullanımdan farklı olarak zihinsel ya da fiziksel sağlık ile sınırlıdır (16). Tablo 2'de ICD-10 ve DSM-IV ölçütlerine göre kötüye kullanım kavramı karşılaştırılmıştır (17).

2013 Mayıs ayında yayımlanması planlanan DSM-V'te alkol kullanım bozuklukları kategorisinin kendi içerisinde belli başlı bir değişim göze çarpmamakla birlikte genele bakıldığında madde kullanım bozukluklarında tanıya göre (intoksikasyon, yoksunluk vs) yapılan sınıflandırmanın madde çeşidine göre (halusinojenler, alkol vs) yeniden yapılandırıldığı gözlenmektedir (18).

Tablo 1. ICD-10 ve DSM-IV ölçütlerinde göre bağımlılık kavramının karşılaştırılması (15)

Bağımlılık	ICD-10	DSM-IV
Sınıflandırma ölçütü	Aşağıdaki 6 belirtiden 3 ya da daha fazlası beraberce en azından 1 aylık bir süre içinde bulunduğunda ya da 1 aydan az bir süre içerisinde görülüyorsa 1 yıl boyunca belirtilerin beraberce tekrarlaması	12 aylık bir dönem içinde aşağıdaki 7 belirtiden 3 ya da daha fazlası ile birlikte, klinik olarak önemli bir bozulma ya da sıkıntı ile belirli, uygunsuz madde kullanma
Tolerans	Maddenin intoksikasyona ya da istenen etkiye ulaşmak için gereken miktarının anlamlı ölçüde artması ya da maddenin aynı miktarda kullanılması ile etkisinde belirgin azalma	Maddenin intoksikasyona ya da arzu edilen etkiye ulaştırılan madde gereksinim miktarında belirgin artış; aynı miktarda maddenin sürekli kullanımı ile etkisinde belirgin azalma
Yoksunluk	Madde için karakteristik yoksunluk belirtilerinin olduğu fizyolojik çekilme durumu ya da maddeyi belirtileri azaltmak ya da kaldırmak için kullanma	Maddeye özgü yoksunluk sendromu ya da benzer (ya da yakından ilişkili) maddenin alınması ile yoksunluk belirtilerinin azalması ya da ortadan kalkması
Kontrolün kaybı	Maddeye başlama, sonlandırma ya da kullanım düzeyini kontrol etmede güçlükler; tasarlanandan daha fazla ve uzun sürelerde madde kullanma; ya da kullanımı kontrol altına almaya ya da azaltmaya yönelik ısrarlı istek ya da başarısız girişimler	Maddeyi kesmeye ya da kontrol etmeye yönelik bir ya da daha fazla başarısız girişimler ya da sürekli istek; kişinin tasarladığından daha uzun periyotlarda ve miktarda madde kullanması
Aktivitelerin ihmal edilmesi	Madde kullanıldığı için farklı önemli ilgiler ve etkinlikler terk edilir ya da azalır	Kullanma nedeniyle önemli sosyal, mesleki ya da eğlenceli etkinlikler terk edilir ya da azalır
Madde ile ilgili aktivitelere zaman harcama	Maddeyi elde etme ya da kullanma ya da etkilerinden arınma için gerekli aktivitelere aşırı zaman harcama	Maddeyi elde etmek, kullanmak ya da etkilerinden kurtulmak için aşırı zaman harcama
Sorunlara rağmen kullanmaya devam etme	Zararlı fiziksel ya da psikolojik etkilerin bilgisine ve kanıtlarına rağmen ısrarlı şekilde kullanma	Tekrarlayan ya da devam eden fiziksel ya da psikolojik sorunların madde kullanımına bağlı olmasına rağmen kullanmaya devam etme
Kompulsiyon	Güçlü bir istek ya da kullanma kompulsiyon hissi	-yok-

Tablo 2. Kötüye Kullanma Kavramı Açısından ICD-10 VE DSM-IV Ölçütlerinin Karşılaştırılması(17)

ICD-10	DSM-IV
a) (Zararlı kullanım) Yetersizliğe ve advers durumlara yol açabilen fiziksel ya da psikolojik zararların madde kullanımına bağlı olduğunun aşikâr kanıtlarının olması	a) 12 aylık bir dönem içinde aşağıdakilerden en az birinin olmasıyla birlikte klinik olarak önemli bir bozulma ve sıkıntıya yol açan uyumu bozucu madde kullanımı durumu
b) Zararın niteliği ya da özgünlüğü açıkça tanımlanabilir olmalı	1) Tekrarlayan madde kullanımı sonucunda iş, ev ya da okul sorumluluklarında yetersizlikler olması (madde kullanımına bağlı iş performansında bozulmalar ya da tekrarlayıcı kesintiler; tutuklanmalar, işten el çektirmeler ya da okuldan uzaklaştırmalar, çocukların ya da ev işlerinin ihmali)
c) Maddeyi kullanma en az 1 aydır sürekli olmalı ya da 12 aylık süre içerisinde tekrarlıyor olmalı	2) Fiziksel olarak zararlı olabilecek durumlarda tekrarlayıcı madde kullanma (madde kullanımı ile etkilenmiş-bozulmuşken araç ya da makine kullanma)
d) Belirtiler aynı zamanda başka bir madde ile ilişkili bir ruhsal ya da davranışsal bozukluk ile alakalı olmamalıdır	3) Madde ile ilişkili tekrarlayan yasal sorunlar (madde etkisi ile yaşanan davranım bozuklukları nedeniyle tutuklanma)
	4) Madde kullanımı ile ortaya çıkan ya da şiddetlenen kalıcı ya da tekrarlayıcı kişiler arası ya da sosyal sorunlara rağmen madde kullanmaya devam etme (madde etkisi ile eşle yaşanan tartışmalar)
	b) Belirtiler madde bağımlılığı tanı ölçütlerini karşılamamaktadır

2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Alkol bağımlılığı biyolojik (biyokimyasal ve genetik) ve psikososyal (çocukluk deneyimleri, anne baba tutumları, sosyal politikalar ve kültür gibi) etkenlerin ortaklaşa etkileri sonucunda ortaya çıktığı kabul edilen bir bozukluktur (19).

Günümüzde alkol kullanım bozuklukları için var olan risklerin yarısından fazlası genler ile açıklanmaktadır. Bu genler riski artıran ya da azaltan bir dizi özelliği temsil ediyor olabilirler. Alkol bağımlılığının çok genli bir hastalık olduğu ve yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin de etkisiyle bağımlılığın ortaya çıktığı düşünülmektedir (20).

Dünya genelinde erkeklerin %54'ü, kadınların %27'si alkol kullanmaktadır (21). DSM-IV verilerine göre ABD'de alkol kötüye kullanımının yaşam boyu riski kadınlarda %10, erkeklerde %20; alkol bağımlılığının yaşam boyu riski ise kadınlarda %3-5, erkeklerde %10'dur. Alkol bağımlılığı ve alkol kötüye kullanımının birlikte yaşam boyu yaygınlığı %13,8 olarak bildirilmektedir.

Alkol kullanım yaygınlığının en fazla olduğu dönem ergenlik döneminin ortasından 20'li yaşların ortalarına kadar olan dönemdir. Alkol kullanımının, alkol bağımlılığına yol açacak kadar ciddi boyut kazandığı dönem ise genelde 20'li yaşlar arası ile 40'lı yaşlar arasındır (22).

Ülkemizde alkol/madde kullanım oranlarının diğer ülkelere kıyasla düşük olduğu gözlenmekle birlikte yapılan okul ve anket çalışmaları Türkiye'de alkol/madde kullanımının giderek arttığını göstermektedir(23)

Ülkemizde alkol bağımlılığı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır. İstanbul'da 1550 kişi ile yapılan bir çalışmada ise alkol kullanım yaygınlığı kadınlarda %.15,9, erkeklerde %34,5, toplamda % 25,6 olarak bildirilmiştir (24). Türkiye'de kişi başına alkol kullanımı oranı 1960'lı yıllardan itibaren giderek artış göstermektedir. Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre 2008 yılında Türkiye genelinde erkeklerin %18,8'inin ve kadınların %3,4'ünün alkollü içecek tükettiği saptanmıştır (25). Edirne'de 645 kişi ile yapılan bir çalışmada alkol bağımlılığı oranı erkeklerde %23.3, kadınlarda %1.8, toplamda ise %8.2 olarak saptanmıştır (26). Arıkan ve arkadaşlarının Ankara'da 20.000 kişi ile yaptıkları araştırmada, genel popülasyonda yaşam boyu alkol bağımlılığı görülme sıklığı %0,9 olarak saptanmıştır (27).

2.2. Alkol Bağımlılığı Tipleri

Alkol bağımlılığının gerek fenomenolojik yönden gerekse etiyoloji ve seyir özellikleri bakımından heterojen doğası yıllar boyu yapılan çalışmalarda daha homojen alttipler oluşturma çabası doğurmuştur (7).

Genetik araştırmaların birbiriyle uyumsuz sonuçlarının bir sorumlusunun da bu heterojenite olduğu düşünülmektedir. Alkol bağımlılığını iki tipe ayırmak bu sorunu çözmek için iyi bir strateji gibi görülmektedir (28). Şu ana kadar geliştirilen sınıflandırmaların birbirine göre birçok farklı yönü bulunmakla birlikte hemen tüm sınıflandırmaların ortak ayırım noktasını erken başlangıç/geç başlangıç kavramı oluşturur (29).

Yakın zamanlarda öne sürülen alkol bağımlılığı sınıflandırmalarının ortak özelliği çok eksenli olmalarıdır. Tablo 3'te bu sınıflandırma çalışmalarının ilklerinden ikili modellere yer verilmiştir.

Jellineck'in ilk önerisinden sonra Cloninger ve arkadaşları kişiliğe dayalı başka bir ikili model önermiştir. Alkol bağımlılarının evlat edinilmiş çocuklarında yapılan çalışmalardan elde ettikleri bulgulara göre Tip I alkol bağımlılığını 25 yaş ve sonrasında başlama ile karakterize etmişlerdir. Bu grubun sosyal çevresel faktörlerden etkilenme oranının yüksek olduğunu, her iki cinsiyet için etkilenme oranının eşit olduğunu, geçici de olsa alkolden uzak durma yetilerinin bulunduğunu, zarardan kaçınma özelliklerinin onları ağır içicilikten koruduğunu ve alkölü kendi kendini tedavi etmek amacıyla kullandıklarını öne sürmüşlerdir. Bu grup alkol kullanmaya suçluluk duygularının eşlik ettiği tiptir. Bağımlılığa eşlik eden psikiyatrik bozuklukların daha az olması ve olumlu seyir/sonlanım özellikleri bu grubun diğer tanımlayıcı özellikleri arasındadır.

Tablo 3. Alkol Bağımlılığında İkili Modeller (6)

Jellineck (1960)	Gama • Giderek artan doku toleransı • Adaptif hücre metabolizması • Yoksunluk • Aşerme • ABD’de en sık görülen tip	Delta • Giderek artan doku toleransı • Adaptif hücre metabolizması • Yoksunluk • Aşerme • Alkolden uzak durmada güçlük • Fransa’da en sık görülen tip
Cloninger ve ark. (1981)	Tip I • Çocukluk çağı yaşantıları, ailesel ve çevresel etkilenme • Geç başlangıç (25 yaşından sonra) • Erkek ve kadınlarda eşit etkilenme oranı • Alkolden uzak durmada güçlük (en azından geçici bir süre için) • Zarardan kaçınma isteği • Selfmedikasyon (kendi kendini tedavi etmeye yönelik içme davranışı) • Tedaviye iyi yanıt	Tip II • Çocukluk çağı yaşantıları, çevresel koşullardan etkilenmeme • Babadan geçen kalıtsallık • 25 yaşından önce başlangıç • Birincil olarak erkekleri etkiler • Alkolden uzak durmada güçlük • Genelde ağır içicilik • Zarardan kaçınma isteğinin olmaması • Antisosyal davranış öyküsü • Haz almaya yönelik içme davranışı • Tedaviye kötü yanıt
Babor ve ark. (1992 a,b)	Tip A • Geç başlangıç • Daha az çocukluk çağı risk faktörü • Daha az ciddi belirtilerle seyreden madde kullanım bozukluğu • Daha az alkolle ilişkili sosyal ve fiziksel sorunlar • Daha az psikopatoloji • Daha az stres • Daha az tedavi başvurusu	Tip B • Erken başlangıç • Daha fazla çocukluk çağı risk faktörü • Ailesel alkolizm • Daha fazla psikopatoloji • Daha fazla yaşam stresi • Kronik tedavi öyküsü
EB/GB	EB • 25 yaşından önce başlama	GB • 25 yaş ve sonrasında başlama

EB= Erken başlangıç, GB= Geç başlangıç

Tip II alkol bağımlılığında ise fizyolojik bağımlılık özellikleri daha fazladır. Ağır bir psikososyal morbidite ile kötü seyir ve sonlanım özellikleriyle karakterizedir. Yüksek düzeyde heyecan arama, düşük düzeyde zarardan kaçınma, dürtüsellik ya da antisosyal kişilik özellikleri (özellikle de alkolle ilişkili antisosyal davranışlar) bu grupta daha sık olarak görülür. Tip II alkolikler erken başlangıç (25 yaşından önce), babadan geçen bir kalıtsallık, yüksek bir genetik etkilenme ile karakterize edilirler. Tip II alkolizmin erkeklerde daha sık görüldüğü, bu kişilerin alkolden uzak durmada güçlük yaşadığı, kendi kendini tedavi etme amacıyla içmekten ziyade haz almaya yönelik olarak fazla miktarda alkol aldıkları öne sürülmüştür (6).

Cloninger'in sınıflandırması kişilik kuramını temel alırken Babor ve arkadaşları sınıf analizine dayalı bir sınıflandırma geliştirmişlerdir. Kişilik özellikleri, komorbid psikiyatrik hastalıklar, alkol kullanımının ciddiyeti, aile öyküsü gibi alanları içeren bir analiz ortaya koymuşlardır. Babor ve arkadaşlarının 321 hasta üzerinde sınıf analizi yöntemiyle yaptıkları çalışmada elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda getirdikleri Tip A ve Tip B sistemiyle Cloninger'in sınıflandırması arasındaki temel fark Tip B'in hem erkek hem de kadın hastaları içermesi olmuştur.

Her iki sınıflandırmanın en çok örtüşen belirleyicilerinden biri erken (Cloninger II/Babor B) ve geç (Cloninger I/Babor A) başlangıç özellikleridir. Bu tiplendirme çabalarının hemen ardından gerçekleştirilen bazı araştırmalar alkol kötüye kullanımının başlangıç yaşını esas alan bir sınıflandırmanın, Cloninger'in modeline göre tiplendirme için iyi bir kestirim sağlayabildiğini göstermiştir (6). Örneğin Buydens-Branchey ve arkadaşlarının çalışmalarında bağımlılar alkol kötüye kullanımının başlangıç yaşına göre erken ya da geç başlangıçlı olarak gruplandırılmışlardır (6). Bu araştırmanın sonucunda erken başlangıçlı grupta alkol kullanım bozuklukları bakımından daha yüklü bir aile öyküsü ve daha fazla antisosyal kişilik bozukluğu özellikleri saptanmıştır (6).

İkili ayrımları yetersiz bulan araştırmacılar alkol bağımlılığının tiplendirilmesinde üçlü, dörtlü ve son olarak da beş sınıflı modeller önermişlerdir. Bunlardan sonucusu Moss ve arkadaşlarının 2007'deki beş sınıflı model önerisidir (30). Tüm bu

sınıflandırmaların örtüştükleri nokta olarak erken başlangıç - geç başlangıç kavramı ön plana çıkmaktadır.

Serotonerjik medikasyon uygulanmasında da EB-GB ayrımının güçlü bir öngörücü olabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (6, 31).

Bazı araştırmacılar Cloninger'in tipolojileri ile serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmitter sistemleri arasında bağlantı kurulmuştur (6). Bilhassa Tip I alkol bağımlılığının dopaminerjik sistemde meydana gelen bir bozulmadan, striatal dopamin transporter (DAT) seviyesindeki azalmadan ileri geldiği ortaya konmuştur. Sağlıklı kontrollerde ve Tip II hastalarda DAT seviyelerinde yaşla birlikte belirgin düşüş saptanırken Tip I hastalarda böyle bir düşüş gözlenmemiştir. Bu nedenle daha önceden varolan dopamin defisitinin tip I alkolizme has olduğu ortaya çıkmıştır (6).

Diğer yandan Tip II alkol bağımlılarında perigenual anterior singulat korteks, dorsal striatum, dorsal amigdala, and hipotalamustaki paraventriküler nükleus serotonin taşıyıcı (SERT) dansitesinin Tip I alkol bağımlılarına ve kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük olduğu saptanmıştır. DAT'ın aksine SERT Tip II alkol bağımlılarında yaşla birlikte düşüş göstermemektedir. Bu iki durum birlikte yorumlandığında SERT defisitinin Tip II alkol bağımlılarında erken yaşlardan itibaren mevcut olduğuna işaret etmektedir (6).

DAT ve SERT üzerinde yapılan araştırmalar Cloninger'in nörogenetik temelli alkol bağımlılığı tiplendirmesiyle de uyumludur . Özellikle Tip I Alkol bağımlılarında görülen anksiyöz ve sosyal uyumlu kişilik özelliklerinin karakteristiği dopaminerjik defisit olan Parkinson hastalarında da görüldüğüne dikkat çekmiştir. Ayrıca sosyal olarak duyarsız ve agresif-impulsif karakter özellikleri taşıdığı kabul edilen Tip II alkol bağımlılarıyla serotonin nöroregülasyonunda bozukluk gösteren kişilerin karakter özelliklerinin benzerliğine de işaret etmiştir (6).

Tüm bu bulgular erken/geç başlangıçlı alkol bağımlılığı ayrımının gerek seyir, sonlanım, aile yüklülüğü gibi bazı klinik özellikler, gerekse alkol bağımlılığına eşlik eden nörobiyolojik-nörokimyasal bozuklukları kestirmek bakımından anlamlı bir yapı sunduğunu düşündürmektedir (7).

Cloninger'e göre bu ayrım dikkatli bir hastalık öyküsü alındıktan sonra 25 yaş ve öncesinde sorunlu içicilik (alkolle ilişkili sorunların yaşanmaya başladığı tarih) temel alınarak yapılır (30).

Dünyada hemen her sınıflandırmanın kullanıldığı biyokimyasal ve genetik çalışmalar olmakla birlikte pratik olması ve hem dünyada hem ülkemizde daha çok Cloninger'in ikili modeli ya da EB/GB sınıflandırması temel alınması nedeniyle biz de çalışmamızda bu sınıflandırmanın kullanılması uygun bulduk.

2.3. Alkol Bağımlılığının Mizaç Özellikleri ve Dürtüsellikle İlişkisi

2.3.1. Alkol Bağımlılığının Mizaç Özellikleri ile İlişkisi

Mizaç (temperament, huy) ve karakter birbirinden farklı kavramlardır. Mizaç bir kişinin doğuştan gelen, genetik olan ve yaşam boyu değişmeyen özelliklerini temsil eder. Karakter ise çevresel etkenlerin ve yetiştirilme tarzının etkisi ile gelişmiş öğrenilmiş tutumları yani zamanla değişebilecek özellikleri temsil eder (32).

Cloninger mizaç ve karakter üzerine psikobiyolojik bir model geliştirmiştir. Bu modele göre bir kişinin yeni gelişmelere, tehlikelere ve ödüllendirmelere vereceği otomatik yanıt mizaç özellikleri ile belirlenmekte ve doğuştan gelmektedir.

Tanımlanan bu modele göre tasarlanan ilk ölçek olan Üç Boyutlu Kişilik Ölçeği'nde üç farklı mizaç özelliği tanımlanmıştır: “yenilik arayışı” (YA, novelty seeking), “zarardan kaçınma” (ZK, harm avoidance) ve “ödül bağımlılığı” (ÖB, reward dependance). Başlangıçta “ödül bağımlılığının” bir alt grubu olarak değerlendirilen “sebat etmenin” (SE, persistence) “ödül bağımlılığının” diğer alt grupları ile bağlantılı olmadığı görülünce dördüncü mizaç boyutu olarak tanımlanmıştır. Cloninger'a göre bu dört özellik kişiliğin biyolojik temelini oluşturur, genetik geçişlidir, sabittir ve belirli nöral sistemlerin kontrolü altındadır. YA dopamin, ZK serotonin, ÖB norepinefrin, SE glutamaterjik dizge tarafından düzenlenmektedir (33,34).

Mizaç boyutlarından YA; davranışsal aktivasyon sistemi ile ilişkilidir ve yeniliğe yanıtta keşfedici bir etkinlik, dürtüsel karar verme, ödülle ilişkili uyarılara yaklaşımda

aşırılık, çabuk öfkelenme, engellenmeden aktif kaçınmayı içerir. ZK; davranışsal inhibisyon sistemi ile ilişkilidir ve gelecekte olabilecek sorunlar için kötümser endişeler, belirsizlik korkusu ve yabancılardan utanma gibi pasif kaçınan davranışlarla belirli kalıtsal yanlılık, eğilim olarak görülebilir. ZK özellikleri yüksek bireyler stresör etkenlere anksiyete ve depresyonla yanıt verme eğilimindedirler. ÖB; davranışsal sürdürme sistemi ile ilişkilidir ve aşırı duygusallık, sosyal bağıllık ve başkalarının onayına bağımlılık ile ilgili bir kalıtsal yanlılık, eğilim olarak görülebilir. ÖB özelliği yüksek bireyler başkalarından çabuk etkilenme eğilimindedirler. SE; engellenme ve yorgunluğa rağmen davranışın sürdürülmesindeki kalıtsal bir eğilimdir. SE özelliği yüksek kişiler ödülün ortadan kalktığı durumlarda bile davranışın sönmesine karşı direnç gösterirler (32-35).

Cloninger'in kişilik kuramı; kişiliğin genetik yönü ve gelişimi, davranışın nörobiyolojik temelleri, kişilik boyutlarındaki bireysel farklılıkların davranışsal karşılıkları, kişilik yapılanmasıyla gelişimsel etkenlerin psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisini incelenebilmesi gibi çok boyutlu bir yaklaşıma olanak vermektedir (32-34).

Alkol bağımlılarında yapılan çalışmalarda genel olarak kontrol grubuna göre yüksek YA ve ZK skorlarının saptandığı bildirilmiştir (36,37). Bazı çalışmalarda buna ek olarak düşük ÖB (38) skorları eşlik etmektedir.

Cloninger'e göre ZK alkole başlamayı ve içme sıklığını azaltırken, alkol kullanımı başladıktan sonra alkole ilişkili sorunların gelişme riskini arttırmaktadır. YA ise hem alkole başlama, hem sürdürme ve sonrasında alkole ilişkili sorunların ortaya çıkması için bir risk faktörüdür (39).

Evren ve arkadaşlarının AMATEM'de yatarak tedavi gören alkol ve madde bağımlıları ile gerçekleştirdikleri çalışmada madde bağımlılığı olan kişilerde alkol bağımlılığı olan kişilere oranlarla YA puanlarının daha yüksek; ÖB puanlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (40).

Basiaux ve arkadaşları alkol bağımlılarında kontrol grubuna göre daha yüksek YA skorları olduğunu bildirmiştir. Yüksek YA; yüksek düzeyde dürtüsellik, keşfetmekten heyecan duyma ile de ilişkilidir. Yüksek YA hayat boyu stabildir ve

bağımlılık oluşumundan önce de var olduğu düşünülür ve bağımlılık için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Bu bakımdan kalıtsal yüklülükle ilişkilendirilebilir. Ancak karakter boyutları yaşam boyu değişiklik gösterebilirler. Örneğin “kendini yönetme” puanlarının alkol bağımlılığı için bir risk faktörü mü yoksa alkol bağımlılığının bir sonucu mu olduğunun sadece puanların yüksek saptanmasıyla belirlenemeyeceği bildirilmiştir (36).

