

Araştırma / Original article**Türk toplumunda dopamin₂ reseptör geninin ve kişilik özelliklerinin alkol bağımlılığındaki rolü**

Arzu DALMIŞ,¹ Yıldız AKVARDAR,² Çiğdem ERESEN,³ Sefa KIZILDAĞ,⁴ Uğur AKPULAT,⁵ Şebnem YILDIRIMCAN,⁶ Haluk ARKAR,⁷ Berna Binnur AKDEDE,⁸ Köksal ALPTEKİN⁸

ÖZET

Amaç: Hayvan ve insan çalışmalarında alkolle ilişkili davranışlardan sorumlu olduğu gösterilen dopaminerjik sisteme odaklanarak, alkol bağımlılarında dopamin D₂ reseptör geninin (DRD2) Taql A ve B alel polimorfizmleri, kişilik özellikleri ve bu iki parametrenin birbiriyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya DSM-IV tanı ölçütlerine göre alkol bağımlılığı tanısı konan 64 (3 kadın, 61 erkek) kişi, kendisinde ve 1. veya 2. derece akrabalarında alkol bağımlılığı öyküsü olmayan 54 (8 kadın, 46 erkek) sağlıklı kişi alındı. Çalışmaya alınan kişilerden DRD2 Taql A ve B alellerini saptamak için kan alındı ve bu kişilere Mizaç ve Karakter Ölçeği ve Michigan Alkolizm Tarama Testi uygulandı. **Sonuçlar:** Alkol bağımlıları ve kontrol grubu arasında DRD2 Taql A1 ve B1 minör alel polimorfizmlerinin sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Alkol bağımlılarının kontrollere göre yenilik arayışı ve zarardan kaçınma boyutlarında anlamlı derecede daha yüksek, kendini yönetme ve işbirliğine yatkınlık boyutlarında anlamlı derecede daha düşük puanlara sahip olduğu saptandı. Alkol bağımlılarında kişilik özellikleriyle DRD2 geninin Taql A1 ve B1 minör alel polimorfizmleri arasında ilişki saptanmadı. **Tartışma:** Alkol bağımlılığına yatkınlıkta tek bir gen değil, olasılıkla birçok minör gen, kişilik özellikleri ve çevre birlikte rol oynamaktadır. Dürtüsel davranışta artışla ilişkili olan yenilik arayışının alkol bağımlılarında yüksek olmasının bağımlılık davranışının başlamasında önemli olduğu; yüksek düzeyde zarardan kaçınmanın, stresle baş edebilmek için alkolün sürekli alınmasına yol açtığı düşünülebilir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2014; 15:192-199)

Anahtar sözcükler: Alkol bağımlılığı, genetik, D₂ dopamin reseptör geni (DRD2), Mizaç ve Karakter Ölçeği, kişilik

The role of dopamine₂ receptor gene and personality characteristics in alcohol dependence in Turkish population**ABSTRACT**

Objective: Focusing on dopaminergic system, which is regarded to be responsible for alcohol dependence in many studies on animals and human beings, it is aimed to investigate Taql A and B allele polymorphisms of dopamine 2 receptor and personality characteristics in alcohol dependents and the relationship between these two parameters. **Methods:** In this study 64 alcohol dependent patients (3 females, 61 males) diagnosed according to DSM-IV diagnosis criteria, and 54 healthy subjects (8 females, 46 males) who themselves or whose first or second degree relatives had no alcohol dependence history were included. In order to determine their Taql A and B alleles, blood samples were drawn from the participants, and then they were applied Temperament and Character Inventory and Michigan Alcoholism Screening Test. **Results:** Subjects with and without alcohol dependence revealed no significant difference as regards the frequency of Taql A1 and B2 minor allele polymorphisms of DRD2

¹ Uzm.Dr., Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Manisa

² Prof. Dr, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, İstanbul

³ Yrd.Doç.Dr., ⁴ Doç.Dr., ⁵ Doktora öğ., Dokuz Eylül Ün. Tıp Fak., Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, ⁶ Prof.Dr., Psikiyatri ABD, İzmir