2.3.2. Alkol Bağımlılığı ve Dürtüsellik İlişkisi

Moeller ve arkadaşları dürtüsellığı, içsel ya da dışsal bir uyarana, kendisi ya da başkaları için ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçları göz önünde bulundurmaksızın, hızlı ve plansız bir şekilde yanıt verme eğilimi olarak tanımlamıştır (41).

Dürtüsellik çok boyutlu bir kavramdır ve dürtüsellığın farklı boyutlarının altta yatan farklı süreçleri yansıtır olabileceği düşünülmektedir (42). Eysenck ve Eysenck (48) dürtüsellığı risk alma, plan yapamama ve hızlı karar verme ile ilişkilendirmiştir. Barrat Dürtüsellik Ölçeği’nde dürtüsellik üç boyutta ele alınmaktadır (42). Motor dürtüsellik düşünmeden ve o anın güdüsüne göre hareket etmeyi ifade eder; plansızlık dürtüsellığı o andaki küçük bir ödülü gelecekteki daha büyük bir ödüle tercih etmeyi içerir ve o ana oryente olma, geleceği planlayamama ve öngörememe ile ilişkilidir; dikkatsizlik dürtüsellığı kognitif yönü kapsar ve hızlı karar verme ile ilişkilidir (42).

Dürtüsellığın bazı işlevsel ve uyum sağlayıcı yönleri olduğu öne sürülse de genelde suç, şiddet, kendine fiziksel olarak zarar verme, kabul gören sosyal standartlara uyumsuzluk gibi davranışlarla ilişkili işlevsel olmayan bir özelliği ifade eder (44).

Dürtüsellığın ölçümü için kullanılan ölçeklerden bazıları Barrat Dürtüsellik Ölçeği (42), UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği (45) ve Eysenck Kişilik Anketidir (46). Bazı çalışmalarda dürtüsellikle ilişkili kavramlar olarak değerlendirilen yenilik ve heyecan arayışının değerlendirilmesi için Üç Boyutlu Kişilik Anketi (33) ve Zuckerman Heyecan Arama Ölçeği (47) kullanılmaktadır.

Dürtüsellik DSM-IV-TR'ye göre I. ya da II. Eksen tanısı olan ya da olmayan herhangi bir kişide var olabilir ancak özellikle belli psikiyatrik hastalıkları olan kişilerde dürtüsellik görülme oranı daha yüksektir. Ayrıca psikiyatrik hastalıklar dışında özkıyım girişimi ve kendini yaralama davranışıyla da ilişkilidir (41).

Madde kullananlar ve kullanmayanların dürtüsellik düzeyleri arasındaki fark ortaya konsada bu madde kullanımı ile dürtüsellik arasındaki neden sonuç ilişkisine açıklık getirmemektedir (48). Dürtüsellik ve madde bağımlılığı arasındaki ilişkiyi açıklamak için üç kuram ileri sürülmektedir. İlki dürtüsellik düzeyinin yüksek olmasının madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığına yol açtığı; ikincisi madde kullanımının dürtüsellik arttırdığı; üçüncüsü ise dürtüsellik ve madde bağımlılığının üçüncü bir faktörle ilişkili olduğudur (49). Madde kullanımının ilk madde denemesinden sonra sürekli ve düzenli kullanıma dönüştüğü evrede dürtüsellik etkili olduğu ve bunun dürtüsellik madde kullanımına yol açtığı kuramını desteklediği öne sürülmektedir (49). Dürtüsellik bağımlılık spektrumu açısından sadece maddeye başlamayı ve madde kullanımını değil kişinin maddeyi bırakmasını, relapsı ve tedavi başarısını da etkilemesi nedeniyle önemlidir (49).

Bir evlat edinme çalışmasında çocuklardaki yüksek düzeydeki davranışsal disinhibisyonun biyolojik ebeveynlerdeki alkol bağımlılığının varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı Çalışmada düşük düzeydeki davranışsal disinhibisyonun genetik olarak aktarılan ve madde kullanım riskini arttıran genetik bir eğilim olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (50).

Alkol (51) ve benzodiazepinler (52) akut etkileriyle doz bağımlı olarak inhibisyonu azaltır, dolayısıyla dürtüsel davranışı arttırırlar. Kronik madde kullanımının prefrontal kortekste meydana getirdiği yapısal değişiklikler sonucunda davranışsal kendini kontrol mekanizmalarında bozulma meydana gelir (53). Madde kullanımıyla beyinde nörotoksositeye bağlı makroselüler yapısal bozukluklar ya da gen ekspresyonundaki, sinaptogenez ve nörogenezdeki değişiklikler inhibitör kapasitenin bozulmasına yol açar. İnhibitör mekanizmaların bozulması disinhibisyonun yani dürtüsel davranışların ortaya çıkmasına neden olur (44).

Kollins ve arkadaşlarının çalışmasında (54) dürtüselliğin daha yüksek olduğu kişilerin alkol, sigara ve esrar kullanmaya başlama yaşının daha küçük olduğu ve daha fazla yasa dışı madde kullandığı belirlenmiştir. Ayrıca dürtüselliğin kullanılan alkol miktarı ile pozitif yönde ilişkili olduğu (55) ve dürtüsellik düzeyi yüksek kişilerin alkole daha küçük yaşta başladığı (56) bildirilmiştir. Bu açıdan erken başlangıçlı alkol bağımlılığında dürtüselliğin yüksek olacağı öngörülebilir.

Alkol bağımlılarında yüksek düzeyde dürtüsellik saptanmıştır (57). Ayrıca alkol bağımlılığı tiplerinden EB grubunda GB grubuna göre daha yüksek derecede dürtüsellik olduğu gözlenmiştir (58). Irwin ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada alkol bağımlılığında erken başlangıcın heyecan arama ve dürtüsellikle ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (59).

2.3.3. Mizaç Özellikleri ve Dürtüsellik İlişkisi

Dürtüsellik ile mizaç ve karakter özelliklerinin yakından ilişkili olduğu ve bu konuda yapılacak araştırmaların bir endofenotipin tanımlanmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir (60). Cloninger ve arkadaşlarının kişilik modeline göre inhibisyon düzeyi düşük bireylerde, yüksek risk alma eğilimi dürtüselliğe yol açmaktadır (32). Bu da dürtüselliğin düşük ZK ve yüksek YA'nın birleşiminden oluştuğu anlamına gelmektedir.

Pierò'nun genel anksiyete bozukluğu hastalarında yaptığı çalışmada (61) yüksek YA'nın dürtüselliğin bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. BDÖ-11'in alt boyutlarına bakıldığında ise "dikkatsel dürtüsellik", YA ile pozitif, ÖB ile negatif yönde ilişkili; "motor dürtüsellik" YA ile pozitif yönde ilişkili; "plansızlık dürtüselliği" YA ile pozitif, "kendini yönetme" ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur (61).

Evren ve arkadaşlarının 102 alkol bağımlısı ile yaptıkları 12 aylık izlem çalışmasında YA, aşırma ve dürtüselliğin relapsla ilişkisi incelenmiştir. Alkol bağımlılarında YA puanları ile BDÖ-11'in toplam puanının ve alt boyut puanlarının ilişkili olduğunu ayrıca bu puanların aşırma ile de ilişkili olduğunu, hem YA'nın hem de dürtüselliğin relaps için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (62).

Martinotti ve arkadaşlarının (63) normal popülasyonda yürüttükleri çalışmada yüksek YA puanlarının dürtüsellikle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Dürtüsellik ile mizaç ve karakter özelliklerini ortaya koymak için yapılan çalışmaların ortak sonucu yüksek düzeyde YA dürtüsellikle ilişkili olduğudur (61,63-65).

2.4. Alkol Bağımlılığının Genetiği

2.4.1. Alkol Bağımlılığında Genetik Araştırmalar

Alkol bağımlılığının etyolojisinde bireysel ve çevresel faktörlerin ne oranda etki ettiği bilinmemekle birlikte erken dönemde alkol kullanımına başlamada çevresel faktörlerin etkili olduğu ilerleyen dönemde ise genetik etkinin katkısının giderek arttığı belirlenmiştir (66).

Henüz alkol bağımlılığından sorumlu kesin genetik yapı ortaya konabilmiş değildir. Genetik etkinin ortaya konmasına karşın sorumlu genin ortaya konamaması hastalığın inkomplet penetrans gösteren ya da multifaktöriyel, poligenik bir kalıtım kalıbına sahip olması ile açıklanmaya çalışılmaktadır. İnkomplet penetrans hastalığın kuşak atlayarak kendini göstermesi olarak açıklanabilir (66).

Bir kişide alkol bağımlılığı gelişmesinde genetik etkenlerin tüm varyansın %60'ını açıklayabildiği, geriye kalan %40'ın ise çevresel risk etmenler tarafından belirlendiği yönünde araştırma bulguları bulunmaktadır (67,68). Alkol kullanımının başladığı yaş ile genetik altyapının ilişkili olabileceği kuramı epidemiyolojik çalışmalarda incelenmiştir. Alkol kötüye kullanımı 20 yaşından önce başlayan hastaları erken başlangıçlı olarak sınıflandıran bir çalışmada, erken başlangıçlı erkek alkol bağımlılarında kalıtsal etkileri %72,5 saptanmıştır. Geç başlangıçlı grupta ise kalıtsal etkinin daha az olduğu ve bu kalıtsal etkinin varyansının %27,5 düzeyinde olduğu bulunmuştur (69).

2.4.2. İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları

Erkek evlatlıkları değerlendiren bir çalışmada, aile öyküsü olmayanlarla karşılaştırıldığında, biyolojik ebeveynlerinin en az birinde alkol bağımlılığı olan evlatlıklarda alkol bağımlılığı geliştirme riski 1.6 ile 3.6 kat artmış olarak saptanmıştır (70). Avustralya’da 5889 ikizden oluşan örneklem alkol bağımlılığı tanısı açısından değerlendirmiş ve monozigotik ikiz eşlerinin alkol bağımlılığı açısından değerlendirilmesi sonucunda risk varyansının %64’ lük bölümünün kalıtsal etmenler ile açıklanabildiği görülmüştür (71). İsveç’ ten alınan bir örneklem üzerinde yürütülen bir çalışmada ise alkol bağımlılığı riskinin %54’ ünün genetik, %14’ ünün ise ikizler arasında ortak ailesel etmenlerle açıklanabildiği saptanmıştır (72). Bu konuda yürütülmüş bir başka önemli çalışmada 3516 erkek ikiz çift değerlendirilmiş, alkol bağımlılığı tanısının monozigotik ikizler arasında %49 oranında ortak olduğu bulunmuştur (73).

Sonuç olarak evlat edinme ve ikiz çalışmaları ile alkol bağımlılığında, eşlik eden ek tanıların ya da başlangıç yaşı gibi diğer fenotipik özelliklerin kalıtsal kökenlerini işaret eden bulgular elde edilmiştir.

2.4.3. Genom-boyu İlişkilendirme Çalışmaları

Bu çalışmalar hastalık patofizyolojisi ile ilgili bilgileri kullanmadan yürütülmektedir. Bu sayede hastalık ile ilgili biyolojik süreçler ile ilgili aday genler üzerinde yürütülen araştırmalarla karşılaştırıldığında hem yeni potansiyel genleri ortaya çıkartabilme hem de daha güçlü ilişkiler ortaya koyabilme avantajına sahiptirler (74). Alkol bağımlılığı ile ilgili yürütülen genom-boyu tarama çalışmaları ile alkol bağımlılığı ile ilişkili kromozom bölgeleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) grubu ve National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) çalışma grupları bu alanda önemli araştırmalar yürütmüşlerdir. Her iki grup da kromozom 4q üzerinde yer alan alkol dehidrogenaz enzimi gen kümesi yakınlarında bir anlamlı ilişki bildirmişlerdir (75,76). İrlanda’dan

474 aileyi inceleyen bir başka çalışmada da, en güçlü sonuçlar yine alkol metabolizmasında yer alan enzimlerin genlerinin yer aldığı 4. Kromozom üzerinde ortaya çıkmıştır (77). Bu çalışmaların yanı sıra Ehlers ve arkadaşlarının 243 Amerikan Kızılderilisi üzerinde yürüttükleri çalışmada, 4. ve 12. kromozomlar üzerinde alkol kullanımının şiddeti ile ilişkili bölgeler, 6. 15. ve 16. kromozomlar üzerinde ise alkol kesilme belirtileri ile ilişkili bölgeler gösterilmiştir (78). Afrika kökenli Amerikalı bir örneklem üzerinde yürütülen bir araştırmada ise 10. kromozom üzerinde alkol bağımlılığı ile ilişkili olma potansiyeli taşıyan bir bölge saptanmıştır (79).

2.4.4. Aday Genleri İnceleyen Araştırmalar

Genetik polimorfizm bireyler, gruplar ya da popülasyonlar arasında gözlenen DNA dizi farklılıkları olarak tanımlanabilir. DNA’da ortaya çıkabilecek mutasyonlar, tam işlev kaybı ya da değişikliğine sebep olabilirler. İşlev kaybı ya da değişikliğine sebep olmayan genetik varyasyonlar ise toplumda çok sıktır. Alkol bağımlılığının da aralarında yer aldığı çok-genli hastalıklarda, mutasyonlardan ziyade, sıklığı yüksek ılımlı genetik polimorfizmlerin önemli role sahip olduğu görüşü kabul görmektedir (80). Son döneme kadar alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilebilen genetik lokuslar sadece alkol metabolizmasında görev yapan enzimlerin genlerinden ibaretken bu konudaki çalışmaların artması ile birlikte aday bölgelerin sayısı artmıştır (74).

2.4.5. Bağımlılık Yolakları ile ilgili araştırmalar

Alkolün bağımlılık yapıcı etkileri nöronlar ve yolaklar üzerindeki çeşitli etkileri ile ortaya çıkmaktadır. Bu etkilerin ortaya çıktığı nörotransmitter sistemlerine ait enzimler ve reseptörleri kodlayan genlerde yer alan polimorfizmler ile alkol bağımlılığını açıklamaya yönelik araştırmalar yürütülmüştür. Özellikle alkol bağımlılığı alt tiplerinde çeşitli bağımlılık yolakları ile ilişkili aday genleri inceleyen çalışmalardan ortaya çıkan veriler gün geçtikçe zenginleşmektedir. Alkolün agonistik etki yaptığı γ -aminobütirik asit (GABA) reseptörlerini kodlayan genlerde yer alan polimorfik alanlar ile alkol bağımlılığı tanısı arasındaki ilişkiler çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Edenberg ve arkadaşlarının bu genler üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda, özellikle

reseptörün α -2 alt birimini kodlayan bölge ile bağımlılık tanısı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (81).

Bu bulgu başka popülasyonlarda yürütülen çalışmalarda da tekrarlanmıştır (82,83). Erken başlangıçlı, ailesinde alkol bağımlılığı hikayesi olan ve yaşadığı madde bağımlılığı eştanısı olan hastalarda bu polimorfizmin etkisi daha güçlü bulunmuştur (84). GABA sisteminde yer alan, özellikle hücre içi GABA düzeyinin sağlanmasında önemli olan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimini kodlayan GAD-1 genini değer alan polimorfizmler de alkol bağımlılığı tanısı ile yüksek düzeyde ilişkili bulunmuştur (85). Ayrıca İrlanda kökenli bir örnekleme GAD-1 geninde yer alan çeşitli polimorfizmlerin, başlangıçtaki alkol duyarlılığı ve başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (86).

Bu konuda yapılmış çalışmalar arasında, özellikle prefrontal kortekste dopamin yıkımından sorumlu olan katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimini kodlayan COMT geni ile ilgili çalışmalar ön plana çıkmaktadır. COMT'un 158. aminoasidinin valin ya da metionin olması enzimin işlev düzeyini etkilemektedir. Bu tek nükleotid polimorfizmine bağlı ortaya çıkan değişiklik sonucunda, COMT aktivitesi, "met/met" olan bireylerde düşük, "val/met" olan bireylerde orta, "val/val" olan bireylerde ise yüksek düzeyde bulunmuştur (91). COMT aktivitesi düşük olan "met/met" alkol bağımlılarının, Cloninger sınıflamasına göre daha çok tip I alt grubunda yer aldıkları görülmüştür (88). Aynı zamanda COMT aktivitesi düşük olan Tip I alkol bağımlılarında, kayıp-suçluluk duygularının ve zarardan kaçınmanın daha fazla oluşu, Tip II grubuna göre yenilik arama ve dışa dönüklüğün daha düşük düzeyde oluşu ve de daha yüksek nörotisizm, bu işlevsel polimorfizm ile ilişkilendirilmiştir (88).

Erken başlangıç-geç başlangıç ayrımıyla özgün genetik özellikleri ilişkilendiren çalışmalar yapılmıştır. Örneğin Dahmen ve arkadaşları 2005'te YA ve ZK gibi kişilik özellikleriyle ilişkili olan endojen katekolaminlerin metabolizmasından sorumlu tirozin hidroksilaz (TH) üzerinde yaptıkları araştırmada TH Val-81-Met polimorfizminin alkol bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre ve EB grubunda GB grubuna göre daha sık görüldüğünü ortaya koymuşlardır (6).

Anksiyete ile ilişkili kişilik özelliklerinin, COMT aktivitesi düşük sağlıklı bireylerde de daha sık olduğu saptanmıştır (89). Bu durum anksiyete ile ilgili kişilik özellikleri belirgin olan Tip I alkol bağımlıları ile benzerdir (90).

Alkolün antagonistik etki gösterdiği n-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörünün altbirimlerini kodlayan genlerde yer alan polimorfizmlerin incelendiği çalışmalar yürütülmüştür. 1A ve 2B altbirim genlerinin incelendiği bir çalışmada, bu genlerde yer alan bazı polimorfizmlerin erken/geç başlangıç, alkol kesilme sendromunun şiddeti gibi bazı alkol bağımlılığı özellikleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (91).

NET (norepinefrin taşıyıcısı), norepinefrinin presinaptik sinir uçlarına geri alımını sağlayarak sinaptik aralıkta norepinefrin (NE) etkisini sonlandıran, NE homeostazı açısından önemli bir taşıyıcı proteindir (92,93). NET işlev değişikliğine neden olabilecek polimorfizmlere bakıldığında, genin transkripsiyonunun başlamasını sağlayan promoter bölgesinde yer alan -3081 konumundaki SNP ön plana çıkmaktadır (98). Kim ve arkadaşlarının 2006 yılında yürüttüğü çalışmada bu promotor bölge SNP'si ilk kez tanımlanmış ve polimorfik olarak ortaya çıkan Timin alelinin, Adenin aleline göre gen ekspresyonunu %25-28 oranında azalttığı gösterilmiştir (94). Alkol bağımlılığında NET polimorfizmleri ile ilgili olarak yürütülen bir çalışmada T-182C ve G1287A polimorfizmlerinin alkol bağımlılığı riski ya da alkol bağımlılığı alt tipleri ile ilişkisi gösterilememiştir (95). Bir başka araştırmada Polonya'lı bir örneklemde G1287A alkol bağımlılığı riski ya da kesilme belirtileri şiddeti ile ilişkilendirilmemiştir (96).

Cloninger'in MKE'si ile ölçülen ÖB düzeyi, serebrospinal sıvıda artmış norepinefrin metabolitleri ile ilişkilendirilmiş, G1287A SNP'nin A varyant aleline sahip erkek alkol bağımlılarında anlamlı olarak artmış bulunmuştur (97,98).

Yakın zamanda, 785 alkol bağımlısı üzerinde yürütülen bir araştırmada NET'de yer alan iki SNP (rs36020, rs36029) alkol bağımlılığı riski ile ilişkili bulunmuştur (99). α 2-adrenerjik reseptör genlerinde yer alan iki SNP (rs521674, rs602618) ise aile öyküsü varlığı ile ilişkilendirilmiş, bu sonuç ile ilgili olarak aile öyküsü varlığının farklı bir stres yanıtı ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır (99).

Bağımlılık yapıcı diğer maddelerde olduğu gibi alkol ile ortaya çıkan etkilerde ve de bağımlılık oluşturmada endojen opioidlerin önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Akut alkol alımı ile birlikte beyinde ödül ve pekiştirme ile ilişkili bölgelerde μ -opioid reseptörlerinin ligandı olan β -endorfin salınımının arttığı gösterilmiştir. Bu gözlemden yola çıkarak, opiyat sisteminin alkol bağımlılığının ortaya çıkışında, alkolün pozitif pekiştirici etkilerinin sağlanmasında önemli rolünün olduğu düşünülmektedir (100).

Opiyat sistemi içerisinde yer alan peptid ve reseptörlerin polimorfizmlerini bağımlılık ile ilişkili bozukluklarda inceleyen pek çok çalışma arasında özellikle μ -opioid reseptör geninde yer alan A118G tek nükleotid polimorfizmi ile ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir. Genin 118. pozisyonunda ortaya çıkan adenin-guanin değişikliği ile birlikte, A118G (Asn40Asp, rs1799971) olarak adlandırılan SNP'in toplumda görülme sıklığı farklı etnik gruplar üzerinde yürütülen çalışmalarda %10 i A118G SNP ile ilgili yürütülen çalışmalarda, alkol bağımlılığı ile bu polimorfizm arasında güçlü bir ilişki saptanamamıştır (101).

Kişilik özellikleri ile A118G polimorfizmleri arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalarda, herhangi bir özellik ortaya koyamayan çalışmaların (103) yanı sıra μ -opioid reseptörü gen polimorfizmleri ile ödüller ile ilişkili uyaranlara duyarlılıkla karakterize dışa dönüklük mizaç özelliği arasında ilişki bulan çalışmalar da vardır (104).

Bu çalışmada değerlendirilen **5HTTLPR**'ni kodlayan genler ile alkol bağımlılığının ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar da mevcuttur.

2.4.5.1. Alkol Kullanım Bozukluğu ve Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5HT) uyku, ağrı, platelet işlevi, motor etkinlikler gibi birçok fizyolojik yolakta görev alan bir monoamin nörotransmitterdir. Santral sinir sistemi ile ilgili olarak en iyi araştırıldığı alanlar duygudurum ve davranış regülasyonu

üzerine olan rolüdür (105). Bu alanda yapılan ve sayısı giderek artan genetik araştırmalar da serotonin disregülasyonun psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisine dair rolüne ışık tutmaktadırlar (105).

İnsanda 5HT iki basamaklı bir işlem sonucu triptofandan sentezlenir. 5HT kendisi kan beyin bariyerini geçemediğinden santral sinir sisteminde triptofanın triptofan hidroksilaz ve aminoasid dekarboksilaz enzimlerince dönüştürülmesiyle oluşur. 5HT sentezlendikten sonra akson terminalinden veziküller içinde depolanır (106,107). Depolarizasyon sonrası salınan 5HT postsinaptik reseptörlere potensiyalizasyon sağlamak için, presinaptik otoreseptörlere de daha fazla serotonin salınımını engellemek üzere bağlanır. Şimdilerde 5HT reseptörünün tanımlanmış 14 farklı alttipi bulunmaktadır. Bunlardan bazılarının hangi işleve sahip olduğu kesin olarak bilinirken (örneğin 5HTD1 vazokonstrüksiyon), özellikle santral sinir sistemindekilerin hem tek başlarına hem de birbirleriyle olan etkileşimleri açısından yaptıkları çoklu görevler tam aydınlatılmış değildir (107).

5HT'nin MAO-A enzimi ile etkileşmesinin sonucu olarak 5-hidroksiindolasetaldehit oluşur ve bu metabolit aldehit dehidrogenaz aracılığıyla aldehitlenerek ana metaboliti olan 5- hidroksiindolasetikasite (5-HIAA) dönüşüp önce beyin omurilik sıvısına (BOS), sonra kan ve idrara geçerek atılır (108). 5HT'nin agresyon üzerine inhibitör etki gösterdiği bilinen bir gerçektir. BOS 5-HIAA seviyelerinin düşmesi merkezi serotonin etkinliğinin düştüğünü gösterir. Siddet içeren özkıyım girişimlerinde ve yaşamboyu aşırı saldırganlık sergileyen bireylerde düşük BOS 5-HIAA seviyeleri tespit edilmiştir (108). Ayrıca saldırganlıkla BOS 5-HIAA seviyeleri arasında ters orantı vardır. Dürtüsel saldırganlarda, dürtüsel olmayanlara göre BOS 5-HIAA seviyeleri daha düşüktür. Yine yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuklarda, saldırganlık derecesi ile BOS 5-HIAA seviyeleri arasında ters orantı tespit edilmiştir (108).

Beynin serotonerjik işlevini incelemenin bir yolu serotonerjik ajanlar (5-HT prekürsörü L-triptofan ya da 5-hidroksitriptofan, serotonin salınımını artıran fenfluramin, 5HT1A reseptör agonisti olan buspiron ya da ipsapiron, ya da nonspesifik 5-HT reseptör agonisti m-chlorophenylpiperazine yani mCPP gibi) verilerek 5HT reseptörleri vasıtasıyla kontrol edildiği düşünülen plazma prolaktin ya da kortizol gibi

hormonların bu uyarıcı ajanlara cevabının ölçülmesi ile yapılan dinamik (challenge) testlerdir. Bu testler alkol bağımlılarında da uygulanmıştır. Alkol içmekte olan (109) ya da içkiyi bırakmış alkol bağımlılarında (110-112) 5-hidroksitriptofan, d-fenfluramin ya da mCPP'ye kortizol ya da prolaktin cevaplarının sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak alkol bağımlılarında 5HT1A, 5HT1C ve 5HT2C reseptörlerinde duyarlılık azalması olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında daha anksiyöz ve zarardan kaçınan kişilik yapısına sahip alkol bağımlılığı tipi olan tip I (geç başlangıçlı) alkol bağımlılarının mCPP'ye ya da fenfluramine (113) hormon cevaplarının farklı olduğunu, dolayısıyla tip I ve II alkol bağımlılığının serotonerjik işlev bozukluğu açısından da farklı olduklarını ileri sürenler vardır. Nitekim alkol bağımlısı saldırgan bireylerde yapılan bir çalışmada BOS'ta düşük 5- HIAA konsantrasyonunun ailede alkolizm ve şiddet öyküsü ile ilişkili olduğu bulunmuştur (114). Dolayısıyla, aksini bulanlar varsa da (115) azalmış serotonerjik iletimin alkolizmin antisosyal alt tipi (tip II, erken başlangıçlı) ile ilişkili olduğu daha çok öne sürülmektedir (108,109).

Alkolizmde serotonerjik sistemle ilgili yapılan genetik çalışmalar genellikle serotonerjik işlev bozukluğu ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi doğrulayan sonuçlar vermiştir. Alkolizm ile triptofan hidroksilaz geni, serotonin taşıyıcısı geni ve 5- HT1B reseptör geni (HTR1B) arasında ilişki olduğu bildirilmiş, ancak diğer 5HT reseptör genleri olan HTR1A, HTR2A, HTR2C genleri ile alkolizm arasında genetik bir ilişki bulunamamıştır (19,116).

Serotonerjik defektile ilişkilendirilen Tip II (erken başlangıçlı) alkol bağımlılığında şiddet davranışı siktir. Düşük aktiviteli 5-HTT genotipi ile dürtüsel şiddet davranışı olan erken başlangıçlı alkol bağımlılığı arasında ilişki bulunmuştur (117).

2.4.5.2. Alkol Kullanım Bozukluğu ve 5HTTLPR

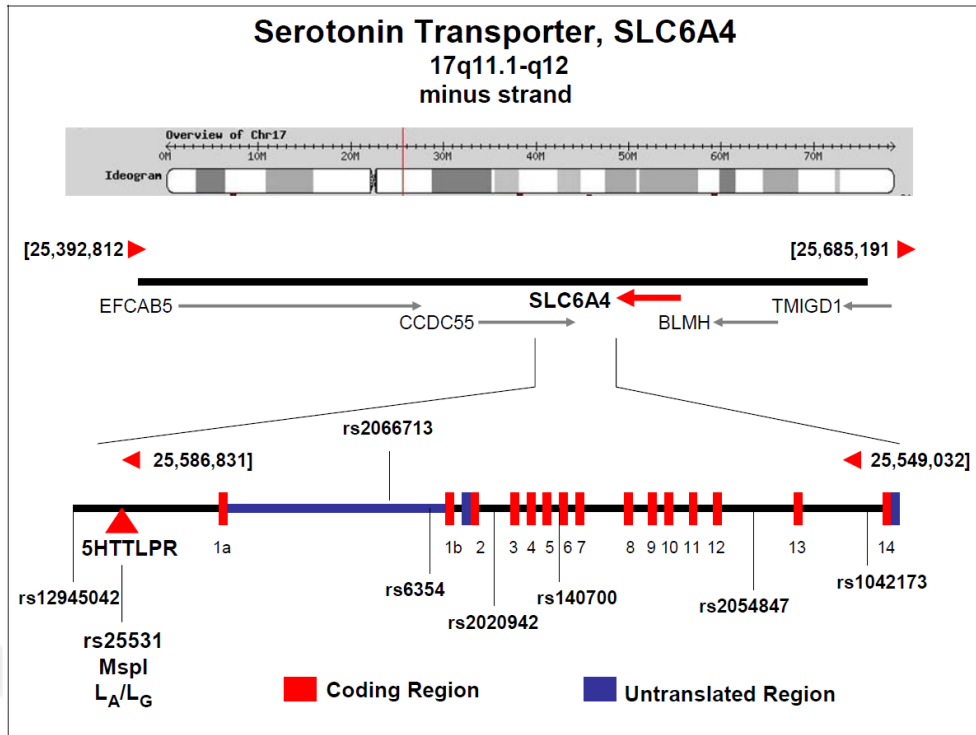
Serotonin presinaptik hücre zarında yerleşik serotonin taşıyıcısı protein (5HTT) tarafından hücre içine alınıp monoamin oksidaz enzimi tarafından metabolize edilinceye dek sinaptik aralıkta kalır. Yani 5HTT serotonerjik nörotransmisyonun sonlandırılmasında ilk basamakta görev alır. Hücre içine alınan 5HT bir sonraki

deşarjda kullanılmak üzere tekrar paketlenir. Bu işlevi sayesinde 5HTT sinaptik aralıktaki 5HT düzeyini ve böylelikle de postsinaptik sinyalin etki süresi ve büyüklüğünü kontrol eder. SLC6A4 (solute carrier family 6 neurotransmitter transporter, serotonin, member 4) serotonin taşıyıcısı proteinin genetik kodu yani lokus sembolüdür. SLC6A4 polimorfik varyantları fizyoloji, psikiyatri ve nörobilimde en çok araştırılabilen gen olmuştur.

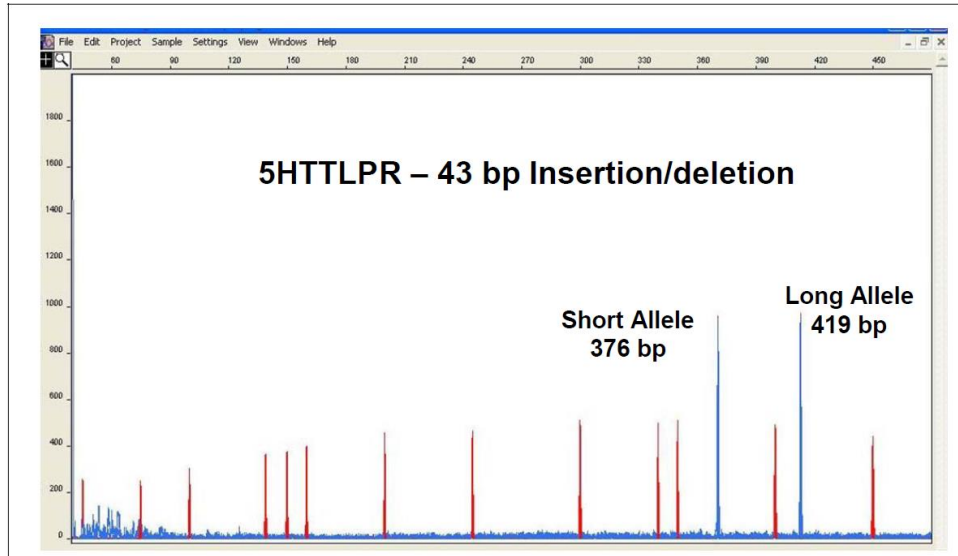
Polimorfizm DNA segmentinde yer alan ve bir allelin çok sayıda farklı tezahürüne, hatta olup olmamasına yol açabilen genetik varyantlardır. Polimorfizmler genin ekspresyonunu ve aktivitesini belirler. SLC6A4 serotonerjik nörotransmisyonun regülasyonunda belirleyicidir.

Bir genin ekspresyonunu o genin başlangıcında bulunan RNA polimerazın bağlanması ve transkripsiyonu başlatmasına izin veren bir promotor bölge belirler. 5HTTni kodlayan genin promotor bölgesindeki polimorfizme göre transkripsiyonel aktivite, dolayısıyla RNA ve protein sentezi değişir . SLC6A4 genetik materyal üzerinde 17q11.1-17q12 şeklinde haritalanmıştır. Promotor bölgesinde 5-HTTLPR diye bilinen 22 baz çiftlik işlevsel bir insersiyon/delesyon polimorfizmi içerebilir. 5HTTLPR 16 ya da 14 tekrarlayan bölge içermesine göre kısa (S) ya da uzun (L) allel olarak değerlendirilir (118). İnsan kromozomu iki kopyadan oluştuğu için bir insan S homozigot (SS), L homozigot(LL) ya da heterozigot LS taşıyıcısı olabilir. L homozigotların diğerlerine göre 1.4-1.7 kat daha fazla 5HTT m-RNA üretimini dolayısıyla serotoninin sinaptik aralıktan 1.9-2.2 kat daha hızlı şekilde çekilmesini sağladıkları gösterilmiştir (119).

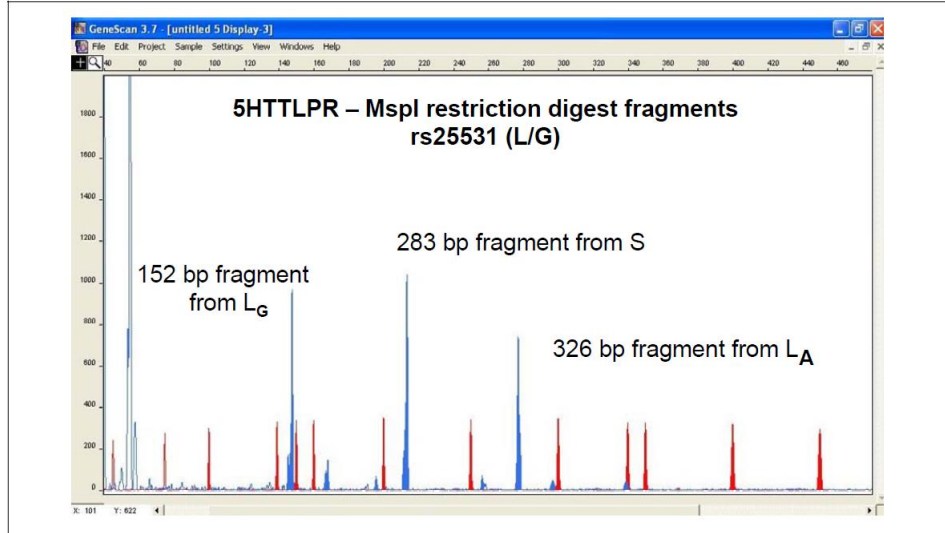
Ayrıca L allelin tek gen varyantları (Adenin yerine Guanin nükleotidi yerleşmesiyle oluşan) arasında da işlevsel olarak farklılık saptanmıştır. Lg, S ile benzer şekilde düşük düzeyde taşıyıcı m RNA transkripsiyonu sağlar. La alleli ise toplumda daha yaygın olan tiptir ve yüksek düzeyde m RNA transkripsiyonuna yol açar (120).



Şekil 1. Serotonin taşıyıcısının organizasyonu (121)
Resim 5HTTLPR ve rs25531 de dahil birçok tek nukleotid polimorfizmi (SNP) içermektedir.



Şekil 2. Baz çifti sayısına göre tespit edilen kısa ve uzun alleller (121)
Kırmızı çizgiler uzunluk standart çizgileridir



Şekil 3. Baz çifti sayısına göre tespit edilen S/LA ve LG allelleri (121)
Kırmızı çizgiler uzunluk standart çizgileridir

Alkol bağımlılığı olan kişilerde yapılmış 5HTTLPR ile ilgili ilişkilendirme çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (122). Bağımlılık gelişiminde serotonin taşıyıcısı stresle baş etme, emosyon ve davranış kontrolü gibi mekanizmalar üzerinden rol oynar (123).

2010 yılında yapılmış 145 çalışmanın incelenip 22'sinin dahil edilme ölçütlerini karşıladığı bir metaanalizde en az bir adet S alleli varlığında alkol bağımlılığı ile orta halli de olsa anlamlı bir ilişki olduğu gözlenirken homojen S/S polimorfizmi varlığında bu ilişki açısından çok daha kesin sonuçlara ulaşılmıştır. (9)

Bordukalo-Niksic ve arkadaşlarının 724 vaka ile yaptıkları araştırmada serotonin taşıyıcısı ve monoaminooksidaz-A geni polimorfizmleri ve alkol kullanım bozukluğu tipleri arasındaki ilişkiye bakılmış, sonuçlar erken başlangıçlı alkolizmde serotonerjik genetik yatkınlığa işaret eder şekilde gelmiştir (10).

Bunun yanında ilişki bulamamış çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Hill EM ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antisosyal alkolizmle bu polimorfizm arasında anlamlı ilişki bulamamıştır (11).

Stoltenberg SF ve arkadaşlarının 150 Kafkas olgu ve bunlardan 50'sinin ailesi ile yaptıkları çalışmada alkolizm tanısı, alttipi ya da kişilik özellikleriyle herhangi bir 5-HTTLPR alttipini ilişkilendirecek bir sonuca ulaşmamışlardır (124).

Alkol bağımlılığının gelişme mekanizmaları, kullanılan alkol miktarı, kompulsif içme, tıknırcasına içme, zorlu yaşam olaylarıyla baş etme mekanizması olarak içme ya da relapslarla ilişkili genetik araştırmalar da yapılmıştır. Adölesanlarda kullanılan alkol miktarı ile S allel taşıyıcılığı arasında ilişki saptamış çalışmalar vardır (125).

Matsushita ve ark 967 alkol bağımlısı ve 270 sağlıklı kontrol içeren çalışmalarında tıknırcasına içme davranışı ile homozigot S allel taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (126). Alkol detoksifikasyon tedavisi görmekte olan 124 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kompulsif alkol içme isteğiyle L alleli arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (127).

Pinto ve arkadaşları 3 aylık ayıklık sonrası relaps yaşamış 48 erkek alkol bağımlısı ile yaptıkları çalışmada relapsla S alleli taşıyıcılığı arasında anlamlı derecede ilişki bulmuşlardır (128).

Armeli ve arkadaşları içme motivasyonları üzerine 360 olgu ile yaptıkları 4 yıllık bir izlem araştırmasında öngörülenin aksine stresli yaşam olayları ve alkol kullanımı ile Lg ya da S alleli arasında ilişki gösterememişlerdir. Ayrıca cinsiyet farklılığının önemini vurgulayacak şekilde iki risk alleli (Lg ya da S) taşıyıcısı erkeklerde La/La taşıyıcılarına göre alkolün stresle başetme motivasyonu ile daha az kullanıldığını saptamışlardır (129).

2.5. Mizaç Özellikleri ve Dürtüsellik Genetiği

2.5.1. Mizaç Özelliklerinin Genetiği

Son iki dekattır yapılan araştırmalarda kişilik özelliklerinin biyolojik olarak açıklanmasına yönelik giderek artan bir eğilim gözlenmektedir. Bu açıdan özellikle genetik araştırmalar önem arzetmektedir (130).

Mizaç boyutlarının genetiği ile ilgili ilk çalışma 1996'da YA ve dopamin DR4 exon III tekrar bölgesi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmadır. Hemen ardından ZK ile 5HTTLPR ilişkisini gösteren çalışmalar gelmiştir. Sonraki dekatta yüzlerce benzer araştırma yapılmış, istikrarlı olmasa da ilk bulguları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum kişilik özelliklerinin Mendeliyen olmayan kalıtım gösteren karakteristiği, poligenik kalıtımı ya da çalışmaların heterojen yapısı ile açıklanabilir. Halen kişilik özelliklerinin genetiği net olmamakla birlikte nöroimajinasyon gibi birçok yeni paradigma en azından 5HTTLPR ile anksiyete ilişkili kişilik özelliklerinin bağlantısını desteklemektedir (120).

Bunun yanında 2004'te yayımlanan 22 araştırma makalesinin incelendiği 5629 vakalılık bir metaanalizde anksiyete ilişkili kişilik özellikleriyle 5HTTLPR S allel taşıyıcılığı arasında anlamlı derecede ilişki bulunamamıştır (131).

Özbildirim ölçeklerine dayalı metaanalizler 5HTTLPR ile ZK ve DR4 D4.7 ile YA ilişkisini ortaya koymada başarısız olmuşken DR4 521T promotor bölge tek nükleotid polimorfizmi ile YA ilişkisi açısından daha güçlü veriler olduğunu saptamışlardır (120).

127 sağlıklı gönüllünün DAT, NET and 5-HTT polimorfizmleri açısından tarandığı bir çalışmada MKE uygulanmış, 5HTTLPR S/S homozigot taşıyıcılarının L/L homozigotlara göre altboyutlardan ZK skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (132). 2000 yılında 946 katılımcı ile yapılan ve mizaç karakter envanterinin basit bir genetik mimariyle eşleştirilip eşleştirilemeyeceğinin araştırıldığı bir çalışmada şimdiye

kadar öne sürülenin aksine ne YA ile DR4, ne de ZK ile 5HTTLPR ilişkilendirilebilmiştir (133).

Yine SCL-90 ile psikiyatrik belirtileri taranmış 57 sağlıklı Meksikalı'nın 5HTTLPR açısından değerlendirildiği bir çalışmada mizaç boyutları ile bu polimorfizmin herhangi bir varyantı açısından anlamlı ilişki gösterilememiştir (134).

Alkol kullanım bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışmalara gelince 1998 yılında ICD-10'a göre antisosyal kişilik bozukluğu tanısı almış 64 alkol bağımlısı üzerinde yapılan araştırmada Cloninger'in tip II alkolizm hastalarında S alleli ve yüksek YA ve düşük ZK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (135).

Benzer şekilde Koller ve ark 368 alkol bağımlısı ile çalıştıkları araştırmada S alleli taşıyıcılarının düşük ZK skorları olduğunu tespit etmişlerdir (136).

Bunun yanında mizaç boyutları ile herhangi bir serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi varyantı arasında ilişki tespit edemeyen çalışmalar da vardır. 697 alkol kullanım bozukluğu olan olgu ve 270 kontrol olgusu çalışıldığı bir araştırmada 5HTTLPR'nin farklı altgruplarıyla MKE açısından anlamlı ilişki bulamamıştır (126).

2.5.2. Dürtüsellik Genetiği

Kişiler arasında dürtüsellik açısından ortaya çıkan farkların genetik ya da mizaç özelliklerinin ya da farmakolojik ve nöral faktörlerin çevresel deneyimlerle etkileşmesi sonucunda olduğu öne sürülmektedir (137). Dürtüsellik genetik aktarımında serotonin ve dopamin sistemlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (138). İkiz çalışmaları dürtüsellik kalıtılabilirliğinin % 45 olduğunu göstermişlerdir (139).

Dopamin dürtüsel karar verme süreçlerinde önemli rol oynar. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun dürtüsellik ile ilişkisi açıktır ve dürtüsellik genetiğini açıklayamaya yönelik çalışmalar genelde bu hasta grubu üzerinde yapılmıştır. 2001

yılında yapılmış bir metaanaliz DRD4 7 tekrar polimorfizmi ile DEHB arasında küçük ama anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır (140). 2005 yılında yapılan bir başka metaanalizde benzer bulguya ulaşmış ayrıca 4 tekrar bölgesi polimorfizmin hastalıktan koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür (141).

DR4 reseptörünün kritik rolü DRD4 geni olmayan farelerde olan farelere göre uyarılara verdikleri azalmış davranışsal yanıtlar sayesinde tespit edilmiştir. DRD4 gen varyantları 2 ile 10 arası tekrar bölgesi içermelerine göre belirlenir. Bunlardan 7 tekrar bölgesi içerenlerin işlevsel açıdan en az aktif olanı olduğu saptanmıştır. Bu açıdan dopamin uyarısına en az yanıt veren de bu polimorfizmdir. Yine dopaminin ekstraselüler alandan temizlenmesinden sorumlu olan DAT geni ile dürtüsellik ilişkisini araştıran çalışmalar vardır. DEHB hastalarından DAT geninin 10 tekrar bölgesi varyantını taşıyanlarda yüksek düzeyde dürtüsellik tespit edilmiştir (142).

COMT geni tarafından kodlanan Katekol-O-Metil transferaz (COMT) enzimi özellikle prefrontal bölgede dopaminin yıkımından sorumludur. COMT enziminin aktivitesi, enzimatik aktivitede anlamlı varyasyonlara sebep olan ortaklaşa bir polimorfizm tarafından regüle edilir (141). COMT geni 108/158 kodonunda valin (val)-metionin (met) aminoasit değişimi sonucu ortaya çıkan, val içeren (yüksek) ve met içeren (düşük) aktiviteli üç genotip tanımlanmıştır (Val/Val, Val/Met, Met/Met). Düşük enzim aktiviteli genotiplerde enzim aktivitesi yaklaşık 4 kat azalmakta, böylelikle katekolamin metabolizması yavaşlamakta, hızlı enzim aktivasyonu gösterenlerde ise katekolamin metabolizması hızlı olmaktadır (141). Met/Met genotipi en zayıf enzimatik etkinliğe sahipken, buna karşılık Val/Val genotipi en yüksek etkinliğe sahiptir. COMT valin varyantının düşük ekstraselüler dopamin seviyelerine yol açar. Bu bağlamda bu polimorfizmle intihar, agresif davranışlar (143,144), YA (146) ve DEHB'ni (144) ilişkilendiren araştırmalar mevcuttur (141).

Serotonerjik sisteminin çeşitli reseptör alttipleri dürtüsel davranış üzerinde farklı ve birbirine zıt etkiler gösterebilir. 5-HT'nin dürtü kontrolüyle yakından ilgili olduğu 20 yıldan fazla zaman önce dile getirilmiştir. Beyin 5-HT düzeylerindeki azalmanın davranışın inhibisyonunu azalttığı belirtilmiştir (147). BOS'ta 5-HT metaboliti 5-HIAA düzeyi düşüklüğü ile insanlarda dürtüsel saldırganlık, şiddet ve intihar davranışı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (4,148).