⁷ Doktora öğrencisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Ankara

⁸ Psikolog, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, İzmir

Yazışma adresi / Address for correspondence:

Uzm.Dr. Arzu DALMIŞ, Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Manisa, Türkiye

E-mail: arzudalmis@gmail.com

Geliş tarihi: 15.05.2013, Kabul tarihi: 20.09.2013, doi: 10.5455/apd.44724

Anatolian Journal of Psychiatry 2014; 15:192-199

gene. It was also determined that the alcohol dependents had significantly higher scores in novelty seeking and harm avoidance dimensions, and lower scores in self directedness and cooperativeness dimensions than the controls. In alcohol dependents, no association was determined between the personality characteristics and TaqI A1 and B2 minor allele polymorphisms. **Conclusion:** Not only one gene, but also several other minor genes in addition to personality characteristics and environment may play a role in vulnerability to alcohol dependence. In alcohol dependents, high novelty seeking is associated with the increase in impulsive behavior, and may be important for the onset of alcohol taking behavior. High level of harm avoidance may lead to taking alcohol continuously in order to deal with stress. (Anadolu Psychiatry Derg 2014; 15:192-199)

Key words: Alcohol dependence, genetics, D₂ dopamine receptor gene (DRD2), Temperament and Character Inventory, personality

GİRİŞ

Alkol bağımlılığı, biyolojik, psikolojik ve sosyal nedenlerle oluşan bir hastalıktır. 1970'li yıllardan beri aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları yapılarak moleküler genetik tekniklerin yardımıyla, alkol bağımlılığının kalıtsal yönüne ilişkin güçlü bulgular elde edilmiştir.¹⁻⁶

Alkol, mezolimbik sistem aracılığıyla nükleus akumbensdeki nöronları uyararak dopamin Salınımına neden olur, kendini ödüllendirme düzeneğini ve sürekli içmeyi uyarır.⁷ Böylelikle alkol bağımlılığına temel oluşturur. Ödül düzeneğindeki temel nörotransmitterin dopamin olmasından dolayı alkol yatkınlığında dopamin geni üzerinde durulmuştur. Dopamin₂ reseptör (DRD2) geni, 11 q22-23 kromozomunda lokalizedir.⁸ Blum ve arkadaşlarının 1990'da DRD2 geni A1 aleli ile alkol bağımlılığının ilişkili olduğunu göstermesi, alkol bağımlılığı ve dopamin-erjik sistem arasındaki ilişki ile ilgili araştırmaların başlangıcı olmuştur.⁹ Bazı çalışmalarda alkol bağımlılığı ile DRD2 geninin TaqI A aleli^{1,9-16} veya TaqI B aleli^{10,11,17,18} ile ilişki saptanırken, bazı çalışmalarda bu ilişki bulunmamıştır.¹⁹⁻²⁹

Noble ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, beyaz ırkta yapılan 15 çalışmanın 8'inde DRD2 geninin TaqI A ve B aleli ile alkol bağımlılığı arasında anlamlı ilişki bulunurken, 7'sinde bulunmamıştır. Alkol bağımlılığı şiddet ölçütlerine göre denekler dört gruba ayrılarak (şiddetli, orta, hafif derecede alkol bağımlılığı, alkol bağımlılığının dışlandığı kontrol grubu) A1 aleli görülme sıklığı karşılaştırıldığında, bağımlılığın şiddeti arttıkça alel sıklığının arttığı görülmüş, şiddetli derecede alkol bağımlıları (%47.7) ile alkol bağımlılığının dışlandığı kontrollerde (%15.7) alel sıklığı açısından bu farkın en kuvvetli olduğu saptanmıştır.¹⁰ Bu konuda ülkemizde yapılan tek çalışmada Tip 2 alkol bağımlıları ve alkol bağımlısı olmayanlarda DRD2 TaqI A1 alel sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.²⁷