Beyinde 5-HT eksikliğinin çeşitli deneysel düzeneklerde dürtüsel seçimlerin artışına yol açtığı bildirilmiştir (33,43). Bunun aksine, 5-HT agonisti fenfluramin ile 5-HT arttırılması dürtüsel seçim yapma davranışının azalmasına neden olmaktadır (149). Soubrie'nin (147) ileri sürdüğü 5-HT eksikliğinin davranış inhibisyonunu azalttığı görüşünün yanında son zamanlardaki farmakolojik alışmalar 5-HT aktivitesi ile dürtüsel davranış arasındaki ilişkinin başlangıçta düşünüldüğünden daha karmaşık olduğunu göstermektedir.

İnsanda, triptofan kısıtlaması ile 5-HT eksikliği yaratılması sonucunda motor drtsellikte bir artış olabileceği, fakat yanıt engellenmesi sürecinin önemli bir göstergesi olan “dur işaret tepki süresi”nin 5-HT eksikliğinden etkilenmediği, 5-HT eksikliğinin insanda dürtüsel seçim yapmayı arttırmadığını bildiren çalışmalar vardır (53,150,151).

Bu verileri değerlendirirken 5-HT sisteminin ileri derecede karmaşık olduğunu ve 14'ten fazla 5-HT reseptör tipi bulunduğunu akılda bulundurmak gerekir. Bu farklı reseptörlere seçici etki gösteren ilaçların dürtüsel davranışı farklı yönlerde etkileyebileceğine ilişkin veriler vardır. Örneğin 5-HT_{2C} antagonizması dürtüsel yanıtları arttırırken, 5-HT_{2A} antagonizması dürtüsel yanıtları azaltır (152-155).

Sonuç olarak, 5-HT'nin dürtüsellik ile ilgili olduğu açıkça bellidir, fakat mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni 5-HT sisteminin karmaşıklığı, 5-HT reseptör alttıpleri için seçici ligandların olmaması ve diğer nörotransmitter sistemleriyle olan etkileşimleri olabilir. Kullanılan test düzeneği ve bazal dürtüsellik düzeyindeki kişisel farklılıklara bağlı olarak, 5-HT dürtüsellik değişik yönlerini birbirinden bağımsız şekilde etkiliyor olabilir (156).

Dürtüsel intihar davranışı gösteren suçlu hastalar üzerinde yapılan çalışmada bu kişilerin BOS'ta düşük seviyede 5-HIAA tespit edilmiş bunun da bir TPH1 (triptofan hidroksilaz 1, 5HT (serotonin, 5 hidroksitriptamin) retiminde hız kısıtlayıcı basamak olan) gen varyantı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (157). 5HTT (SLC6A4) ve MAO A gibi diğer serotonerjik genlerinde dürtüsellik ve madde kullanımı ile ilişkisi gösterilmistir (158). Literatürde birbiriyle uyumsuz olmakla birlikte her iki geni kompulsif alma, trikillotomani gibi dürtü kontrol bozukluğu gibi hastalıklarla ilişkilendiren araştırmalar bulunmaktadır (159).

Alkol bağımlılarında yapılan çalışmalara gelince santral 5HT işlev bozukluğu antisosyal dürtüsel özellikler taşıyan tip II alkolizmle ilişkili gibi görünmektedir. Serotonerjik defisit dürtüsellikte artışa yol açarak alkol bağımlılığı ya da antisosyal davranışı arttırdığı düşünülmektedir.

Pombo ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada 5HTTLPR S allel taşıyıcılarının L varyantlara göre akut alkol alımı ya da yoksunluğu durumlarında daha yüksek seviyede agresyon gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Bu bulgu agresif davranışın SSS’de 5HT düşmesine bağlı gelişen dürtüsellik ve antisosyal davranışla ilişkili olduğu görüşüyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma S allelinin bir yatkınlık L allelininse koruyucu faktör olduğu görüşünü doğrular niteliktedir (160).

5-HTTLPR’deki S alleli depresif özellikler, anksiyete, impulsivite ve davranışsal inhibisyonu da içine alan geniş bir belirti spektrumu ile ilişkilendirilmiştir (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Bu araştırmaya; T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, AMATEM (Alkol Madde Bağımlılığı Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi) Kliniği'nde Şubat 2010-Temmuz 2012 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, DSM IV-TR ölçütlerine göre alkol bağımlılığı tanısı alan, arındırma tedavisini tamamlamış 97 erkek hasta alınmıştır. Kontrol grubu olarak herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan 87 erkek gönüllü alınmıştır.

Hasta Grubu İçin

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

- 1- 18-60 yaş arasında olması
- 2- Bilgilendirilmiş onam vermesi
- 3- DSM IV-TR tanısına göre alkol bağımlılığı tanısı konulan hastalar

Dışlama Ölçütleri:

- 1- Herhangi bir fiziksel kısıtlılığı olması
- 2- Alkol yoksunluğu ya da deliryum tremens döneminde bulunması
- 3- Okuma yazma bilmemesi
- 4- Mental retardasyon olması
- 5- Demans ve diğer organik mental bozukluğun olması
- 6- 18 yaş altı ve 60 yaş üstünde olması
- 7- Ek psikiyatrik hastalığı bulunması,
- 8- Kadın olması dışlama ölçüti olarak kabul edilmiştir

Kontrol Grubu İçin**Çalışmaya Alınma Ölçütleri**

- 1- 18-60 yaş arasında olması
- 2- Bilgilendirilmiş onam vermesi
- 3- Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmaması

Dışlama Ölçütleri:

- 1- Herhangi bir fiziksel kısıtlılığı olması
- 2- Bilinen bir psikiyatrik hastalığı olması
- 3- Okuma yazma bilmemesi
- 4- Mental retardasyon olması
- 5- Demans ve diğer organik mental bozukluğun olması
- 6- 18 yaş altı ve 60 yaş üstünde olması
- 7- Kadın olması dışlama ölçüti olarak kabul edilmiştir

3.2. Yöntem

Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmayı kabul eden, içirme ve dışlama ölçütlerine uygun hastalar ve gönüllüler araştırmaya alındı. DSM-IV-TR ölçütlerine göre alkol bağımlılığı tanısı alan hastalara araştırmaya gönüllü olarak katıldığına dair Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde hazırlanmış onam formu imzalatıldı. Hasta grubu ile alkolden arındırma amaçlı olarak hastaneye yatışlarının 1. haftasından sonra, çekilme belirtilerinin yatışmasının ardından görüşülmüştür. Klinisyenin görüşmesi sonucu önceki hastane kayıtları, öykü ve muayene bulguları incelenerek 97 hastanın 43'ü erken başlangıçlı alkol bağımlılığı, 54'ü geç başlangıçlı bağımlılığı tanısı altında değerlendirilmişlerdir. Erken başlangıçlı alkol bağımlılığı tanısı almak için 25 yaşından önce alkol kötüye kullanımı ya da alkol bağımlılığı tanısı almak şartı aranmışken geç başlangıçlı alkol bağımlılığı için 25 yaşından sonra alkol kötüye kullanımı ya da alkol bağımlılığı tanısı almak şartı aranmıştır. Hasta grubunda ilk alkol kullanma yaşı, günlük ortalama tüketilen alkol miktarı, ailede 1. ve 2. derece akrabalarda alkol kullanımı ile ilişkili bir bozukluğun varlığı gibi özellikler görüşme sırasında ve hastanın doldurduğu sosyodemografik veri formu dolayısıyla kaydedilmiştir.

Çalışmada sorunlu alkol kullanımının başladığı yaşı belirlemek için alkol kullanımı ile ilgili en az iki sosyal komplikasyonun varlığı (iş-aile-sosyal alanda alkol ile ilişkili sorun yaşama, iş yada okuldan alkol nedeniyle uzak kalma, alkol etkisi altındayken şiddet/tutuklanma) ölçüt olarak kabul edilmiştir. Çalışmada tüketilen alkol miktarı standart içki cinsinden hesaplanmış, buna göre rakı, viski, cin, kanyak, votka yaklaşık olarak eşit miktarda alkol içerir şekilde kabul edilmiş ve yüksek alkollü içkilerin 70 cl'si 30 ünite olarak hesaplanmıştır. 0.33 L Bira, 0.15 L şarap 1 ünite olarak alınmıştır. Bu görüşmede araştırmaya alınan hastalara kliniğimiz tarafından oluşturulan yarı yapılandırılmış Sosyodemografik Veri Formu (SVF) uygulandı. Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE), Barratt Dürtüsellik Ölçeği(BIS-11) kendi kendine uygulamaları için verildi. Aynı gün içerisinde doldurduğu yanıtlar hasta ile birlikte gözden geçirilerek geri alındı.

Kontrol grubu olarak araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmayı kabul eden, alkol ve madde kullanım bozukluğu ya da bağımlılığı olmayan gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Görüşmede araştırmaya alınan gönüllülere kliniğimiz tarafından oluşturulan yarı yapılandırılmış SVF uygulandı. MKE'nin mizaç özelliklerini değerlendiren bölümü (mizaç bir kişinin doğuştan gelen, genetik olan ve yaşam boyu değişmeyen özelliklerini temsil ettiğinden ve karakter boyutları ise yaşam boyu değişiklik gösterebileceğinden bu çalışmada mizaç karakter envanterinin sadece kişilik özelliklerini değerlendiren bölümü uygulanmıştır), Barratt Dürtüsellik Ölçeği(BIS-11) kendi kendilerine uygulamaları için verildi. Aynı gün içerisinde yanıtlar gönüllü ile birlikte gözden geçirilerek geri alındı. Çalışma için 02.03.2011 tarihinde 9301 protokol numarası ile Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde etik kurul onayı alındı.

Hasta ve kontrol grubundan görüşmenin yapıldığı gün genetik analizlerin yürütülmesi amacıyla 10-20 (1-2 tüp) ml kadar periferik venöz kan örnekleri alındı, soğuk zincirde çalışmanın yapılacağı Burç Genetik laboratuvarına nakledildi.

3.3. Gereçler

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu (SVF):

SVF, hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla tarafımızca hazırlandı ve klinisyen tarafından yüzyüze görüşülerek uygulandı. Form; yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, ilk alkol/madde kullanma yaşı, alkol/madde kullanım sıklığı, daha önceki tedavi girişimleri, ilk tedavi girişiminin yaşı ve aile öyküsünden oluşmaktadır.

3.3.2. Mizaç ve Karakter Envanteri (Temperament and Character Inventory, TCI):

Cloninger kişiliğin iki temel bileşeni olan mizaç ve karakterdeki normal ve anormal varyasyonları açıklayan boyutsal bir psikobiyolojik kişilik modeli geliştirmiştir

(32). Mizaç boyutu; yenilik arayışı (novelty seeking), zarardan kaçınma (harm avoidance), ödül bağımlılığı (reward dependence) ve sebat etme (persistence); karakter boyutu ise; kendini yönetme (self directedness), işbirliği yapma (cooperation) ve kendini aşma (self transcendence) alt ölçeklerinden oluşur. Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE) 240 maddeden oluşan ve “Doğru” ya da “Yanlış” şeklinde yanıtlanan, kişiliğin yedi temel boyutunu ölçmeye yarayan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Samet Köse ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirliği yapılmıştır (162).

3.3.3. Barrat Dürtüsellik Ölçeği (Barrat Impulsiveness Scale, BIS-11):

Dürtüsellliği değerlendirmede kullanılan hastanın kendisinin doldurduğu bir ölçektir. Otuz maddeden oluşur ve kendi içinde üç alt ölçeği vardır: dikkat (dikkatsizlik, bilişsel düzensizlik), motor (motor dürtüsellik, sabırsızlık) ve plan yapmama (kontrolünü sağlayamama, bilişsel karışıklığa tahammülsüzlük) (42). BDÖ-11 değerlendirilirken plan yapmama, dikkat, motor dürtüsellik ve toplam puan olmak üzere 4 farklı alt puan elde edilir. Toplam BDÖ-11 skoru ne kadar yüksekse kişinin dürtüsellik düzeyi o kadar yüksektir. BDÖ-11’in Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (163).

3.3.4. Genetik Analizler

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarından alınan EDTA’lı kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak 5-HTTLR geninin promotor bölgesinde bulunan 44 baz çiftlik insersiyon/delesyon (L/S) polimorfizmi ve rs25531 (A/G) polimorfizmi (ŞEKİL 4). PCR yöntemi ile çalışılmıştır (165). PCR ve PCR-RFLP örnekleri agaroz jel elektroforezi sonrasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın tamamı Burç Genetik Tanı merkezi’nde gerçekleştirilmiştir.

3.3.4.1. DNA izolasyonu

Çalışma grubunu oluşturan olgulardan 1cc 0,5 M Etilendiamintetraasetikasil (EDTA) (Sigma, ABD) tüp içerisine 9 cc kan örneği alınmıştır. Alınan kan örneği falkon tüpü içerisinde 25 cc RBC (Red Blood Cell) lizis solüsyonu [155 mM Amonyum Klorid (AppliChem, Almanya); 10 mM Sodyum Bikarbonat (Merck, Almanya); 0,5 mM EDTA (AppliChem, Almanya)] ile karıştırılarak 20 dk buzda bekletilmiştir. Daha sonra +4 °C’ de 4000 rpm’ de 20 dk santrifüj (Hettich, Almanya) edildikten sonra süpernatant dökülüp, pellet üzerine tekrar 25 cc RBC Lizis solüsyonu eklenmiştir. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlanmıştır. Dipte kalan lökositler üzerine 1000 µl RBC lizis solüsyonu eklenmiş, bu karışımın 800 µl’ si ependorf tüpüne alınarak stok olarak saklanmıştır. Geriye kalan 200 µl’ lik karışım ependorf tüpüne alınarak üzerine 20 µg/ml olacak şekilde Proteinaz K enzimi (MBI Fermentas, Litvanya), son konsantrasyon %0,5 olacak şekilde %10’ luk Sodyum Dodesil Sülfat (Merck, Almanya) ve lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde nükleaz solüsyonu [10 mM Trisklorid (Amresco, ABD) pH: 8; 100 mM Sodyum Klorid (Merck, Almanya), 1 mM EDTA (AppliChem, Almanya) pH: 8] eklenerek bir gece 56 °C ‘ de sıcak su banyosunda (Kotterman, Almanya) bekletilmiştir. İkinci gün 1:1 oranında Fenol/Kloroform [Fenol (Merck, Almanya), Kloroform (Merck, Almanya), İzamilalkol (Merck, Almanya) eklenerek 10 dk çalkalanmıştır. Buz içerisinde 20 dk bekletildikten sonra +4 °C 4000 rpm’de 20dk santrifüj edilmiştir. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınarak üzerine toplam hacmin 1/10’ u kadar 3 M Sodyum Asetat (Sigma, ABD) ve toplam hacmin 2 katı kadar %95’ lik alkol (Tekel, Türkiye) eklenmiştir. Ependorf tüpü alt-üst edilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20 °C’ de bir gece bekletilmiştir. Üçüncü gün +4 °C 4000 rpm’de 20dk santrifüj edilerek DNA çöktürülmüştür. Süpernatant kısmı dökülerek tüpe 500 µl %70’lik alkol eklenmiş ve +4 °C 4000 rpm’de 20dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda alkol dökülmüş ve tüp kurumaya bırakılmıştır. Kurutulduktan sonra tüp içerisine Tris-EDTA (10 mM TrisHCl, 1 mM EDTA) solüsyonu eklenip 37 °C’ de bir gece bekletilerek DNA’ nın çözülmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA +4 °C’ de saklanır.

3.3.4.2. 5-HTTLPR geni 44 bp'lik insersiyon/delesyon(L/S) Polimorfizminin Taranması

Bu Çalışmada 5-HTTLPR geni 44 bp'lik insersiyon/delesyon(L/S) polimorfizminin analizi için PCR yöntemi kullanılmıştır. Yapılan PCR' da son konsantrasyonu 0,6 pikomol/μl olacak şekilde, F: 5' GGCGTTGCCGCTCTGAATC-3', R: 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC-3' primer çifti kullanılmıştır. Diğer PCR bileşenleri; 10 mM Tris-HCl (25 °C pH: 8,8), 50 mM KCl, son konsantrasyonu 0,2 mM olacak şekilde deoksiniükleotittrifosfatlar [dATG, dGTP, dCTP, dTTP (Fermentas, Litvanya)] ve 15 mM MgCl₂' dür. Toplam hacim 25 μl' ye ddH₂O ile tamamlanarak PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. PCR' da sıcaklık koşulları; 95 °C' de 5 dk denatürasyon, 35 döngü olarak 95 °C' de 1 dk denatürasyon, 60°C'de 1 dk hibridizasyon, 72 °C' de uzama ve 72 °C' de 7 dk son uzama olarak gerçekleştirilmiştir (Biometra, ABD).

3.3.4.3. 5-HTTLPR geni rs25531 (A/G) Polimorfizminin Taranması

Bu Çalışmada 5-HTTLPR geni rs25531 (A/G) Polimorfizminin analizi için PCR – RFLP yöntemi kullanılmıştır. 5' - ATG CCA GCA CCT AAC CCC TAA TGT - 3' ve 5' - GG ACC GCA AGG TGG GCG GGA- 3' ile yukarıda belirtildiği şekilde PCR yapıldı. PCR ürünleri MspI enzimi ile kesildi. Kesim reaksiyonu şu şekilde gerçekleştirildi. 10 μl PCR ürünü, 2 μl enzim tamponu, 0.3 μl MspI enzimi (Fermentas) ve 8 μl distile su karışımı 37 C'de 3 saat inkube edildi. Kesim ürünleri %2'lik agoroza yüklenerek agoroz jel elektroforezinde kontrol edilmiştir.

3.3.4.4. Agaroz jel Elektroforezi

PCR ve PCR-RFLP ürünleri %2'lik agoroza yüklenerek agoroz jel elektroforezinde kontrol edilmiştir. Jel için 0,6 gr agoroz tartılmış, TBE 1X solüsyonu ile 30 ml toplam hacme tamamlanmıştır. TBE 1X solüsyonu, stok olarak hazırlanan TBE 5X solüsyonundan 1/5 oranında seyreltilerek hazırlanmıştır. TBE 5X solüsyonu;

54 gr Tris (Merck, Almanya), 27,5 gr Borik asit (AppliChem, Almanya), 20 mililitre 0,5 M EDTA (AppliChem, Almanya) dH2O ile 1 litre hacme tamamlanarak yapılmıştır. Agoroz istenilen konsantrasyonda hazırlandıktan sonra mikrodalga fırında kaynatılmıştır (Vestel, Türkiye). İçerisine 2µl Etidyum Bromid (AppliChem, Almanya) ilave edilmiş ve iyice karıştırıldıktan sonra jel tabağına dökülmüştür. Agorozun donması için 25-30 dk beklenmiştir. PCR ürünlerinden 15µl Brom-fenol mavisi (Merck, Almanya) ile muamele edilerek jele yüklenmiştir. 90-100V akımda 30-50 dk kadar yürütmüş (Biogen, ABD) ve ultraviyole ışıktaki (Spectroline, ABD) incelenmiştir.

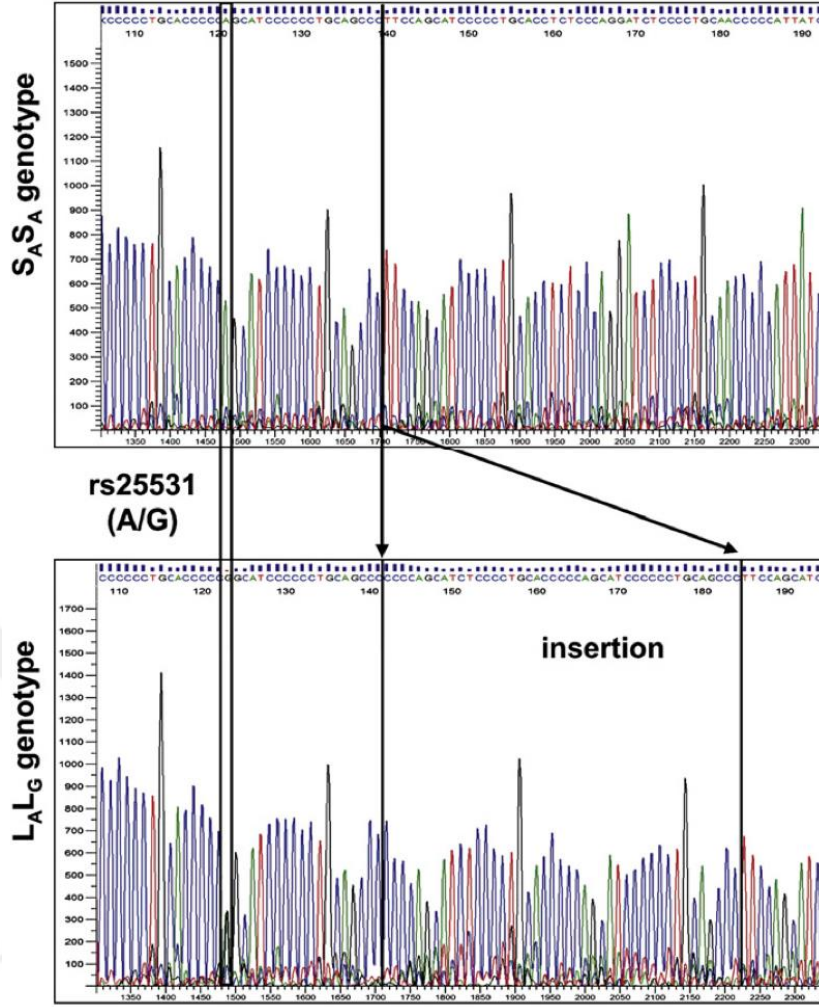
3.3.4.5. Genotipleme

3.3.4.5.1. 5-HTTLPR geni 44 bp'lik insersiyon/delesyon (L/S) Polimorfizmi

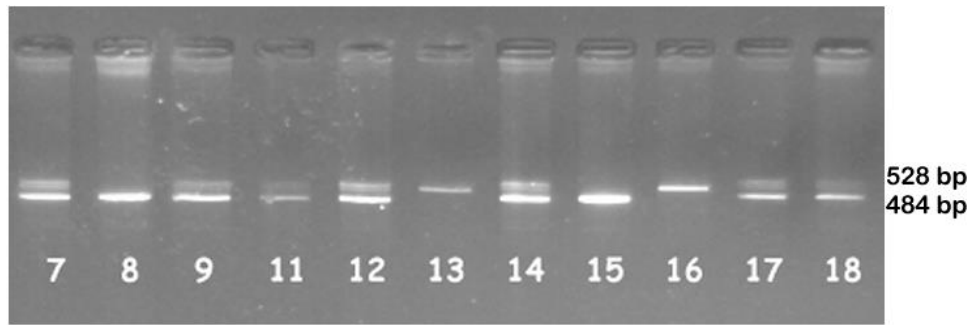
Delesyonu her iki allelinde de taşıyan kişilerde (S/S) 484bp'lik, insersiyonu her iki allelinde de taşıyan kişilerde (L/L) 528 bp'lik ve heterozigot kişilerde (L/S) 528bp ve 484bp'lik bantlar birlikte görülmektedir (ŞEKİL 5).