Alkol kullanım bozukluğu olan kişilerde, yenilik

arayışı ve zarardan kaçınma özelliklerinin daha yüksek, kendini yönetmenin ise daha düşük düzeyde olduğu saptanmıştır.^{30,31} Kişilik özelliklerinin alkol veya madde bağımlılarını birbirinden ayırt etmede de belirleyici olduğu,³² bağımlılarda öngörücü bir rolünün olabileceği gibi bağımlıların çocuklarında da (özellikle yenilik arayışının) bağımlılığa yatkınlıkta rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.³³

DRD2 A1 alelinin bağımlılık oluşumundaki rolü ve alkol bağımlılarında kişilik özellikleri ayrı ayrı çalışılmakla birlikte, DRD2 geninin alellerinin kişilik özellikleriyle ilişkisine yönelik çalışma sayısı azdır. Psikiyatrik bozukluğu olmayan bireylerde yapılan çalışmalarda alkol ve maddeye henüz başlamamış erkeklerde DRD2'nin TaqI A1, TaqI B1, Intron6 1 alelleriyle ve DRD4-exon III aleli ile kişilik özellikleri arasında ilişkili saptanmazken,³⁴ başka çalışmalarda DRD2 ve DRD4 reseptör geni ile yenilik arayışı arasında,¹⁰ DRD2 (TaqI a) ve DRD4 genleri ile zarardan kaçınma arasında³⁵ ilişki gösterilmiştir. Alkol ve opiat bağımlılarında DRD2, 5-HTTLRP ve ALDH2 genleri ile yüksek yenilik arayışı ve zarardan kaçınma arasında ilişki saptanmıştır.³⁶ Alkol bağımlılarında saptanan DRD2 TaqI A1 ile zarardan kaçınma arasında ilişki, strese duyarlılığı fazla olanların ve anksiyöz kişilerin alkol bağımlılığına yatkın olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.²⁸ Luciano ve arkadaşları alkol kullanım bozukluğu olanlarda dopamin reseptör (DRD4) genleriyle kişilik özellikleri arasında ilişki saptanmamıştır.³⁷

Türkiye'de alkol bağımlılığında genetik etkenleri araştıran sadece bir çalışma vardır.²⁷ Çeşitli etnik gruplarda ve ırklarda genetik özelliklerin farklı olması, genetik çalışmaların farklı toplumlarda yinelenmesini gerektirmektedir. Bu çalışmada, alkolle ilişkili davranışlardan sorumlu olduğu gösterilen dopamin-erjik sisteme odaklanarak, alkol bağımlılarında dopamin D2 reseptör (DRD2) geninin TaqI A ve B alelleri, kişilik özelliklerinin rolü ve bu iki parametrenin birbiriyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM**Örneklem**

Çalışmaya Mart 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Alkol ve Madde Bağımlılığı Polikliniği'ne başvuran veya Psikiyatri Servisi'ne yatırılan ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre alkol bağımlılığı tanısı konan, çalışmaya katılmayı kabul eden 64 (3 kadın, 61 erkek) hasta alındı. Kontrol grubu, kendisinde ve 1. veya 2. derece akrabasında alkol kullanım bozukluğu öyküsü olmayan 54 (8 kadın, 46 erkek) sağlıklı kişiden oluşturuldu. Madde bağımlılığı iki grupta da dışlandı. Çalışmaya alınan kişilerden, çalışma hakkında bilgilendirildiklerine ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına ilişkin yazılı onay alındı. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na onaylanmıştır.

Çalışmaya 18-65 yaş arasındaki gönüllüler alındı. Alkol bağımlılığı grubunun (s=64) yaş ortalaması 47.7±9.5, kontrol grubunun (s=54) yaş ortalaması 39.8±8.3 olarak bulundu (p<0.001). Alkol bağımlılığı grubunun ortalama eğitim süresi 11.1 ve kontrol grubunun 11.6 yıldır (p=0.536).

Ölçekler

Çalışmada kişilik özelliklerini belirlemek için Cloninger'in Mizaç ve Karakter Ölçeği (MKÖ) kullanıldı.^{38,39} Çalışmaya alınan 118 kişiden 109'u MKÖ formunu doldurduğu için, MKÖ sonuçları 109 kişinin (58'i alkol bağımlısı) sonuçlarını yansıtmaktadır. Alkol kullanım sorunlarının şiddetini ölçmek için Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)⁴⁰ uygulandı. Alkol bağımlıları için ailesel alkol öyküsü, alkole başlama yaşı, alkol içme miktarı ve biçimi, alkolle ilgili sorunların ve yoksunluk belirtilerinin başlama yaşı gibi bilgilerin olduğu demografik veri formu dolduruldu.

Moleküler genetik yöntemler

Tüm olgulardan (s=118) iki ml'lik ikiyeşer tüp

venöz kan alınıp -20°C derecede biriktirildikten sonra Macherey-Nagel Nucleospin® Blood (DNA izolasyon kiti) kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen DNA'ların spektrofotometrik olarak miktar tayinleri yapıldı. DRD2 TaqI A ve DRD2 TaqI B alel polimorfizmini saptamak için Tablo 1'deki primerler ile uygun sıcaklıkta thermalcycler da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapıldı. PCR sonrasında TaqIA aleli için 304 baz çiftlik ürün. TaqI restriksiyon enzimi ile 65°C'de 2 saat inkübe edilerek %2'lik agoroz jelde elektroforez işlemi gerçekleştirildi. Buna göre TaqI A aleli için elektroforez sonrasında 304 baz çiftlik fragman A1 aleli eğer polimorfizim varsa kesim sonrası 178 ve 125 baz çiftlik fragmanda A2 aleli olarak tanımlandı. TaqI B aleli içinde aynı şekilde PCR sonrasında 459 baz çiftlik ürün TaqI restriksiyon enzimi ile 65°C 2 saat inkübe edilerek %2 lik agoroz jelde elektroforez işlemi gerçekleştirildi. Buna göre TaqI B aleli için elektroforez sonrasında 459 baz çiftlik fragman B1 aleli eğer polimorfizim varsa kesim sonrası 267 ve 192 baz çiftlik fragmanda B2 aleli olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Veri analizinde SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows) kullanıldı. Kategorik değişkenler χ^2 , sürekli değişkenler t testi ile karşılaştırıldı. İki grup arasında alleller ve kişilik boyutlarındaki farklılıklar yaşa göre kontrol edilerek Çok Yönlü Varyans Analizi (ANCOVA) ile değerlendirildi. Alkol bağımlılarında kişilik boyutları ile DRD2 TaqI A ve B alelleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

Hastaların alkole başlama yaşı ortalama 17.4 (aralık: 9-30), haftada en az üç gün olmak üzere düzenli alkol tüketme süresi ortalama 18.48 yıl (aralık: 1-45) ve bu şekilde alkol tüketmeye başlama yaşı ortalama 28.6 (aralık: 13-56) olarak saptandı. Alkol alma sıklığı haftada

Tablo 1. DRD2 geninin TaqI A ve TaqI B alellerine özgü primerleri ve baz dizileri

Primer	Dizi
TaqI A (F)	CCG TCG ACG GCT GGC CAA GTT GTC TA
TaqI A (R)	CCG TCG ACC CTT CCT GAG TGT CAT CA
TaqI B (F)	GAT ACC CAC TTC AGG AAG TC
TaqI B (R)	GAT GTG TAG GAA TTA GCC AGG

Tablo 2. Alkol bağımlıları ve kontrol grubunun genotip dağılımı

	A1/A1		A1/A2		A2/A2		B1/B1		B1/B2		B2/B2	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Alkol bağı. (s=64)	0	0	26	40.6	38	59.4	0	0	20	31.3	43	67.2
Kontrol (s=54)	1	1.9	16	29.6	36	66.7	0	0	13	24.1	41	75.9
p	0.45		0.25		0.45				0.41		0.31	