3.3.4.5.2. 5-HTTLPR geni rs25531 (A/G) Polimorfizmi

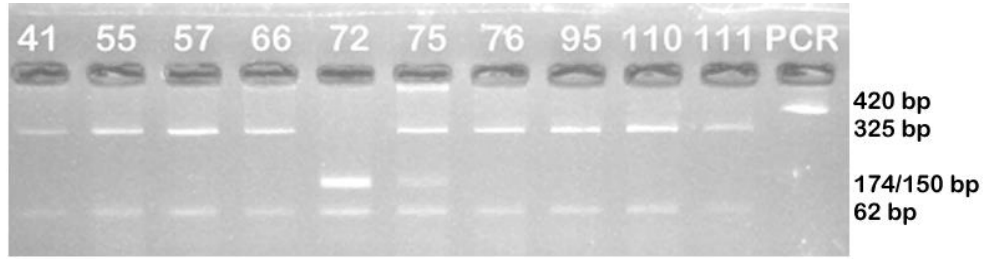
PCR sonucu oluşan 420 bp uzunluğundaki ürün MspI enzimi ile kesilmiştir. A aleli 325, 62 ve 33 bp'lik kesim ürünleri oluştururken, G aleli 174, 150, 62 ve 33 bp uzunluğunda parçalara ayrılır. A ve G alelini taşıyan bireylerde 325, 174, 150, 62 ve 33 bp'lik kesim ürünleri oluşmaktadır (ŞEKİL 6).



Şekil 4. 5-HTTLPR geni 44 bp insersiyon/delesyon(L/S) ve rs25531 (A/G) polimorfizmlerinin gen üzerindeki pozisyonları (164).



Şekil 5. 5-HTTLPR geni 44 bp insersiyon/delesyon(L/S) polimorfizminin analizi. 13 ve 16 nolu hastalar LL, 8 ve 15 nolu hastalar SS diğer hastalar ise LS genotipine sahiptir (164).



Şekil 6. 5-HTTLPR geni rs25531 (A/G) polimorfizminin analizi. 72 nolu hasta GG, 75 nolu hasta AG diğer hastalar ise AA genotipine sahiptir (164).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 17.0 for Windows programı ile değerlendirildi. Sosyodemografik değişkenler için tanımlayıcı istatistik (frekans ve oran) kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi ve iki gruba ait sürekli değişkenlerin ortalamalar arasındaki farkı değerlendirmek için Student t testi uygulandı. İki'den fazla gruba ait değişkenleri değerlendirmek için oneway anova testi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 4’de verilmiştir. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark gözlemlendi. Hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubunun yaş ortalamasından yüksek olduğu ($p<0.01$), kontrol grubunun ise eğitim yılı ortalamasının hasta grubundan yüksek olduğu ($p<0.01$) saptandı.

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve eğitim yılı açısından karşılaştırılması

	Hasta (n=97)		Kontrol (n=87)			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	T	P
Yaş	48.04	7.63	32.79	0.72	2.60	<0.001*
Eğitim (yıl)	9.66	4.21	14.45	0.21	0.28	<0.001*

*istatistiksek olarak anlamlı

Başlangıç yaşı yönünden gruplandırılan alkol bağımlısı bireyler arasında alkol bağımlılığı öyküsü yönünden anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 5. Erken ve geç başlangıçlı grupların ailede alkol bağımlılığı öyküsü açısından karşılaştırılması

Ailede Alkol Bağımlılığı Öyküsü	EB		GB				
	N=43	%	N=54	%	χ^2	Sd	P
					0.63	2	0.80
Var	17	39.5	20	70.0			
Yok	26	60.5	34	30.0			

EB=erken başlangıç, GB=Geç başlangıç

4.2. Alkol bağımlılığı tiplerinin alkol bağımlılığı şiddeti ile ilişkisi

Başlangıç yaşı yönünden gruplandırılan alkol bağımlısı bireyler MATT ile ölçülen alkol bağımlılığı şiddetine göre değerlendirildiğinde erken başlangıçlı kabul edilen hastaların alkol bağımlılığının, anlamlı olarak daha şiddetli olduğu saptanmıştır (p=0.04).

Tablo 6. Erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılığı gruplarının MATT ile ölçülen alkol bağımlılığı şiddetine göre karşılaştırılması

	EB		GB			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	T	P
MATT	29.47	9.67	25.02	11.1	0.08	0.04

EB=erken başlangıç, GB=Geç başlangıç, MATT=Michigan Alkolizm Tarama Testi

4.3. 5HTTLPR Genotiplemesinin Alkol Bağımlılığı ile İlişkisi

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında 5HTTLPR genotiplerinin dağılımları açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır. Bu ilişkiler araştırılırken hem 5-HTTLPR geni 44 bp'lik insersiyon/delesyon(L/S) polimorfizminin hem de 5-HTTLPR geni rs25531 (A/G) polimorfizmine ait genotipler analizlerde kullanılmıştır.

Alkol bağımlılığı grubu ve kontrol grubu arasında, 5HTTLPR genotiplerinin değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. 5HTTLPR genotipleri işlevsel aktivitesine göre sınıflandırıldığında da anlamlı fark gözlenmemesine rağmen hem hasta (%45,4) hem kontrol(%56.3) grubunda en sık gözlenen genotipin orta düzeyde eksprese olan tip olduğu tespit edilmiştir.Genotip dağılımları ile ilgili veriler Tablo 7’te gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının 5HTTLPR Genotipi dağılımı açısından karşılaştırılması

	Kontrol		Alkol Bağımlıları		χ^2	sd	P
	N=87	%	N=97	%			
5HTTLPR genotipi					3.52	2	0.17
S/S	22	25.3	30	30.9			
L/L	13	14.9	22	22.7			
S/L	52	59.8	45	46.4			
İşlevsel aktivitesine göre 5HTTLPR genotipi					2.21	2	0.33
Düşük (S/S, S/Lg, Lg/Lg)	26	29.9	36	37.1			
Orta (S/La, La/Lg)	49	56.3	44	45.4			
Yüksek (La/La)	12	13.8	17	17.5			

4.4. Alkol Bağımlılığı Tipleri ile 5HTTLPR Genotipinin İlişkisi

Erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılarında 5HTTLPR genotiplendirmesi açısından anlamlı fark saptanmadı. L alleli (A>G) tek nükleotid polimorfizimi analizi sonrası 5HTTLPR genotipi işlevsel aktivitesine göre yeniden sınıflandırıldığında da anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8. Erken Başlangıçlı ve Geç Başlangıçlı Alkol Bağımlılarında 5HTTLPR genotipi

	Erken Başlangıçlı		Geç Başlangıçlı				
	N=43	%	N=54	%	χ^2	sd	P
5HTTLPR genotipi					2.74	2	0.25
S/S	13	30.2	17	31.5			
L/L	13	30.2	9	16.7			
S/L	17	39.5	28	51.9			
İşlevsel aktivitesine göre 5HTTLPR genotipi					1.21	2	0.55
Düşük (S/S, S/Lg, Lg/Lg)	17	39.5	19	35.2			
Orta (S/La, La/Lg)	17	39.5	2	50.0			
Yüksek (La/La)	9	20.9	8	14.8			

4.5. Mizaç Özellikleri ve 5HTTLPR ilişkisi

Hasta grubunun MKE ile değerlendirilen mizaç özelliklerinin 5HTTLPR ile ilişkisi tablo 9’da verilmiştir. Alkol kullanım bozukluğu hastalarında genel 5HTTLPR genotiplendirmesi açısından anlamlı fark saptanmamışken 5HTTLPR genotipi işlevsel aktivitesine göre sınıflandırıldığında yüksek eksprese olan tip 5HTTLPR taşıyıcılığı ile (La/La) yenilik arayışının anlamlı olmamakla birlikte anlamlılık sınırında olduğu (p=0.05) saptanmıştır.

Tablo 9. Alkol Bağımlılarında Mizaç Boyutlarının 5HTTLPR genotipine göre karşılaştırılması

	5HTTLPR genotip							
	S/S (n=30)		L/L (n=22)		L/S (n=45)			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	F	P
Yenilik Arayışı	17.40	3.94	20.14	4.57	18.80	4.41	2.60	0.08
Zaradan Kaçınma	17.93	5.70	17.23	6.36	18.40	6.03	0.28	0.75
Ödül Bağımlılığı	13.37	2.81	13.82	3.32	14,11	2.60	0.62	0.54
Sebat Etme	4.97	1.88	5.14	1.52	5.16	1.68	0.12	0.89

Tablo 10. Alkol Bağımlılarında Mizaç Boyutlarının 5HTTLPR işlevsel aktivitesine göre karşılaştırılması

	İşlevsel aktivitesine göre 5HTTLPR genotipi							
	Düşük eksprese (n=36)		Orta eksprese (n=44)		Yüksek eksprese (n=17)			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	F	P
Yenilik Arayışı	17.50	3.83	18.89	4.42	20.59	4.84	3.10	0.05
Zarardan Kaçınma	18.08	5.71	18.07	5.89	17.59	6.96	0.46	0.96
Ödül Bağımlılığı	13.06	2.77	14.32	2.52	14.12	3.48	2.14	0.12
Sebat Etme	5.03	1.80	5.27	1.73	4.76	1.39	0.59	0.56

Kontrol grubunda ise mizaç özellikleri ile genel 5HTTLPR genotiplendirmesi ve işlevsel aktivitesine göre sınıflandırılmış 5HTTLPR genotiplendirmesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun MKE ile değerlendirilen mizaç özelliklerinin 5HTTLPR ile ilişkisi tablo 11 ve tablo 12 de verilmiştir.

Tablo 11. Kontrol Grubunda Mizaç Boyutlarının 5HTTLPR genotipine göre karşılaştırılması

	5HTTLPR genotip							
	S/S (n=22)		L/L (n=13)		L/S (n=52)			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	F	P
Yenilik Arayışı	17.64	5.85	17.77	4.46	18.31	4.22	0.19	0.83
Zarardan Kaçınma	15.73	6.52	14.31	5.79	16.06	5.65	0.46	0.63
Ödül Bağımlılığı	14.18	4.23	14.08	2.78	13.54	2.81	0.37	0.69
Sebat Etme	4.59	1.74	5.31	1.75	5.08	1.74	0.86	0.43

Tablo 12. Kontrol Grubunda Mizaç Boyutlarının 5HTTLPR işlevsel aktivitesine göre karşılaştırılması

	İşlevsel aktivitesine göre gruplandırılmış 5HTTLPR genotipi							
	Düşük eksprese (n=26)		Orta eksprese (n=49)		Yüksek eksprese (n=12)			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	F	P
Yenilik Arayışı	17.73	5.60	18.33	4.20	17.67	4.64	0.18	0.83
Zarardan Kaçınma	15.50	6.17	16.10	5.76	14.58	5.96	0.34	0.71
Ödül Bağımlılığı	14.15	4.00	13.59	2.88	13.75	2.63	0.26	0.77
Sebat Etme	4.85	1.74	5.02	1.76	5.17	1.75	0.16	0.88

4.6. Dürtüsellik ve 5HTTLPR genotipi ilişkisi

Alkol kullanım bozukluğu hastalarında BIS-11 ile değerlendirilen dürtüsellik özellikleriyle genel 5HTTLPR genotiplendirmesi ve işlevsel aktivitesine göre sınıflandırılmış 5HTTLPR genotiplendirmesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Alkol kullanım bozukluğu grubunun BIS-11 ile değerlendirilen dürtüsellik özelliklerinin 5HTTLPR ile ilişkisi tablo 13 ve tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 13. Alkol Bağımlılarında BIS-11 ve Alt Ölçek Ortalamalarının 5HTTLPR Genotipine Göre Karşılaştırılması

	5HTTLPR genotipi							
	S/S (n=30)		L/L (n=22)		L/S (n=45)			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	F	P
Dikkatsel Dürtüsellik	17.47	3.54	16.41	3.29	16.38	3.25	1.07	0.35
Motor Dürtüsellik	23.53	5.39	21.64	3.85	22.82	5.22	0.92	0.40
Planlanmamış Dürtüsellik	26.43	4.66	26.40	4.45	26.73	4.01	0.06	0.94
BIS-11	67.43	11.01	64.45	9.74	65.93	9.51	0.57	0.57

Tablo 14. Alkol Bağımlılarında BIS-11 ve Alt Ölçek Ortalamalarının 5HTTLPR İşlevsel Aktivitesine Göre Karşılaştırılması

	İşlevsel aktivitesine göre 5HTTLPR genotipi							
	Düşük eksprese		Orta eksprese		Yüksek eksprese			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	F	<i>P</i>
Dikkatsel Dürtüsellik	17.05	3.75	16.52	3.05	16.53	3.37	0.28	0.76
Motor Dürtüsellik	23.28	5.36	22.81	5.16	21.59	3.64	0.66	0.52
Planlanmamış Dürtüsellik	26.31	4.58	26.66	4.11	26,89	4.27	0.21	0.89
BIS-11	66.64	11.1 6	66.00	9.50	65.00	9.12	0.15	0.86

Kontrol grubunun BIS-11 ile değerlendirilen dürtüsellik özellikleriyle genel 5HTTLPR genotiplendirmesi ve işlevsel aktivitesine göre sınıflandırılmış 5HTTLPR genotiplendirmesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun BIS-11 ile değerlendirilen dürtüsellik özelliklerinin 5HTTLPR ile ilişkisi tablo 15 ve tablo 16 da verilmiştir.

Tablo 15. Kontrol Grubunda BIS-11 ve Alt Ölçek Ortalamalarının 5HTTLPR Genotipine Göre Karşılaştırılması

	5HTTLPR genotipi							
	S/S (n=22)		L/L (n=13)		L/S (n=52)			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	F	P
Dikkatsel Dürtüsellik	15.14	2.34	14.00	2.20	14.38	3.09	0.82	0.45
Motor Dürtüsellik	19.36	4.28	18.46	2.73	19.86	4.11	0.67	0.51
Planlanmamış Dürtüsellik	25.59	4.24	24.38	4.27	24.21	4.08	0.87	0.42
BIS-11	60.09	9.61	56.84	6.76	58.46	8.41	0.62	0.54

Tablo 16. Kontrol Grubunda BIS-11 ve Alt Ölçek Ortalamalarının 5HTTLPR İşlevsel Aktivitesine Göre Karşılaştırılması

	İşlevsel aktivitesine göre 5HTTLPR genotipi							
	Düşük eksprese		Orta eksprese		Yüksek eksprese			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	F	P
Dikkatsel Dürtüsellik	14.80	2.91	14.47	2.89	14.08	2.27	0.29	0.75
Motor Dürtüsellik	19.04	4.45	20.06	3.92	18.41	2.84	1.11	0.33
Planlanmamış Dürtüsellik	26.00	4.04	23.82	4.03	24.67	4.33	2.44	0.09
BIS-11	59.85	9.69	58.35	8.21	57.17	6.95	0.47	0.63

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada alkol kullanım bozukluğu olan hastalar tek bir grup olarak alındığında 5-HTTLPR geni 44 bp'lik insersiyon/delesyon(L/S) polimorfizmi ve 5-HTTLPR geni rs25531 (A/G) polimorfizmlerinin dağılımı hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiştir. Yine 25 yaş kesme noktasına göre alkol kullanım bozukluğu grubu erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırıldığında her iki grup arasında bu polimorfizmler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında bağımlılık alanında 5HTTLPR polimorfizmiyle ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Araştırmamızın sonuçları daha önce 5HTTLPR geni ile alkol bağımlılığı riskini ilişkilendiren bazı çalışmalar ile çelişirken (9,165), sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır (166,167). Örneğin Matsushita ve arkadaşları 2001 yılında 697 alkol bağımlısı ve 270 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları benzer bir araştırmada alkol bağımlıları ve kontrol grubu arasında 5HTTLPR polimorfizmi açısından anlamlı fark bulamamışlardır (126). Bu çelişkili sonuçlar herhangi bir genetik araştırma değerlendirilirken ilk akla gelen belirleyici faktör olan etnisite ile açıklanabileceği gibi bazı psikososyal nedenlerle de açıklanabilir. Örneğin kontrol grubunda hiç alkol kullanmamış ya da alkol bağımlılığı gelişmesi için gerekli olan alkole maruz kalmak şartını karşılamayan bireyler, araştırılan genetik belirteçleri taşımalarına karşın alkol bağımlılığı geliştirmemiş olabilirler. Bu yanlışlık sonucunda, alkole maruz kalmaları halinde bağımlılık geliştirecek bireyler, sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmiş ve bu da bağımlılık geliştirme riski açısından incelenen genotiplerin etkisiz bulunmasına sebep olmuş olabilir. Böylesine bir yanlışlığının giderilmesi ancak alkol kullanan fakat bağımlılık ya da kötüye kullanım ölçütlerini karşılamayan bireylerden oluşturulacak bir kontrol grubu ile mümkün olabilir. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, eğitim gibi sosyodemografik özellikler açısından eşleşmiş olmaması da diğer bir açıklayıcı faktör olabilir.

5-HTTLPR geni rs25531 (A/G) polimorfizm analizi sonucu genotipler işlevsel aktivitesine göre sınıflandırıldığında (S/S, Lg/Lg ve Lg/S düşük, La/Lg ve La/S orta, La/La yüksek) alkol kullanım bozukluğu olan grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamamış, benzer şekilde alkol kullanım bozukluğu olan grup tiplerine göre değerlendirildiğinde de EB ve GB grupları arasında fark saptanamamıştır. Literatüre bakıldığında bağımlılık alanında yapılan çalışmalarda 5-HTTLPR geni 44 bp'lik insersiyon/delesyon (L/S) polimorfizmi tespit edildikten sonra L alleli taşıyıcılarında A/G SNP'nin de araştırılarak 5HTTLPR genotipinin işlevsel aktivitesine göre sınıflandırıldığı çalışma oldukça sınırlı sayıdadır. Örneğin her iki polimorfizmin de değerlendirildiği çalışmalardan Ho ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada alkol kullanım bozukluğu hastaları tiplerine ayrılmadan, tek bir grup olarak değerlendirilmiş ve bu grupta beyinde SERT (serotonin taşıyıcısı) kullanılabilirliği ile bu polimorfizmler arasındaki ilişkiye bakılmıştır. 11 sağlıklı kontrol ve 28 alkol bağımlısı üzerinde SPECT (single photon emission computed tomography) tetkikiyle değerlendirilen striatum ve talamustaki SERT kullanılabilirliği alkol bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bir adet La alleli taşıyan alkol bağımlılarında hiç La alleli taşımayanlara göre SERT kullanılabilirliği anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu fark Bonferroni düzeltmesi sonucu ortadan kalmıştır. Araştırmacılar bu sonuçları alkol bağımlılarında orta beyinde SERT kullanılabilirliğinin düşük olduğu ve SERT kullanılabilirliğinin 5HTTLPR polimorfizminden etkilenebileceği şeklinde yorumlamışlardır (168). Armeli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise üniversite öğrencilerinde baş etme mekanizması olarak alkol kullanımı ile bu polimorfizmler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Alınan tükürük örnekleri üzerinden triallelik varyanta bakılmış, öngörülenin aksine risk alleli (Lg ya da S) taşıyıcılarında negatif yaşam olayları ya da stresle baş etme mekanizması olarak artmış alkol kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (129).

Bilgilerimize göre çalışmamız erken ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayrılmış alkol bağımlılarında her iki polimorfizmin birlikte değerlendirildiği ilk araştırma olmuştur. Triallelik varyantın (LA/LG/S) keşfinin daha önceki ilişkilendirme çalışmalarının birbiriyle çelişen sonuçlarının izahı olabileceği öne sürülmektedir (169).

Çalışmada alt tiplerden Cloninger'in erken ve geç başlangıçlı tiplmesi tanısal açıdan daha net olan tanımlayıcı bir özellik olması ve herhangi bir kuramsal yapı

taşınamaması nedeniyle tercih edilmiştir. Literatürde çoğu çalışma 25 yaşı kesme noktası olarak almış olsa da 20 yaşı kesme noktası olarak öneren çalışmalar da bulunmaktadır (170). Araştırmamızda erken başlangıçlı grupla geç başlangıçlı grup arasında 5HTTLPR polimorfizmi açısından fark bulunamaması kesme noktası olarak 25 yaşı kabul edilmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bunun dışında bu durum örneklemin eşleşmiş olmaması, erken ve geç başlangıç kavramını belirlemede etkili olduğu düşünülen maddeyle karşılaşma yaşı gibi diğer biyopsikososyal süreçler ile de açıklanabilir. Örneğin alkol kullanımına erken başlamayı genetik faktörlerin yanında çocukluk çağı travması, anne-çocuk ilişkisi, din gibi faktörlerle ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (171). Bu durum Türkiye popülasyonunda yaygın genotipin orta düzeyde eksprese olan tip (S/La, La/Lg) olması ile izah edilebileceği gibi örneklem küçüklüğü de bir diğer neden olabilir. Bu durumu ancak daha büyük örneklemlerle yapılacak triallelik varyantın araştırıldığı benzer çalışmalar açıklığa kavuşturabilir. Kranzler ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada alkol bağımlılığı olan grubu homojenleştirmeye yönelik cinsiyet, başlangıç yaşı ya da komorbid madde kullanımı gibi ölçütler kullanmış, bu tek değişkenli tiplendirmelerle 5HTTLPR ilişkisi açısından anlamlı sonuç elde edilememiştir (172). Tüm bu araştırmalar alkol bağımlılığının daha homojen ve belki de biyolojik olarak desteklenen alttiplere ayrılması için yeni sınıflandırma sistemleri geliştirmek gerektiği görüşü lehinedir (6).

Bunun yanında araştırmamızda alkol bağımlılığının şiddetini saptamaya yönelik kullanılan MATT ölçeği puanları anlamlı fark göstermiş ve erken başlangıçlı grupta daha yüksek saptanmıştır. MATT puanındaki farklılıklar erken başlangıç ölçütü olarak 25 yaş sınırının alınması yönündeki seçimi doğrular niteliktedir.

Ancak bunun yanında örnekleminizde yer alan erken başlangıçlı grupta, önceki tiplendirme çalışmalarında gösterilen yüksek düzeyde aile öyküsü pozitifliği saptanmamıştır. Erken başlangıçlı grupta alkol bağımlılığı şiddeti daha yüksek düzeyde bulunsada, aile öyküsü ve genotip arasında ya da aile öyküsü ile erken başlangıç geç başlangıç kavramı arasında bir ilişki kurulamamıştır. Aile öyküsü ilişkisinin Türkiye’den alınan örnekleimde bu şekilde saptanmayışının en önemli nedeni, alkollü içeceklerin özellikle 1950-60’lı yıllardan itibaren ülkemizde yaygınlaşması olabilir. Alkollü içeceklerin geç yaygınlaşması, incelenen deneklerin akrabalarının alkolle karşılaşmaması, böylece alkol bağımlılığı ile ilişkili genetik risk etmenlerine sahip

olmalarına rağmen bağımlılık sendromu geliştirmemelerine neden olarak aile öyküsü pozitifliğinin düzeyini azaltıyor olabilir.

25 yaş kesme noktasıyla tanımlanan erken başlangıç grubunun MATT ile ölçülen bağımlılık şiddetinin daha fazla bulunması, fakat aile öyküsü ya da bakılan genetik farkı ortaya koymaması alkol bağımlılığının sınıflandırılmasında erken/geç başlangıç ayrımı dışında daha belirleyici özellikler geliştirilmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir. Epidemiyolojik özellikler, kişilik özellikleri, klinik özellikler, ek tanı özellikleri ve oranları, belirti şiddeti açısından birbirinden ayrılan bu iki grubun etiyoloji açısından incelenmesi korunma ve tedavi için farklı yaklaşımlar geliştirilmesine zemin hazırlaması açısından önem taşımaktadır.

Mizaç özellikleri incelendiğinde hasta grubunda yüksek eksprese olan tip 5HTTLPR taşıyıcılarının (La/La) anlamlılık sınırında ($p=0.05$) yüksek YA özelliği gösterdiği saptanmıştır. Savitz ve arkadaşları 2004 yılında, Andrea Glenn de 2011 yılında yayımladıkları derlemelerle bu allel ile yenilik arayışı arasındaki pozitif ilişkiyi doğrulamışlardır (173, 174). Bunun yanında mizaç özelliği altboyutları ile 5HTTLPR varyantlarını ilişkilendiremeyen çalışmalar da vardır (175).

Bu birbirinden farklı sonuçlar mizaç özelliklerinin bazılarının başka nörotransmitterleri kodlayan polimorfizmler tarafından belirleniyor olması ya da bunların birbiriyle olan ilişkilerinin bir sonucu olarak tezahür ediyor olmasıyla açıklanabileceği gibi çalışmaların yöntemsel farklılıklarıyla da izah edilebilir. Küçük örneklem, çalışılan popülasyon ya da ölçek seçimi gibi metodolojik farklılıklar önemlidir. Bu noktada en azından yöntemsel farklılıklara dayalı sorunlar COGA gibi tek merkezden yönetilen standardize edilmiş bir desenle uygulanacak araştırmalarla çözülebilir. YA'nın nörokimyasal olarak esasen dopaminle ilişkilendiriliyor oluşu ve dopaminin 5HT ile olan karmaşık ilişkisi de bir başka karıştırıcı faktördür.

Örneğin 209 Koreli'nin MKE ile değerlendirildiği bir çalışmada DAT ve 5HTTLPR polimorfizmleri bakılmış, herbiri ayrı ayrı değerlendirildiğinde bir ilişki saptanamamışken DAT1 10/10 genotipi varlığında L taşıyıcılarının S allel taşıyıcılarına göre belirgin olarak yüksek bir zarardan kaçınma ve yine belirgin olarak düşük bir ödül bağımlılığı gösterdiği saptanmıştır (176). Szekely ve arkadaşlarının 157 adet etnik

olarak homojen Kafkasyalı üzerinde yaptıkları araştırma da bu bulguları destekler niteliktedir. Bu çalışmada 5HTTLPR tek başına hiçbir mizaç boyutu ile ilişkilendirilememişken S/S 5-HTTLPR, 7-repeat DRD4 genotip altgrubunda yüksek bir zarardan kaçınma ortalaması elde edilmiştir. (177). NET geni ve 5HTTLPR için de yapılmış benzer çalışmalar vardır (178).

Tüm bu bulgular çalışmamızla saptamış olduğumuz Türkiye popülasyonunda 5HTTLPR polimorfizminin farklı varyantları ile alkol bağımlılığı açısından doğrudan ilişki olduğunun söylenemeyeceği ancak başka polimorfizmlerle birlikte değerlendirildiğinde klinik uygulamaya ışık tutabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Yine dürtüsellik açısından hasta ve kontrol grupları ile ya da hasta grubu kendi içerisinde anlamlı genotipik farklılık göstermemiştir. Araştırmamızda hasta grubunda %45.4 oranında orta düzeyde işlev gösteren genotip (La/Lg ve La/S), kontrol grubunda %56.3 oranında orta düzeyde işlev gösteren genotip tespit edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da tüm örneklemin en sık orta düzey fonksiyon gösteren genotipe sahip olması hasta ve kontrol grupları ya da hasta grubunun kendi içerisinde dürtüsellik ve genotip ilişkisi açısından anlamlı fark saptanamamış olmasını açıklayabilir.

Alkol bağımlılığı ve 5HTTLPR arasındaki ilişki belirgin şekilde ortaya koyan araştırmalarda dahi sonuçları değerlendirirken 5HTTLPR frekansının etnisiteden dramatik olarak etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KISITLILIKLAR

Bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı örneklemin yalnız erkeklerden oluşmuş olmasıdır. Her ne kadar kadınlarda genetik faktörlerin alkol bağımlılığı riski için erkekler kadar güçlü bir etki göstermediği yönünde araştırma bulguları mevcut olsa da bu çalışmanın örneklemine kadın alkol bağımlılarının katılmaması önemli bir kısıtlılıktır (77). Erken başlangıçlı grup Cloninger tipolojisinde sadece erkekleri kapsar

şekilde tanımlansa da, daha sonra yürütülen çalışmalarda erken başlangıçlı kadın alkol bağımlılarının oranının da yadsınamayacak kadar yüksek olduğu görülmüştür (179).

Benzer şekilde mizaç özellikleri incelendiğinde hasta grubunda yüksek eksprese olan tip 5HTTLPR taşıyıcılarının (La/La) anlamlılık sınırına yakın düzeyde ($p=0.05$) yüksek yenilik arayışı özelliği gösterdiği saptandığı bulgusunu yorumlarken bu örneklemin sadece erkek alkol bağımlılarını temsil ettiği akılda bulundurulmalıdır. Kadınlarda gözlenen mizaç özellikleri etyolojisinde 5HTT geni ile ilgili bulgular tekrar değerlendirilmelidir.

Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı, hasta grubuna alkol bağımlılığına ek madde bağımlılığı tanısı olan hastaların dahil edilmemiş olmasıdır. Erken başlangıçlı bireylerde sık gözlenen eş tanılıktan yola çıkarak, ek madde bağımlılığı tanısının varlığının araştırılması, bozukluğun alttıplendirmesi açısından değerlidir. Örnekleme bu bireylerin katılmamış olması bulgular yorumlanırken akılda bulundurulmalıdır (180).

Çalışmamızın literatürle çelişen kısımları şiddetli derecede alkol bağımlısı (sirotik) hastaların çalışmaya alınmaması, etnik köken ve ırk farklılıkları, örneklemin küçük olması, alkol bağımlılığının etyolojik ve klinik açıdan çeşitliliği olan bir hastalık olması, çevresel etkenler (din), multigen kalıtımı ve epigenetik faktörlerle açıklanabilir.

Çalışmamızda, literatürdeki çalışmaların birçoğuyla benzer örneklem sayısına ve bir üstünlük olarak kontrol grubuna sahip olmasına rağmen katılımcı sayısı yine de güçlü istatistiksel veri için yeterli olmayabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Mevcut bilgilerimize göre daha önce Türkiye’den alkol bağımlılığı olan bir örneklem üzerinde 5-HTTLPR geni 44 bp’lik İnsersiyon/Delesyon (L/S) ve 5-HTTLPR geni rs25531 (A/G) polimorfizmleri üzerine yürütülmüş bir araştırma bulunmamaktadır. Ayrıca dünya literatürü incelendiğinde çalışmamızla benzer örnekleme sahip araştırmalarda sadece 5HTTLPR geni 44 bp’lik insersiyon/delesyon (L/S) polimorfizminin incelendiği görülürken, her iki polimorfizmin incelenip işlevsel aktivitesine göre gruplandırılarak erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlısı gruplarda araştırıldığı başka çalışma bulunmamaktadır

Bu çalışmanın önemli bir sonucu olarak La/La homozigot alkol kullanım bozukluğu hastalarının yüksek yenilik arayışı özelliğine sahip olmalarıdır. Alkol bağımlılığı tipleri ile mizaç ve karakter özellikleri ilişkisinin açığa çıkarılması, geçerliliği yüksek alkol bağımlılığı tiplerinin tanımlanmasına yardımcı olacaktır. Ayrıca tanımlanacak ilişkili genetik varyasyonlar bu tiplendirmenin klinik pratikte yapılmasını kolaylaştıracaktır.

Çalışmamızın diğer sonuçları 5HTTLPR’nin alkol bağımlılığına spesifik bir prediktör olduğunu düşündüren çalışmaların sonuçlarını desteklememektedir. Bunlara ek olarak, serotonin taşıyıcısı gen ve alkol bağımlılığı arasındaki ilişki ele alınırken; 5HTTLPR’nin tek belirleyici olmayabileceği, bu polimorfizmin diğer serotonin taşıyıcısı gen SNP’leri (tek nükleotid polimorfizm) ya da farklı nörotransmitterle ilgili polimorfizmlerle olan etkileşimlerinin de belirleyici olabileceği gerçeğinden hareketle daha geniş bir örneklemde diğer SNP’lerin de araştırıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Elde ettiğimiz bulgular alkol bağımlılığının tiplendirilmesinde aile öyküsü, genetik yüklülük gibi parametreleri de içeren bir gruplandırma yapılmasının bu alanda yapılacak çalışmaların gücünü arttıracaklarını düşündürmektedir.

Alkolü ilk deneme için çevresel, bağımlılık geliştirmek için genetik faktörlerin daha belirgin rolü olduğu düşünüldüğünde giderek artan alkol kullanım bozukluğu hastalarını ya da bu potansiyeli taşıyan kişileri genetik faktörler gibi öngörücülerle saptayabilmek hastalığın önlenmesi ve tedavi pratiği açısından fayda sağlayabilir.

Son yıllarda yapılan genetik araştırmalar göstermiştir ki sadece erken başlangıç geç başlangıç ayrımı üzerinden tedavi plandığında geç başlangıçlı alkol kullanım bozukluğu hastaları SSRI tedavisinden diğerlerine göre daha fazla fayda görür demek yeterli değildir. L homozigot geç başlangıçlı alkol kullanım bozukluğu hastalarının SSRI grubu ilaçlarla tedavi edildiklerinde daha az miktar ve sıklıkta alkol tükettikleri yönündeki çalışmalar alkol bağımlılığının tedavisini yönlendirmede bu polimorfizmin belirleyici olabileceğine işaret etmektedir (181).

Çalışmamızın sonuçları, karmaşık bir yapıya sahip olan alkol bağımlılığının tek bir genetik faktörle açıklanamayacağını, genetik faktörler kadar çevresel faktörlerinde alkol bağımlılığı gelişiminde rol oynayabileceğini, bağımlılığa neden olan genetik faktörlerin bulunabilmesi için daha geniş örneklemelerde, farklı genlere ve gen-çevre, gen-gen etkileşimlerine bakılması gerektiğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Yüncü Z, Savas AH. Madde Kullanım bozukluklarında genetik: Bir gözden geçirme. Bağımlılık Dergisi 2007; 8(3): 146-153.
2. Gorwood, Lanfumey L, Hamon M. Alcohol dependence and polymorphisms of serotonin -related genes. 2004 med sci Dec 20(12): 1132-1138.
3. Ducci F, Goldman D. The genetik basis of addictive disorders. Psychiatr Clin North Am. 2012 Jun;35(2):495-519.
4. Robbins TW. Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. J Comp Neurol 2005;493:140-146.
5. Whiteside SP, Lynam DR. The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. Pers Individ Dif 2001;30:669-689.
6. Lorenzo Leggio & George A. Kenna & Miriam Fenton & Erica Bonenfant & Robert M. Swift. Typologies of Alcohol Dependence. From Jellinek to Genetiks and Beyond. Neuropsychol Rev (2009) 19:115–129.
7. Başaran DEMİR, Berna ULUĞ. Erken ve Geç Başlangıçlı Alkol Bağımlılığı Tiplerinde Nöropsikolojik İşlevler. Turk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(1):15-21.
8. Kranzler H, Lappalainen J, Nellissery M, Gelernter J. Association study of alcoholism subtypes with a functional promoter polymorphism in the serotonin transporter protein gene. Alcohol Clin Exp Res. 2002 Sep;26(9):1330-1335.
9. R. Kathryn McHugh, Stefan G. Hofmann, Anu Asnaani, Alice T. Sawyer, and Michael W. The Serotonin Transporter Gene and Risk for Alcohol Dependence: A Meta-Analytic Review. Drug Alcohol Depend. 2010 Apr 1;108(1-2):1-6.
10. Bordukalo-Niksic T, Stefulj J, Matosic A, Mokrovic G. Combination of polymorphic variants in serotonin transporter and monoamine oxidase-A genes may influence the risk for early-onset alcoholism. Ciçin-Sain L. Psychiatry Res. 2012 Dec 30;200(2-3):1041-1043.
11. Hill EM, Stoltenberg SF, Bullard KH, Li S, Zucker RA, Burmeister M. Antisocial alcoholism and serotonin-related polymorphisms: association tests. Psychiatr Genet. 2002 Sep;12(3):143-153.

12. Cüneyt Evren. Alkol ve madde kullanım bozukluklarında farmakoterapi, syf 1.
13. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Köroğlu E. (çeviri editörü), 2007, 267-278.
14. Çakmak D, Evren C (editörler). Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. İstanbul: Özgül Matbaacılık, 2006, 9-33.
15. Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi no 14, 1.baskı, Eylül 2012, Bağımlılıkta Temel Kavramlar ve Sınıflamalar syf 47.
16. Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry, Aydın H, Bozkurt A (çeviri editörleri) 8.Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2007, 1137-1167.
17. Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi no 14, 1.baskı, Eylül 2012, Bağımlılıkta Temel Kavramlar ve Sınıflamalar syf 49.
18. www.dsm5.org/ American Psychiatric Association DSM-5 Development Web-site.
19. Ertuğrul EŞEL. Alkol Bağımlılığına Yatkınlığın Biyolojik Belirleyicileri. Türk psikiyatri dergisi. 2003; 14(1): 60-71.
20. Uluğ B. Alkol Kullanımı ile İlişkili Bozukluklar: Köroğlu E (editör), Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı, Ankara: HYB Basım Yayın, 2007,161-173.
21. Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi no 14, 1.baskı, Eylül 2012, alkol madde kullanım bozukluklarının epidemiyolojisi syf 1.
22. Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry, Aydın H, Bozkurt A. (çeviri editörleri) 8.Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2007, 1168-1188.
23. Cüneyt Evren. Alkol ve madde kullanım bozukluklarında farmakoterapi, syf 9.
24. Akvardar Y, Turkcan A, Yazman U, Aytaçlar S, Ergor G, Cakmak D. Prevalence of alcohol use in Istanbul. Psychol Rep 2003;92:1081-1088.
25. DİE (2009) Türkiye İstatistik yılığı. Statistical yearbook of Turkey. Ankara, Devlet istatistik Enstitüsü.
26. Ekuklu G, Deveci S, Eskiocak M, Berberoglu U, Saltik A. Alcoholism prevalence and some related factors in Edirne, Turkey. Yonsei Med J 2004;45:207-214.

27. Arıkan Z, Coşar B, Işık A. Yarı kentsel bir bölgede alkolizm prevelansı. *Kriz dergisi*, III. Psikiyatri sempozyumu özel sayısı, Alkol Madde Bağımlılığı 1996;4:93-100.
28. Mitsuru Kimura, MD, Susumu Higuchi. Genetiks of alcohol dependence. *Psychiatry Clin Neurosci*.2011 apr;65(3):213-225.
29. Leggio, L., & Addolorato, G. (2008). Serotonin transporter (SERT) brain density and neurobiological Cloninger subtypes model: A lesson by human autoradiography studies. *Alcohol and Alcoholism* (Oxford, Oxfordshire), 43, 148–150. doi:10.1093/alcalc/agm169.
30. Moss, H. B., Chen, C. M., & Yi, H. Y. (2007). Subtypes of alcohol dependence in a nationally representative sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 91, 149–158. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.05.016.
31. Henry R. Kranzler, Stephen Armeli, Howard Tennen, Jonathan Covault, Richard Feinn, Albert J. Arias, Helen Pettinati, Cheryl Oncken. A Double-blind, Randomized Trial of Sertraline for Alcohol Dependence: Moderation by Age of Onset and 5-HTTLPR Genotype. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):22-30.
32. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-990.
33. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The Tridimensional Personality Questionnaire: US normative data. *Psychol Rep* 1991;69:1047-1057.
34. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-588.
35. Cloninger CR. A practical way to diagnosis personality disorder: a proposal. *J Pers Disord* 2000;14:99-108.
36. Basiaux P, le Bon O, Dramaix M, Massat I, Souery D, Mendlewicz J, Pelc I, Verbanck P. Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study. *Alcohol Alcohol* 2001;36:584-587.
37. Le Bon O, Basiaux P, Streel E, Tecco J, Hanak C, Hansenne M, Ansseau M, Pelc I, Verbanck P, Dupont S. Personality profile and drug of choice; a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. *Drug Alcohol Depend* 2004;7:73175-73182.

38. Svrakic DM, Cloninger CR, Svrakic N, Boro L, Dragan M, Petar N. Drug addiction and choose of drugs: temperament personality as risk factors. *Ser J Clin Res* 2010;11:93-98.
39. Cloninger CR, Sigvardsson S, Przybeck TR, Svrakic DM. Personality antecedents of alcoholism in a national area probability sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:239-244.
40. Evren C, Evren B, Yancar C, Erkiran M. Temperament and character model of personality profile of alcohol- and drug-dependent inpatients. *Compr Psychiatry* 2007;48:283-288.
41. Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Schmitz JM, Swann AC, Grabowski J. The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001;21:193-198.
42. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology* 1995;51:768-774.
43. Eysenck SB, Eysenck HJ. The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. *Br J Soc Clin Psychol* 1977;16:57-68.
44. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, sorun gamblers and genetika association studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:777-810.
45. Whiteside SP, Lynam DR. The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Dif* 2001;30:669-689.
46. Eysenck SBG, Pearson PR, Easting G, Allsopp JF. Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults. *Pers Individ Dif* 1985;6:613-619.
47. Zuckerman M, Kuhlman D, Joireman J, Teta P, Kraft M. A comparison of the three structural models for the personality: the big three, the big five and the alternative five. *J Pers Soc Psychol* 1993;65:747-768.

48. De Wit H. Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol* 2009;14:22-31.
49. Perry JL, Carroll ME. The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;200:1-26.
50. King SM, Keyes M, Malone SM, Elkins I, Legrand LN, Iacono WG, McGue M. Parental alcohol dependence and the transmission of adolescent behavioral disinhibition: a study of adoptive and non-adoptive families. *Addiction* 2009;104:578-586.
51. De Wit H, Crean J, Richards JB. Effects of D-amphetamine and ethanol on a measure of behavioral inhibition in humans. *Behav Neurosci* 2000;114:830-837.
52. Acheson A, Reynolds B, Richards JB, de Wit H. Diazepam impairs behavioral inhibition but not delay discounting or risk taking in healthy adults. *Exp Clin Psychopharmacol* 2006;14:190-198.
53. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002;159:1642-1652.
54. Kollins SH. Delay discounting is associated with substance use in college students. *Addict Behav* 2002;28:1167-1173.
55. Mitchell JM, Fields HL, D'Esposito M, Boettiger CA. Impulsive responding in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:2158-2169.
56. Bjork JM, Hommer DW, Grant SJ, Danube C. Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients: relation to control subjects and type 1-/type 2-like traits. *Alcohol* 2004;34:133-150.
57. Matthew S, Charles W.M., Donald M. D., Sarah L. L., Nathaniel E. A., Jim H.P. Fifty Years of Barrat Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences* Oct 2009; 47(5):385-395.
58. G. Doma, W. Hulstijnb, B. Sabbeca. Differences in impulsivity and sensation seeking between early- and late-onset alcoholics. *Belgium Addictive Behaviors* 31 (2006) 298–308.

59. Lykouras, L., Moussas, G., & Botsis, A. (2004). Examination of type I/type II alcoholism typology in a Greek hospital treatment population. *European Psychiatry*, 19(4), 214–218.
60. Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P. Cognitive and emotional processing in high novelty seeking associated with the L-DRD4 genotype. *Neuropsychologia* 2009;47:1654-1659.
61. Pierò A. Personality correlates of impulsivity in subjects with generalized anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 2010;51:538-545.
62. Evren C, Durkaya M, Evren B, Dalbudak E, Cetin R. Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug Alcohol Rev* 2012;31:81-90.
63. Martinotti G, Mandelli L, Di Nicola M, Serretti A, Fossati A, Borroni S, et al. Psychometric characteristic of the Italian version of the Temperament and Character Inventory-revised, personality, psychopathology, and attachment styles. *Compr Psychiatry* 2008;49:514-522.
64. Hur JW, Kim YK. Comparison of Clinical Features and Personality Dimensions between Patients with Major Depressive Disorder and Normal Control. *Psychiatry Investig* 2009;6:150-155.
65. Favaro A, Zanetti T, Tenconi E, Degortes D, Ronzan A, Veronese A, Santonastaso P. The relationship between temperament and impulsive behaviors in eating disordered subjects. *Eat Disord* 2005;13:61-70.
66. Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi no 14, 1.baskı, Eylül 2012, Alkol madde kullanım bozukluklarında etyoloji syf 30.
67. Thome, J., Gewirtz, J. C., Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A. & Henn, F. Genome polymorphism and alcoholism. *Pharmacogenomics*, 2000, 1, 63-71.
68. Basu, D., Ball, S. A., Feinn, R., Gelernter, J. & Kranzler, H. R. (2004)Typologies of drug dependence: comparative validity of a multivariate and four univariate models. *Drug Alcohol Depend*, 73, 289-300.
69. McGue, M., Pickens, R. W. & Svikis, D. S. (1992) Sex and age effects on the inheritance of alcohol soruns: a twin study. *J Abnorm Psychol*, 101, 3-17.

70. Prescott, C. A., Caldwell, C. B., Carey, G., Vogler, G. P., Trumbetta, S. L. & Gottesman, II (2005) The Washington University Twin Study of alcoholism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 134B, 48-55.
71. Heath, A. C., Bucholz, K. K., Madden, P. A., Dinwiddie, S. H., Slutske, W. S., Bierut, L. J., Statham, D. J., Dunne, M. P., Whitfield, J. B. & Martin, N. G. Genetik and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychol Med*, 27, 1381-1396.
72. Kendler, K. S., Prescott, C. A., Neale, M. C. & Pedersen, N. L. Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 178-184.
73. Prescott, C. A. & Kendler, K. S. (1999) Genetik and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry*, 156, 34-40.
74. Gelernter, J. & Kranzler, H. R. (2009) Genetiks of alcohol dependence. *Hum Genet*, 126, 91-99.
75. Long, J. C., Knowler, W. C., Hanson, R. L., Robin, R. W., Urbanek, M., Moore, E., Bennett, P. H. & Goldman, D. (1998) Evidence for genetik linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet*, 81, 216-221.
76. Foroud, T., Edenberg, H. J., Goate, A., Rice, J., Flury, L., Koller, D. L., Bierut, L. J., Conneally, P. M., Nurberger, J. I., Bucholz, K. K., Li, T. K., Hesselbrock, V., Crowe, R., Schuckit, M., Porjesz, B., Begleiter, H. & Reich, T. (2000) Alcoholism susceptibility loci: confirmation studies in a replicate sample and further mapping. *Alcohol Clin Exp Res*, 24, 933-945.
77. Prescott, C. A et al. (2006) Genomewide linkage study in the Irish affected sib pair study of alcohol dependence: evidence for a susceptibility region for symptoms of alcohol dependence on chromosome 4. *Mol Psychiatry*, 11, 603-611.
78. Ehlers, C. L., Gilder, D. A., Wall, T. L., Phillips, E., Feiler, H. & Wilhelmsen, K. C. (2004) Genomic screen for loci associated with alcohol dependence in Mission Indians. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 129B, 110-115.

79. Gelernter, J., Kranzler, H. R., Panhuysen, C., Weiss, R. D., Brady, K., Poiling, J. & Farrer, L. (2009) Dense genomewide linkage scan for alcohol dependence in African Americans: significant linkage on chromosome 10. *Biol Psychiatry*, 65, 111-115.
80. Knight, J. C. (2004) Allele-specific gene expression uncovered. *Trends Genet*, 20, 113-116.
81. EDENBERG, H. J. Et all. (2004) Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet*, 74, 705-714.
82. Covault, J., Gelernter, J., Hesselbrock, V., Nellissery, M. & Kranzler, H. R. (2004) Allelic and haplotypic association of GABRA2 with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 129B, 104-109.
83. Soyka, M., Preuss, U. W., Hesselbrock, V., Zill, P., Koller, G. & Bondy, B. (2008) GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *J Psychiatr Res*, 42, 184-191.
84. Fehr, C., Sander, T., Tadic, A., Lenzen, K. P., Anghelescu, I., Klawe, C., Dahmen, N., Schmidt, L. G. & Szegedi, A. (2006) Confirmation of association of the GABRA2 gene with alcohol dependence by subtype-specific analysis. *Psychiatr Genet*, 16, 9-17.
85. Loh, E. W., Lane, H. Y., Chen, C. H., Chang, C. H., Ku, L. W., Wang, K. & Cheng, F. (2006) Glutamate Decarboxylase Genes and Alcoholism in Han Taiwanese Men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 1817-1823.
86. Kuo P. H., Kalsi, G., Prescott, C. A., Hodgkinson, C. A., Goldman, D., Alexander, J., Van Den Oord, E. J., Chen, X., Sullivan, P. F., Patterson, D. G., Walsh, D., Kendler, K. S. & Riley, B. P. (2008) Associations of glutamate decarboxylase genes with initial sensitivity and age-at-onset of alcohol dependence in the Irish Affected Sib Pair Study of Alcohol Dependence. *Drug Alcohol Depend*.
87. Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L. & Weinshilboum, R. M. (1996) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6, 243-250.