Tablo 3. Gruplarda A1 ve B1 minör alellerinin sıklığı

	A1 alel		B1 alel	
	Sayı	%	Sayı	%
Alkol bağımlıları (s, %)	26	40.6	20	31.3
Kontrol (s, %)	17	31.5	13	24.1
χ^2	1.06		0.75	
p	0.34		0.41	

ortalama 6.2 gün (aralık: 2-7), alkole bağlı sosyal ve mesleki sorunların başlama yaşı ortalaması 34.7 (aralık: 17-60), ortalama tedavi (detoksifikasyon) sayısı 1.68 (aralık: 0-21) olarak bulundu. Ortalama MATT puanı 26.65 (aralık: 0-54) idi.

Alkol bağımlıları (s=64) ve kontrol grubu (s=54) genotip dağılımı açısından anlamlı fark göster-

Tablo 4. Alkol bağımlıları ve kontrol grubunun kişilik boyutları açısından karşılaştırılması

	Alkol bağı. (Ort.±SS)	Kontrol (Ort.±SS)	ANCOVA (F)
Yenilik Arama	21.02±4.6	17.25±4.8	18.61***
Heyecan arayışı	5.98±2.1	6.15±2.0	0.41
Dürtüsellik	4.73±2.2	3.38±1.7	14.15***
Müsriflik	6.10±2.1	4.06±1.8	18.43***
Düzensizlik	4.20±2.0	3.65±1.9	4.68*
Zarardan Kaçınma	19.00±6.4	14.29±5.6	8.48***
Endişe, kötümserlik	6.03±2.1	4.67±2.0	5.76**
Belirsizlik korkusu	4.59±1.5	4.27±1.8	4.01*
Utangaçlık	3.95±2.3	2.86±1.8	4.84**
Kolay yorulma	4.37±2.3	2.48±1.8	11.52***
Ödül Bağımlılığı	14.17±3.0	14.79±2.6	1.86
Duygusallık	7.64±1.3	7.17±1.5	1.97
Bağılılık	4.15±2.0	4.83±1.4	2.91
Bağımlılık	2.37±1.4	2.79±1.5	1.28
Sebat Etme	4.85±2.0	5.58±1.7	2.34
Kendini Yönetme	24.98±6.4	32.04±6.4	18.45***
Sorumluluk	4.08±1.3	5.33±1.6	9.77***
Amaçlı olmak	5.17±1.9	6.40±1.4	13.11***
Beceriklilik	2.61±1.4	3.38±1.2	4.80**
Kendini kabul	5.35±2.0	6.44±2.7	2.13
Ahenkli alışkanlıklar	7.76±2.2	10.48±1.7	27.33***
İşbirliğine Yatkınlık	26.69±6.2	30.48±4.8	7.94***
Sosyal kabul	5.24±1.9	6.21±1.4	4.57*
Empati	3.73±1.4	4.38±1.4	2.83
Yardımsızlık	4.80±1.3	4.90±1.2	0.77
Merhametlilik	6.76±2.6	7.90±2.2	7.21***
Prensip sahibi olmak	6.17±1.8	7.08±1.4	4.59*
Kendini Aşma	17.88±4.7	19.00±5.8	0.76
Kendini unutmama	6.37±2.3	6.04±2.2	0.77
Transpersonel özdeşim	5.61±1.78	5.81±2.21	1.81
Maneviyatı kabul	5.90±2.77	7.18±3.32	3.78*

*** p<0.001; ** p<0.01; * p<0.05

A1/A1 homozigot ve A1/A2 heterozigot olgular A1+ (A1 aleline sahip) olarak, B1/B1 homozigot ve medi. Sadece kontrol grubunda bir kişi A1/A1 homozigot aleline sahipti. B1/B1 homozigot aleli saptanmadı (Tablo 2).

B1/B2 heterozigot olgular B1+ (B1 aleline sahip) olarak ayırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte, A1 ve B1 alel sıklığı alkol bağımlılarında kontrol grubuna göre daha yüksek idi (Tablo 3).