88. TIJHONEN, J. Et all. (1999) Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Molecular Psychiatry*, 4, 286.
89. Hettema, J. M., Prescott, C. A. & Kendler, K. S. (2004) Genetic and environmental sources of covariation between generalized anxiety disorder and neuroticism. *Am J Psychiatry*, 161, 1581-1587.
90. Hettema, J. M., AN, S. S., Bukszar, J., Van Den Oord, E. J., Neale, M. C., Kendler, K. S. & Chen, X. (2008) Catechol-O-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes. *Biol Psychiatry*, 64, 302-310.
91. Wernicke, C., Samochowiec, J., Schmidt, L. G., Winterer, G., Smolka, M., Kucharska-Mazur, J., Horodnicki, J., Gallinat, J. & Rommelspacher, H. (2003) Polymorphisms in the N-methyl-D-aspartate receptor 1 and 2B subunits are associated with alcoholism-related traits. *Biol Psychiatry*, 54, 922-928.
92. Xu, F., Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., Bohn, L. M., Miller, G. W., Wang, Y. M. & Caron, M. G. (2000) Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat Neurosci*, 3, 465-471.
93. Kim, C. H., Waldman, I. D., Blakely, R. D. & Kim, K. S. (2008) Functional gene variation in the human norepinephrine transporter: association with attention deficit hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci*, 1129, 256-260.
94. Kim, C. H., Hahn, M. K., Joung, Y., Anderson, S. L., Steele, A. H., Mazeirobinson, M. S., Gizer, I., Teicher, M. H., Cohen, B. M., Robertson, D., Waldman, I. D., Blakely, R. D. & Kim, K. S. (2006) A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 19164-9.
95. Huang, S. Y., Lu, R. B., Ma, K. H., Shy, M. J. & Lin, W. W. (2008) Norepinephrine transporter polymorphisms T-182C and G1287A are not associated with alcohol dependence and its clinical subgroups. *Drug Alcohol Depend*, 92, 20-6.
96. Samochowiec, J., Kucharska-Mazur, J., Kaminski, R., Smolka, M., Rommelspacher, H., Wernicke, C., Tymicz, A. & Schmidt, L. G. (2002a) Norepinephrine transporter gene polymorphism is not associated with susceptibility to alcohol dependence. *Psychiatry Res*, 111, 229-233.

97. Jonsson, E. G., Nothen, M. M., Gustavsson, J. P., Neidt, H., Bunzel, R., Propping, P. & Sedvall, G. C. (1998) Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Psychiatry Res*, 79, 1-9.
98. Samochowiec, J., Kucharska-Mazur, J., Rybakowski, F., Ostapowicz, A., Horodnicki, J., Rozpara, M., Kaminski, R., Skrzypinska, A., Arentowicz, G., Rommelspacher, H. & Schmidt, L. G. (2002b) Norepinephrine transporter polymorphism and personality trait of reward dependence in male alcoholics. *Pharmacopsychiatry*, 35, 195-196.
99. Clarke, T. K., Dempster, E., Docherty, S. J., Desrivieres, S., Lourdsamy, A., Wodarz, N., Ridinger, M., Maier, W., Rietschel, M. & Schumann, G. (2011) Multiple polymorphisms in genes of the adrenergic stress system confer vulnerability to alcohol abuse. *Addict Biol*, 2012 Jan;17(1):202-208.
100. Koob, G. F., Roberts, A. J., Schulteis, G., Parsons, L. H., Heyser, C. J., Hyttia, P., Merlo-Pich, E. & Weiss, F. (1998) Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 22, 3-9.
101. Drews, E. & Zimmer, A. (2010) Modulation of alcohol and nicotine responses through the endogenous opioid system. *Prog Neurobiol*, 90, 1-15.
102. Laforge, K. S., Yuferov, V. & Kreek, M. J. (2000) Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eur J Pharmacol*, 410, 249-268.
103. Hernandez-Avila, C. A., Covault, J., Gelernter, J. & Kranzler, H. R. (2004) Association study of personality factors and the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene (OPRM1). *Psychiatr Genet*, 14, 89-92.
104. Luo, X., Zuo, L., Kranzler, H., Zhang, H., Wang, S. & Gelernter, J. (2008) Multiple OPR genes influence personality traits in substance dependent and healthy subjects in two American populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B, 1028-1039.
105. A Kenna, Nick Roder-Hanna, Lorenzo Leggio, William H Zywiak, James Clifford, Steven Edwards, John A Kenna, Jessica Shoaff, Robert M Swift. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and

106. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwalzney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31:187–199.
107. Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-Hydroxytryptamine (serotonin): receptor agonists and antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2006. Pp. 305-309.
108. Ercan ABAY, Cengiz TUĞLU. Şiddet ve Agresyonun Nörobiyolojisi klinik psikiyatri 2000;3:21-26.
109. Balldin J, Berggren U, Engel J ve ark. (1994) Neuroendocrine evidence for reduced serotonergic neurotransmission during heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res*, 18: 822-825.
110. Krystal JH, Webb E, Cooney NL ve ark. (1996) Serotonergic and noradrenergic dysregulation in alcoholism: m-chlorophenylpiperazine and yohimbine effects in recently detoxified alcoholics and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 153:83-92.
111. Buydens-Branchey L, Branchey M, Fergusson P ve ark. (1997) Hormonal, psychological and alcohol craving changes after m-chlorophenylpiperazine administration in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 21: 220-227.
112. Anthenelli RM, Maxwell RA, Geraciotti TD Jr ve ark. (2001) Stress hormone dysregulation at rest and after serotonergic stimulation among alcohol-dependent men with extended abstinence and controls. *Alcohol Clin Exp Res*, 25:692-703.
113. Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A., Wodarz, N., Keller, H., Michel, T. & Boning, J. (2003) Gender and personality in alcoholism. *Arch Womens Ment Health*, 6, 245-52.
114. Virkkunen M, Eggert M, Rawlings R ve ark. (1996) A prospective follow-up study of alcoholic violent offenders and fire setters. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 523-529.

115. Schmidt LG, Dufeu P, Heinz A ve ark. (1997) Serotonergic dysfunction in addiction: effects of alcohol, cigarette smoking and heroin on platelet 5-HT content. *Psychiatry Res*, 72: 177-185.
116. Himei A, Kono Y, Yoneda H ve ark. (2000) An association study between alcoholism and the serotonergic receptor genes. *Alcohol Clin Exp Res*, 24: 341-342.
117. R.O.Phil, LeMarquand ve ark. 1994. Serotonin and aggression and the alcohol-agression relationship, alcohol AND alcoholism VOL 33, no 1, pp 55-65, 1998.
118. Kaiser, R., Muller-Oerlinghausen, B., Filler, D., Tremblay, P. B., Berghofer, A., Roots, I., & Brockmoller, J. (2002) Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter. *American Journal of Medical Genetiks* 114: 323-328.
119. Nobile, M., Begni, B., Giorda, R., Frigerio, A., Marino, C., Molteni, M., Ferrarese, C., & Battaglia, M.J.(1999). Effects of serotonin transporter promoter genotype on platelet serotonin transporter functionality in depressed children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38: 1396-1402.
120. RP Ebstein. The molecular genetk architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Mol Psychiatry*, 2006 May;11(5):427-445.
121. ibgwww.colorado.edu/genotyping_lab/pdf/5HTTLPR.pdf
122. Kranzler H, Lappalainen J, Nellissery M, Gelernter J. Association study of alcoholism subtypes with a functional promoter polymorphism in the serotonin transporter protein gene. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002 Sep;26(9):1330-1335.
123. Ducci F, Goldman D. The genetk basis of addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2012 Jun;35(2):495-519.
124. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Zucker RA, Little KY. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet*. 2002 Mar 8;114(2):230-234.

125. Van der Zwaluw CS, Engels RC, Vermulst AA, Rose RJ, Verkes RJ, Buitelaar J, Franke B, Scholte RH. A serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) predicts the development of adolescent alcohol use. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Nov 1;112(1-2):134-9. Epub 2010 Jul 3.
126. Matsushita S, Yoshino A, Murayama M, Kimura M, Muramatsu T, Higuchi S. Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism. *Am J Med Genet.* 2001 Jul 8;105(5):446-450.
127. Bleich S, Bönsch D, Rauh J, Bayerlein K, Fiszer R, Frieling H, Hillemacher T. Association of the long allele of the 5-HTTLPR polymorphism with compulsive craving in alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.* 2007 Nov-Dec;42(6):509-512.
128. Pinto E, Reggers J, Gorwood P, Böni C, Scantamburlo G, Pitchot W, Ansseau M. The short allele of the serotonin transporter promoter polymorphism influences relapse in alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.* 2008 Jul-Aug;43(4):398-400.
129. Armeli S, Conner TS, Covault J, Tennen H, Kranzler HR. A serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR), drinking-to-cope motivation, and negative life events among college students. *J Stud Alcohol Drugs.* 2008 Nov;69(6):814-823.
130. Kim SJ, Kim YS, Choi NK, Hong HJ, Lee HS, Kim CH. Serotonin transporter gene polymorphism and personality traits in a Korean population. *Neuropsychobiology.* 2005;51(4):243-247.
131. Sen S, Burmeister M, Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004 May 15;127B(1):85-89.
132. Samochowiec J, Rybakowski F, Czerski P, Zakrzewska M, Stepień G, Pełka-Wysiecka J, Horodnicki J, Rybakowski JK, Hauser J. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology.* 2001;43(4):248-253.
133. Herbst JH, Zonderman AB, McCrae RR, Costa PT Jr. Do the dimensions of the temperament and character inventory map a simple genetic architecture?

Evidence from molecular genetics and factor analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 Aug;157(8):1285-1290.

134. Lanzagorta N, Alexandersön-Rosas E, Ricalde A, Gómez Caudillo L, Sosa A, Camarena B, Aguilar A, Fresán A, Apiquián R, Nicolini H. [Effect to the serotonin transporter gene (5-HTT) on personality dimensions in individuals without psychopathology]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006 Sep-Oct;34(5):303-308.
135. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP, Rommelspacher H, Schmidt LG. Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissocial personality disorder. *Biol Psychiatry*. 1998 Jun 15;43(12):908-912.
136. Koller G, Zill P, Skoruppa T, Bondy B, Preuss UW, Soyka M. Low level of harm avoidance is associated with serotonin transporter functional haplotype in alcohol-dependent individuals. *Psychiatr Genet*. 2008 Apr;18(2):59-63.
137. Gvion Y, Apter A. Aggression, impulsivity, and suicide behavior: a review of the literature. *Arch Suicide Res* 2011;15:93-112.
138. Robbins TW. Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *J Comp Neurol* 2005;493:140-146.
139. Varga G, Szekely A, Antal P, Sarkozy P, Nemoda Z, Demetrovics Z, Sasvari-Szekely M. Additive effects of serotonergic and dopaminergic polymorphisms on trait impulsivity. *Neuropsychiatr Genet*. 2012 Apr;159B(3):281-288.
140. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(7):1052–1057.
141. Eliza Congdon, Turhan Canli. A Neurogenetic Approach to Impulsivity. *Journal of Personality* 01/2009; 76(6):1447-1484.
142. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, et al. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: Heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *American Journal of Human Genetics* 1998;63(6):1767–1776.

143. Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Moller HJ. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biological Psychiatry* 2003;54(1):34–39.
144. Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: A replication study. *American Journal of Medical Genetics B: Neuropsychiatric Genetics* 2003;120(1):29–34.
145. Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, et al. Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Molecular Psychiatry* 2000;5(1):96–100.
146. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, et al. Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *American Journal of Medical Genetics* 1999;88(5):497–502.
147. Hur YM, Bouchard TJ. The genetic correlation between impulsivity and sensation seeking traits. *Behav Genet* 1997;27:455-463.
148. Whiteside SP, Lynam DR. The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Dif* 2001;30:669-689.
149. Zuckerman M, Kuhlman D, Joireman J, Teta P, Kraft M. A comparison of the three structural models for the personality: the big three, the big five and the alternative five. *J Pers Soc Psychol* 1993;65:747-768.
150. Fillmore MT, Rush CR, Marczinski CA. Effects of D-amphetamine on behavioral control in stimulant abusers: the role of prepotent response tendencies. *Drug Alcohol Depend* 2003;71:143-152.
151. Fillmore MT, Kelly TH, Martin CA. Effects of D-amphetamine in human models of information processing and inhibitory control. *Drug Alcohol Depend* 2005;77:151-159.
152. Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Oderinde V, Mathias CW, Harper RA, Swann AC. Increased impulsivity in cocaine dependent subjects

independent of antisocial personality disorder and aggression. Drug Alcohol Depend 2002;68:105-111.

153. Bjork JM, Hommer DW, Grant SJ, Danube C. Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients: relation to control subjects and type 1-/type 2-like traits. Alcohol 2004;34:133-150.
154. Doran N, Spring B, McChargue D, Pergadia M, Richmond M. Impulsivity and smoking relapse. Nicotine Tob Res 2004 6:641-647.
155. Doran N, Spring B, McChargue D. Effect of impulsivity on craving and behavioral reactivity to smoking cues. Psychopharmacol 2007;194:279-288.
156. Kemal Yazıcı, Aylin Ertekin Yazıcı. Dürtüselliğin Nöroanatomik ve Nörokimyasal Temelleri (*Neuroanatomical and Neurochemical Basis of Impulsivity*). Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar (Current Approaches In Psychiatry) 2010;2(2):254-280
157. Gussler-Burkhardt NL, Giancola PR. A further examination of gender differences in alcohol-related aggression. J Stud Alcohol 2005;66:413-422.
158. Arıkan Z. Alkol Kullanımına Bağlı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar: Işık E, Taner E, Işık U (editörler). Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara: 2008, 317-335.
159. Judson A. Brewer, Marc N. Potenza. The Neurobiology and Genetiks of Impulse Control Disorders:Relationships to Drug Addictions. Biochem Pharmacol. 2008 January 1; 75(1): 63–75.
160. Pombo S, de Quinhönes Levy P, Bicho M, Barbosa A, Ismail F, Cardoso N. [Association of the functional serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) with externalizing and internalizing aggressivity and alcohol abuse].Acta Med Port. 2008 Nov-Dec;21(6):539-546.
161. Hallikainen T., Saito T., Lachman H., 1999 Assosiation between low activity serotonin transporter promotor genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior, molecular psychiatry 4 : 385-388.
162. Köse S, Sayar K, Aki İ, Aydın N, Kalelioğlu Ü, Kırpınar İ, Reeves AR, Przybeck RT, Cloninger CR. Mizaç ve Karakter Envanteri (Türkçe TCI):

Geçerlik, güvenirliği ve faktör yapısı. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:107-131.

163. Güleç H, Tamam L, Güleç MY, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. Barratt dürtüsellik ölçeği-11 (BIS-11)'in Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:251-258.
164. Bonviçini C, Minelli A, Scassellati C, Bortolomasi M, Segala M, Sartori R, Giacomuzzi M, Gennarelli M. Serotonin transporter gene polymorphisms and treatment-resistant depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Aug 16;34(6):934-939.
165. Bordukalo-Niksic T, Stefulj J, Matosic A, Mokrovic G, Ciçin-Sain L. Combination of polymorphic variants in serotonin transporter and monoamine oxidase-A genes may influence the risk for early-onset alcoholism. Psychiatry Res. 2012 Dec 30;200(2-3):1041-1043.
166. Hill EM, Stoltenberg SF, Bullard KH, Li S, Zucker RA, Burmeister M. Antisocial alcoholism and serotonin-related polymorphisms: association tests. Psychiatr Genet. 2002 Sep;12(3):143-153.
167. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Zucker RA, Little KY. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. Am J Med Genet. 2002 Mar 8;114(2):230-234.
168. Ho PS, Shih MC, Ma KH, Huang WS, Ho KK, Yen CH, Lu RB, Huang SY. Availability of the serotonin transporter in patients with alcohol dependence. World J Biol Psychiatry. 2011 Mar;12(2):134-142.
169. George A Kenna, Nick Roder-Hanna, Lorenzo Leggio, William H Zywiak, James Clifford, Steven Edwards, John A Kenna, Jessica Shoaff, Robert M Swift. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2012;5 19-35.
170. Ahmet İnce, Zühal Doğruer, M.Hakan Türkçapar. Erken ve geç başlangıçlı erkek alkol bağımlılarında sosyodemografik, klinik ve psikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması. Klinik 2002;5:82-91.

171. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Crouse-Artus M, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J. Genetic and environmental predictors of early alcohol use. *Biol Psychiatry*. 2007 Jun 1;61(11):1228-1234.
172. Kranzler H, Lappalainen J, Nellissery M, Gelernter J. Association study of alcoholism subtypes with a functional promoter polymorphism in the serotonin transporter protein gene. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002 Sep;26(9):1330-1335.
173. Savitz JB, Ramesar RS. Am J Med Genet B. Genetik variants implicated in personality: a review of the more promising candidates. *Neuropsychiatr Genet*. 2004 Nov 15;131B(1):20-32.
174. Andrea L.Glenn. Review other allele:Exploring the long allele of the serotonin transporter gene as a potential risk factor for psychopathy:A review of the parallels in findings. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):612-620.
175. Herbst JH, Zonderman AB, McCrae RR, Costa PT Jr. Do the dimensions of the temperament and character inventory map a simple genetik architecture? Evidence from molecular genetik and factor analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 Aug;157(8):1285-1290.
176. Kim SJ, Kim YS, Lee HS, Kim SY, Kim CH. An interaction between the serotonin transporter promoter region and dopamine transporter polymorphisms contributes to harm avoidance and reward dependence traits in normal healthy subjects. *J Neural Transm*. 2006 Jul;113(7):877-886.
177. Szekely A, Ronai Z, Nemoda Z, Kolmann G, Gervai J, Sasvari-Szekely M. Human personality dimensions of persistence and harm avoidance associated with DRD4 and 5-HTTLPR polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Apr 1;126B(1):106-110.
178. Suzuki A, Matsumoto Y, Oshino S, Kamata M, Goto K, Otani K. Combination of the serotonin transporter and norepinephrine transporter gene promoter polymorphisms might influence harm avoidance and novelty seeking in healthy females. *Neurosci Lett*. 2008 Jul 4;439(1):52-55.
179. Hesselbrock, V. (1996) Female alcoholism: new perspectives-findings from the COGA Study. Collaborative Study on the Genetik of Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 20, 168A-171A.

180. Penick, E. C., Nickel, E. J., Powell, B. J., Liskow, B. I., Campbell, J., Dale, T. M., Hassanein, R. E. & Noble, E. (1999) The comparative validity of eleven alcoholism typologies. *J Stud Alcohol*, 60, 188-202.
181. Henry R. Kranzler, Stephen Armeli, Howard Tennen, Jonathan Covault, Richard Feinn, Albert J. Arias, Helen Pettinati, Cheryl Oncken. Double-blind, Randomized Trial of Sertraline for Alcohol Dependence: Moderation by Age of Onset and 5-HTTLPRGenotype. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 February; 31(1): 22–30.



8. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Başhekimliği

SAYI : B.10.4.İSM.04.34.26.08-94
KONU: Etik Kurul Başvurusu Hakkında

03.03.2011

KARAR

Sayın Asistan Dr. Sema ÇETİNGÖK,

İlgi 02.03.2011 tarih ve 9301 sayılı Etik Kurul başvuru dilekçeniz,

İlgi yazınızda belirttiğiniz “Türkiye Popülasyonunda Erkek Alkol Bağımlılarında Erken ve Geç Başlangıçlı Alkol Bağımlılığı ile Serotonin Taşıyıcısı Gen Regülatör Bölge (5HTTLPR: 5HTT-Linked Polymorphic Region) Polimorfizmi İlişkisinin Değerlendirilmesi” konulu tez protokolünüz, 03.03.2011 tarihinde hastanemiz Etik Kurul’una sunulmuş makale ve ekleri, Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre incelenmiş ve tez protokolünüzün sonuçlarının yayın yapılması Etik Kurulumuz tarafından uygun görülmüştür.

Doç.Dr. Baki ARPACI
1.Nöroloji Klinik Şefi
Etik Kurul Başkanı

Doç.Dr.Cem İLNEM
7.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Uz.Dr.Şahan ERKOÇ
2.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Uz.Dr.Nihat ALPAY
1.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Uz.Dr.Ramazan KONKAN
Başhekim Yardımcısı
Etik Kurul Üyesi

EK 2: GENETİK ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı :

Türk Erkek Alkol Bağımlılarında Erken ve Geç Başlangıçlı Alkol Bağımlılığı ile Serotonin Taşıyıcısı Gen Regulator Bölge(5HTTLPR; 5HTT-linked polymorphic region) Polimorfizmi İlişkisinin Değerlendirilmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir.

Alkol bağımlılığını etkileyen hastalıkların genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi ‘Türk Erkek Alkol Bağımlılarında Erken ve Geç Başlangıçlı Alkol Bağımlılığı ile Serotonin Taşıyıcısı Gen Regulator Bölge (5HTTLPR; 5HTT-linked polymorphic region) Polimorfizmi İlişkisinin Değerlendirilmesi’ dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni size alkol bağımlılığı ya da alkol kötüye kullanımı tanısının konulmuş olmasıdır. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM kliniği bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 240tır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr.Sera Çetingök ya da onun görevlendireceği bir hekim tarafından serviste yattığınız süre içerisinde genel klinik değerlendirmeniz ve hastalığınızın tanısının kesinleştirilmesi için uygulanacak olan bir takım psikiyatrik ölçekler (Sosyodemografik Veri Formu, Michigan Alkolizm Tarama Ölçeği(MATT), Barrat İmpulsivite Ölçeği (BIS-11) , Beck Depresyon Envanteri, Mizaç Karakter Envanteri’nin mizaç boyutunu değerlendiren bölümü) doldurmanız istenecek, SCID-II (DSM Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Anketi) ’nin sınırdaki ve antisosyal kişilik bozukluğunu değerlendiren bölümü uygulanacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar ileride tekrar incelenerek doğru

tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde ya da bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 (1-2 tüp) ml. kadar kan almamız gerekmektedir. Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/ya da kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin ya da ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size ya da çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar vererseniz, bu isteğinizden önce

üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

Kan Örneklerinin Saklanması

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Ya da

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

() Kan ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.

() Kan ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr.Sera Çetingök tarafından Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM kliniği da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü

tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Sera Çetingök'ü Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM kliniği B1 Detoksifikasyon Servisi 0212 543 65 65-2110 dahili numarasından arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET YA DA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ YA DA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Tarihi/Versiyon: 24-03-2011/Türk Erkek Alkol Bağımlılarında Erken ve Geç Başlangıçlı Alkol Bağımlılığı ile Serotonin Taşıyıcısı Gen Regulator Bölge(5HTTLPR; 5HTT-linked polymorphic region) Polimorfizmi İlişkisinin Değerlendirilmesi



EK 3 - MİZAÇ VE KARAKTER ENVANTERİ

(Türkçe TCI)

Bu anket formunda kişilerin kendi tutumlarını görüşlerini ilgilerini ya da kişisel duygularını tanımlarken kullanabilecekleri ifadeleri bulacaksınız.

Her ifade DOĞRU ya da YANLIŞ olarak yanıtlanabilir. İfadeleri okuyunuz ve hangi seçeneğin sizi en iyi tanımladığına karar veriniz. Sadece su anda nasıl hissettiğiniz değil ÇOĞU ZAMAN ya da genellikle nasıl davrandığınız ve hissettiğinizi tanımlamaya çalışınız.

Bu anket formunu kendi başınıza doldurunuz. Lütfen tüm soruları yanıtlayınız.

ANKET FORMU NASIL DOLDURULUR

Yanıtlamak için her sorudan sonra yalnızca “D” ya da “Y” seçeneğini daire içine almanız yeterlidir. Bir örnek:

ÖRNEK

DOGRU

YANLIŞ

Bu anket formunu nasıl dolduracağımı biliyorum. D Y

(Bu anket formunu nasıl dolduracağınızı biliyorsanız ifadenin DOĞRU olduğunu göstermek için “D”yi daire içine alınız.)

Tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz ancak yanıtlarken çok zaman harcamayınız.

Yanıttan emin olmasanız bile her ifadeyi yanıtlamaya çalışınız.

Doğru ya da yanlış yanıtlar olmadığını unutmayınız ve sadece kendi kişisel görüş ve duygularınızı belirtiniz.

Copyright © 1987 1992 C. R. Cloninger

Türkçe TCI © 2001 Samet Köse Kemal Sayar

Türkçe TCI'nin eser sahipliği hakları Samet Köse ve Kemal Sayar'a aittir. Yazarların izni olmaksızın her türlü kullanımı eser sahipliğinden doğan hakların ihlalini oluşturur ve etik değildir.

1. Çoğu kimse zaman kaybı olduğunu düşünse bile, sırf eğlence ya da heyecan olsun diye çoğu kez yeni şeyler denerim.
D Y
2. Çoğu kimseyi kaygılandıran durumlarda bile, genellikle herşeyin iyiye gideceğine güvenirim.
D Y
3. Çoğu kez güzel bir konuşma ya da şiirden derinden etkilenirim.
D Y
11. Belki de yaptığımdan daha fazlasını başarabilirim, ancak bir şeye ulaşmak için kendimi gereğinden fazla zorlamada bir yarar görmüyorum.
D Y
12. Başkaları endişelenecek bir şey olmadığını düşünseler bile, tanıdık olmayan ortamlarda çoğu kez gergin ve endişeli hissederim.
D Y
13. İşleri yaparken geçmişte nasıl yapıldığını düşünmeksizin, çoğu kez o anda nasıl hissettiğimi temel alarak yaparım.
D Y
14. İşleri başkalarının arzularına bırakmaktansa, genellikle kendi tarzıma göre yaparım.
D Y
19. Çoğu kimseden daha çok tedbirli ve denetimliyimdir.
D Y
20. Bir şeylerin yanlış gidebileceğinden endişelendiğim için, çoğu kez yapmakta olduğum işi bırakmak zorunda kalırım.
D Y
21. Yaşantı ve duygularımı kendime saklamak yerine, arkadaşlarımla açıkça tartışmaktan hoşlanırım.
D Y
22. Çoğu kimseden daha az enerjiye sahibim ve daha çabuk yorulurum.
D Y
26. Bir kaç saat sessiz ve hareketsiz kalmaktansa, çoğu zaman biraz riskli şeyler

(sarp tepeler ve keskin virajlar üzerinde araba kullanmak gibi) yapmayı tercih ederim.

D Y

27. Tanımadığım kimselere güven duymadığım için, çoğu kez yabancılarla

tanışmaktan kaçınırım.

D Y

28. Başkalarını edebileceğim kadar çok memnun etmekten hoşlanırım.

D Y

29. Bir iş yaparken “yeni ve geliştirilmiş” yollardan çok, eski “denenmiş ve doğru” yolları

tercih ederim.

D Y

34. Her ne zaman olursa olsun, çok düzenli olmak ve kişiler için kurallar

koymaktan hoşlanırım.

D Y

35. Dikkatim çoğu kez başka bir şeye kaydığı için, uzunca bir süre aynı ilgilerimi sürdürmem güçtür.

D Y

37. Genellikle o kadar kararlıyım ki, başkaları vazgeçtikten sonra bile çalışmaya devam ederim.

D Y

41. Çoğu kez nakit param bitinceye ya da aşırı kredi kullanıp borçlanıncaya değin para harcarım.

D Y

42. Gelecekte bir hayli şanslı olacağımı düşünürüm.

D Y

43. Hafif rahatsızlık ya da gerginlikten çoğu kimseye göre daha geç kurtulurum.

D Y

44. Yalnız olmak beni her zaman rahatsız etmez.

D Y

46. Başkalarının benden ya da işleri yapma tarzımdan hoşlanıp hoşlanmadıklarına

pek aldırmam.

D Y

52. Konuşmalarda konuşmacı olmaktan çok, iyi bir dinleyiciyimdir.

D Y

53. Çoğu kimseden daha çabuk öfkelenirim.

D Y

54. Bir grup yabancıyla tanışmak zorunda olduğumda, çoğu kimseden daha sıkılganımdır.

D Y

55. Çoğu kimseden daha duygusalımdır.

D Y

61. Karar vermeden önce işler konusunda uzunca süre düşünmeyi tercih ederim.

D Y

62. Çoğu kimseden daha çok çalışırım.

D Y

63. Çok kolay yorulduğumdan, çoğu kez kısa uykulara ya da ek dinlenme

dönemlerine gereksinim duyarım.

D Y

65. Üstesinden gelmem gereken geçici sorunlara aldırmaksızın, daima herşeyin yolunda gideceğini düşünürüm.

D Y

66. Çok miktarda para biriktirmiş olsam bile, kendim için para harcamaktan

hoşlanmakta güçlük çekerim.

D Y

67. Çoğu kimsenin bedensel olarak tehlike hissettiği durumlarda, genellikle sakin ve güvenli kalırım.

D Y

68. Sorunlarımı kendime saklamaktan hoşlanırım.

D Y

70. Seyahat etmek ya da yeni yerler araştırmaktansa, evde oturmaktan hoşlanırım.

D Y

71. Kendilerine yardımı dokunamayan zayıf kimselere yardım etmenin zekice

olduğunu düşünmüyorum.

D Y

79. Katı kurallar ve düzenlemeler olmaksızın, insanların her istediklerini

yapabilmeleri hoşuma gider.

D Y

80. Bir grup yabancıyla buluşunca, bana dostça davranmadıkları söylenmiş olsa bile,

rahat ve açık sözlü olmayı sürdürürdüm.

D Y

81. Gelecekte bir şeylerin kötüye gideceği konusunda, genellikle çoğu kimseden

daha endişeliyimdir.

D Y

82. Bir karara varmadan önce genellikle her olguyu etraflica düşünürüm.

D Y

83. Başkalarına karşı sempatik ve anlayışlı olmanın, pratik ve katı düşünceli

olmaktan daha önemli olduğunu düşünürüm.

D Y

91. Söylediğimin abartılı ve gerçek olmadığını bilmeme rağmen, genellikle

başkalarının bana inanmalarını sağlayabilirim.

D Y

92. Hafif rahatsızlık ya da gerginlikten kurtulmak için daha fazla dinlenme, destek

ya da güvenceye gereksinim duyarım.

D Y

99. Son derece pratik ve duygularına göre hareket etmeyen birisi olarak tanınırım.

D Y

100. Benim için, birisiyle konuşurken düşüncelerimi düzenlemek kolaydır.

D Y

102. Duygusal yakarışlardan (kötürüm kalmış cocuklara yardım istendiğindeki gibi)

oldukça çok etkilenirim.

D Y

103. Yapabileceğimin en iyisini yapmak istediğim için, genellikle kendimi çoğu

kimseden daha çok zorlarım.

D Y

108. Yalnızca ilk izlenimlerime dayanarak karar vermekten nefret ederim.

D Y

109. Biriktirmektense, para harcamayı yeğlerim.

D Y

110. Bir öyküyü daha gülünç hale getirmek ya da birisine şaka yapmak için, doğruları eğip bükmeyi genellikle iyi beceririm.

D Y

112. Utandırılır ya da aşağılanırsam, çok çabuk atlatırım.

D Y

113. Çok gergin, yorgun ya da endişeli olacağım için, işleri genelde yürütme tarzımdaki değişmelere uyum sağlamam son derece güçtür.

D Y

114. İşleri eski yapış tarzımda değişiklik yapmayı istemeden önce, genellikle çok iyi gerçekçi nedenler talep ederim.

D Y

117. Candan ve yakın arkadaşlarımdan çoğu zaman benimle birlikte olmasını isterim.

D Y

119. Hemen herkes korku dolu olsa bile, ben hemen her zaman rahat ve tasasız kalırım.

D Y

120. Hüzünlü şarkı ve filmleri epeyce sıkıcı bulurum.

D Y

128. Başarılarımdan dolayı içim rahattır ve daha iyisini yapmak için pek istekli değişimdir.

D Y

129. Başkaları pek tehlike olmadığını düşünse de, tanıdık olmayan ortamlarda çoğu kez gergin ve endişeli hissederim.

D Y

130. Tüm ayrıntıları bütünüyle düşünmeksizin, çoğu kez iç güdülerimi, önsezi ve sezgilerimi izlerim.

D Y

131. Başkaları, benden istediklerini yapmayacağım için, çoğu kez benim aşırı bağımsız olduğumu düşünürler.

D Y

139. Para biriktirmede çoğu kimseden daha iyiyimdir.

D Y

141. Çoğu kimse önemli olmadığını düşünse bile, çoğu kez işlerin değişmez ve düzenli biçimde yapılmasında ısrar ederim.

D Y

142. Hemen her sosyal durumda, kendimi oldukça güvenli ve emin hissederim.

D Y

143. Özel düşüncelerimden nadiren sözettiğimden, arkadaşlarım duygularımı anlamakta güçlük çekerler.

D Y

144. Çoğu kimse bana yeni ve daha iyi bir yol olduğunu söylese bile, işleri yapış tarzımı değiştirmekten nefret ederim.

D Y

147. Çoğu kimseden daha fazla enerjim var ve daha geç yorulurum.

D Y

148. Yaptığım her işte ayrıntılara dikkat etmekten hoşlanırım.

D Y

149. Endişeye kapıldığımda, arkadaşlarım her şeyin yolunda gideceğini söyleseler bile, yapmakta olduğum işi bırakırım.

D Y

154. Bir kaç saat sessiz ve hareketsiz kalmaktansa, çoğu zaman riskli şeyler (planörle uçmak ya da paraşütle atlamak gibi) yapmayı tercih ederim.

D Y

155. Çoğu zaman dürtüsel olarak o kadar çok para harcarım ki, tatil yapmak gibi özel planlar için bile para biriktirmek bana güç gelir.

D Y

156. Başkalarını memnun etmek için kendi bildiğimden şaşmam.

D Y

157. Yabancılarla birlikteyken hiç sıkılman değilimdir.

D Y

158. Çoğu kez arkadaşlarımla arzularına boyun eğirim.

D Y

164. Gelecekte olabilecek kötü şeyler hakkında hiç endişelenmem.
D Y
165. Kendi denetimimi yitirecek kadar, hemen hiç heyecanlanmam.
D Y
166. Düşündüğümden daha uzun sürerse, çoğu kez o işi bırakırım.
D Y
167. Başkalarının benimle konuşmalarını beklemektense, konuşmaları kendim başlatmayı tercih ederim.
D Y
174. Kendim için bir şeyler satın almak eğlendiricidir.
D Y
180. Genellikle soğukkanlı ve başkalarından ayrı kalmaktan hoşlanırım.
D Y
181. Hüzünlü bir film seyrederken, ağlama ihtimalim çoğu kimseden daha fazladır.
D Y
182. Hafif rahatsızlık ya da gerginlikten çoğu kimseye göre daha çabuk kurtulurum.
D Y
183. Cezalandırılmayacağımı sandığımda, çoğu kez kuralları ve düzenlemeleri ihlal ederim.
D Y
187. Yapılması gerekli olan işleri sürdürebilmek için, çabuk kararlar vermekten hoşlanırım.
D Y
188. Yapmaya çalıştığım her şeyde, genellikle şansım açıktır.
D Y
189. Çoğu kimsenin tehlikeli nitelendirebileceği şeyleri (ıslak ya da buzlu bir yolda hızlı araba kullanmak gibi), genellikle kolayca yapabileceğime dair kendime güvenirim.
D Y
191. İşleri yaparken yeni yollar araştırmaktan hoşlanırım.
D Y
192. Eğlence ya da heyecan için para harcamaktansa, biriktirmekten zevk alırım.
D Y
193. Bireysel haklar, herhangi bir grubun gereksinimlerinden daha önemlidir.
D Y

201. Arkadaşlarla birlikteyken bile, çok fazla “açılmamayı” tercih ederim.

D Y

202. Kendimi zorlamaksızın, genellikle tüm gün boyunca bir şeylerle “meşgul” kalabilirim.

D Y

203. Başkaları çabuk bir karar vermemi isteseler bile, karar vermeden önce

hemen her zaman tüm olgular hakkında ayrıntılı düşünürüm.

D Y

204. Bir şeyi yanlış yaptığımı anladığımda, sıkıntıdan öyle kolayca kurtulamam.

D Y

205. Çoğu kimseden daha mükemmeliyetçiyimdir.

D Y

209. Bana kızgın oldukları söylenmiş olsa bile, yabancılarla tanıştığımda güvenli ve rahat olacağımı düflünürüm.

D Y

210. İnsanlar yardım, sempati ve sıcak bir anlayış bulmak için bana yaklaşmanın kolay olduğunu söylerler.

D Y

211. Yeni düşünceler ve etkinliklerden heyecan duymada, çoğu kimseye göre daha geriyimdir.

D Y

212. Bir başkasının duygularını incitmemek için söylenecek olsa bile, yalan söylemekte sıkıntı yaşarım.

D Y

217. Yeni ve alışılmadık bir şey yapmak zorunda olduğumda, genellikle gergin ve endişeli hissederim.

D Y

218. Çoğu kez kendimi tukenmişlik sınırına dek zorlar ya da gerçekte yapabileceğimden daha fazlasını yapmaya çalışırım.

D Y

219. Kimileri para konusunda aşırı cimri ya da eli sıkı olduğumu düşünür.

D Y

224. Yaptığım işin doğru mu yanlış mı olduğunu düşünüp taşınmak için, düzenli

olarak zaman ayırırım.

D Y

225. Çok dikkatli olmazsam, benim için işler çoğu kez ters gider.

D Y

226. Kendimi keyifsiz hissettiğimde, yalnız kalmak yerine arkadaşlarla birlikte olduğumda, genellikle daha iyi hissederim.

D Y

230. Bu anket formunda çok yalan söyledim.

D Y

236. Hafif rahatsızlık ve gerginlikten sonra bile, genellikle çoğu kimseden daha fazla güvenli ve enerjik hissederim.

D Y

231. Arkadaş canlısı oldukları söylenmiş olsa bile, genellikle yabancılarla tanışmak zorunda kalacağım sosyal ortamlardan uzak dururum.

D Y

237. Herhangi bir kağıdı imzalamam istendiğinde, herşeyi okumaktan hoşlanırım.

D Y

238. Yeni bir şeyler olmadığında, genellikle heyecan ya da coşku verici bir şey aramaya başlarım.

D Y

EK 4: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Ad-Soyad: _____

1) Yaş: _____

2) Medeni hali: 0. Evli 1. Bekar 2. Boşanmış 3. Dul

3) Öğretim durumu: 0. Okur-yazar 1. İlkokul mezunu 2. Ortaokul mezunu
3. Lise mezunu 4. Üniversite/yüksekokul mezunu 5. Halen okuyor: sınıf _____

4) Toplam eğitim süresi (yıl olarak, ilkokuldan itibaren): _____

5) Şu anda gelir getirici bir işte çalışıyor musunuz? 0. Hayır 1. Düzenli 2. Düzensiz 3. Emekli 4. Öğrenci

Alkol kullanım öyküsü:

6) Halen kullanmakta olduğunuz maddeler nelerdir?

6.1 Sigara

0.hayır 1.evet

6.2. Alkol

0.hayır 1.evet

7) Alkol kullanmaya ilk kaç yaşında başladınız?

1. Sigara: _____

2. Alkol: _____

8) Alkol kullanımı nedeniyle aşağıdakilerden herhangi bir alanda sorun yaşadınız mı?

1. işimi/okulumu aksattım, ilk olarak _____ yasında 0. bir kez/1.birden fazla

2. Akollüyken kaza yaptım, ilk olarak _____ yasında 0.bir kez/1.birden fazla

3. Akollüyken kavgaya karıştım, ilk olarak _____ yasında 0.bir kez/1.birden fazla

9) Alkol kullanma sıklığınız nedir? 0. Hergün 1. _____ günde bir

10) Günlük alkol tüketiminiz ne kadar?

Alkol türü _____ miktarı----- (günde----- sise/bardak)

Alkol türü ----- miktarı-----

Alkol türü----- miktarı-----

Alkol türü----- miktarı-----

11) Daha önceki tedavi girişimleriniz nedir?

0. Daha önce tedavi başvurusu yok

1. Ayaktan tedavi (sayısını belirtiniz _____)
2. Yatarak tedavi (sayısını belirtiniz _____)
3. Her ikisi de (yatarak-----kez, ayaktan-----kez tedavi gordum)

12) Alkol kullanımı için ilk kez kaç yaşında tedavi girişiminde bulundunuz? _____

13) Alkolü **genelde**;

0. Sıkıntılı/mutsuz olduğumda kendi kendimi yatıştırmak için kullanırım

1. Herhangi bir neden yokken keyif vermesi için kullanırım

14) Ailede başkasında alkol ya da madde kullanımı var mı? 0. Yok 1. Alkol 2. Madde

15) Ailede baskasında alkol kullanımı nedeniyle yatarak ya da ayaktan tedavi gören var mı? 0.yok 1.Var

16) Birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü var mı?

0. Yok 1. Var (varsa belirtiniz: _____)

Suç ve saldırganlık:

17) Sık kavgalara karışır mısınız? 0. Hayır 1. Evet

18) Hiç karakolluk oldunuz mu? 0. Hayır 1. Evet

19) Hiç cezaevi yaşantınız oldu mu? 0. Hayır 1. Evet

Kendini yaralama davranışı:

20) Şimdiye kadar kendinizi yaralama davranışında bulunduğunuz oldu mu(bu soruya cevabınız 'hayır' ise 24üncü soruya geçiniz) ?

0. Yok

1. Kollarınız ya da vücudunuzun diğer yerlerini kesme ya da çizme

2. Sigara ya da diğer yollarla yakma

3. Saçlarınızı yolma

4. Başınızı, yumruğunuzu ya da diğer beden parçalarınızı şiddetle sert yerlere vurma

5. Diğer _____

6. Birkac sekilde

21) İlk yaralandığınızda kaç yaşındaydınız(çocuklukta yaşanan düşmeler hariç)?_____

22) Toplam kaç kez kendinizi yaralama davranışında bulundunuz? _____

23) Kendinizi yaralama davranışı sırasında alkol etkisinde miydiniz? 0. Hayır 1. Evet

İntihar girişimi:

24) Şimdiye kadar hiç intihar girişiminde bulundunuz mu(intihar girişiminiz yok ise diğer anketlere geçebilirsiniz) ?

0. Yok

1. İlaç alarak

2. Kesici bir aletle

3. Yüksekten atlama

4. Kendini asmaya çalışma

5. Diğer:(belirtiniz)_____

6. birkac sekilde

25) İlk intihar girişiminiz kaç yaşında oldu? _____

26) Toplam kaç kez intihar girişiminde bulundunuz? _____

27) İntihar girişimi sırasında alkol etkisinde miydiniz?
3.bazılarında evet

0. Hayır

1. Evet



EK 5: BARRATT DÜRTÜSELLİK ÖLÇEĞİ

İnsanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir. Lütfen her cümleyi okuyunuz ve altında, size en uygun seçeneği işaretleyiniz. Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

1. İşlerimi dikkatle planlarım

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

2. Düşünmeden iş yaparım

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

3. Hızlı karar veririm

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

4. Hiçbir şeyi dert etmem

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

5. Dikkat etmem

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

6. Uçuşan düşüncelerim var

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

7. Seyahatlerimi çok önceden planlarım

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

8. Kendimi kontrol edebilirim

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

9. Kolayca konsantre olabilirim

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

10. Düzenli para biriktiririm

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

11. Derslerde ya da oyunlarda yerimde duramam

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
----------------------	-------	----------	---------------------------

12. Dikkatli düşünen birisiyim

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
13. İş güvenliğine dikkat ederim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
14. Düşünmeden birşeyler söylerim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
15.Karmaşık sorunlar üzerine düşünmeyi severim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
16. Sık sık iş değiştiririm			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
17.Düşünmeden hareket ederim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
18. Zor sorunlar çözmem gerektiğinde kolayca sıklırım			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
19.Aklıma estiği gibi hareket ederim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
20.Düşünerek hareket ederim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
21.Sıklıkla evimi değiştiririm			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
22.Düşünmeden alışveriş yaparım			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
23.Aynı anda sadece bir tek şey düşünebilirim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
24. Hobilerimi değiştiririm			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
25.Kazandığımdan daha fazla harcarım			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
26. Düşünürken kafamda sıklıkla konuyla ilgisiz düşünceler olur			

Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
27.Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
28.Derslerde ya da sinemada rahat oturamam			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
29.Yap-boz/ puzzle çözmeyi severim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman
30.Geleceğini düşünen birisiyim			
Nadiren/Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/her zaman



EK 6: MICHIGAN ALKOLİZM TARAMA TESTİ (MATT)

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

ya da işinizi ihmal ettiğiniz oldu mu ?

(1) 16. İçki içmeye sıklıkla öğleden önce mi başlarsınız ?

(2) 17. Hiç alkolle bağlantılı bir karaciğer sorununuzun olduğu söylendi mi ?

(2) 18. Aşırı içki içtikten sonra hiç Deliryum Tremens ya da aşırı titreme

tablosuna girdiniz mi, gerçekte olmadığı halde sesler işitip,

hayaller gördüğünüz oldu mu ? (**)

(5) 19. İçmeniz konusunda başkasından yardım istediniz mi ?

(5) 20. İçki nedeniyle hastaneye yattığınız oldu mu ?

(2) 21. Bir psikiyatri kliniğine hiç yattınız mı ? Eğer yattıysanız içki

içmenizin yatışta rolü var mıydı ?

(2) 22. Sinirsel sorunlarınızdan dolayı psikiyatri polikliniğine, bir

psikolog ya da doktora başvurduğunuz mu ? Eğer başvurduysanız içki

içmenizin bunda rolü var mıydı ?

(2) 23. Aşırı alkollü olarak ya da alkollü içeceklerin etkisi altında araba

kullandığınız için hiç tutuklandınız mı ?

(Evet ise kaç kere ? : ____) (***)

(2) 24. İçkiliyken diğer davranışlarınızdan dolayı tutuklandığınız ya da

birkaç saat dahi olsa göz altına alındığınız oldu mu ?

(Evet ise kaç kere ? : ____) (***)

(*) Alkol bağımlılarının yanıtı olumsuzdur.

(**) Alkol yoksunluğu deliryumunda 5 puan.

(***) Her tutuklanma için 2 puan