Alkol bağımlıları ile kontrol grubundaki bireyler, MKÖ ile belirlenen kişilik özellikleri açısından yaşa göre kontrol edilerek çok yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında alkol bağımlılarının bağımlı olmayanlara göre yenilik arayışı (YA) ($p<0.001$) ve zarardan kaçınma (ZK) ($p<0.001$) boyutlarında anlamlı derecede daha yüksek, kendini yönetme (KY) ($p<0.001$) ve işbirliğine yatkınlık (İY) boyutlarında ($p=0.001$) anlamlı derecede daha düşük puanlara sahip olduğu saptandı. Alt başlıklara bakıldığında alkol bağımlılarının bağımlı olmayanlara göre dürtüsellik (YA2), müsriflik (YA3), düzensizlik (YA4), kötümserlik (ZK1), belirsizlik korkusu (ZK2), utangaçlık (ZK3), kolay yorulma (ZK4) boyutlarında anlamlı derecede daha yüksek; sorumluluk (KY1), amaçlı olmak (KY2), beceriklilik (KY3), ahenkli alışkanlıklar (KY5), sosyal kabul (İY1), merhametlilik (KY4), prensip sahibi olmak (İY5) ve maneviyatı kabul (KA3) boyutlarında anlamlı derecede daha düşük puanlara sahip olduğu saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Alkol bağımlıları ile alkol bağımlısı olmayan kontroller, DRD2 Taql A1 ve B1 minör alellerinin sıklığı açısından anlamlı fark göstermemiştir. Bu sonuç çeşitli çalışma sonuçlarıyla uyumludur.^{19,22,24,26-29} Bau ve Gelernter'in çalışmasında alkol bağımlıları ile kontrol grubu arasında DRD2 geninin A1 ve A2 alelleri açısından fark bulunamamıştır. Bu çalışmalarda kontrol grubu olarak, alkol bağımlılığının taranmadığı genel popülasyon örneği kullanılmıştır ve fark bulunamamasından seçilen kontrol grubunun bağımlılık açısından taranmaması sorumlu tutulmuştur.^{24,28} Daha geniş örnekleme ve alkol bağımlılığının tarandığı kontrollerle yapılan çalışmalarda da (Gelernter ve Kranzler'in çalışmasında 296 kişi, Konishi ve arkadaşlarının çalışmasında 381 kişi) kontrollerle alkol bağımlıları arasında DRD2 geninin Taql A ve B alelleri açısından fark olmadığı saptanmıştır.^{22,26}

Bazı çalışmalarda bağımlılarla kontroller arasın-

da A1 alel yaygınlığı arasında fark saptanmazken, bağımlılık şiddetine göre bakıldığında A1 alel yaygınlığının erken başlangıçlı alkol bağımlılarında kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.⁴¹ Örneğimiz küçük olduğundan bağımlılık şiddetine göre ayrılmamıştır. Alkol bağımlılığının şiddetiyle DRD2 arasında ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da vardır.^{22,42}

Noble ve arkadaşlarının 66 kişiyle yaptığı çalışmada (33 alkol bağımlısı, 33 alkol bağımlısı olmayan kişi) A1 aleli alkol bağımlılarında, bağımlı olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu alelin bağımlı olmayanlarda %21 oranında bulunması ve bu kişilerde bağımlılık gelişmemesi, alkol bağımlısı olanlarda %33 oranında bulunmaması ve buna rağmen bağımlılık gelişmesi, sadece bu alelin değil, diğer genlerin, çevrenin ve kişilik özellikleri gibi diğer etkenlerin etkisinin de alkol bağımlılığı gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmüştür.¹⁴

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak anlamlı fark bulunmamıştır,^{23,28} ancak alkol bağımlılarında kontrollere göre daha yüksek A1 ve B1 alel sıklığı saptanmıştır. Örneğimiz bazı çalışmalara göre küçük olması farkın anlamlı olmamasına neden olmuş olabilir, ancak olgu sayısının pozitif sonuç bulan bazı çalışmalarla (örneğin, Blum ve arkadaşlarının çalışması 139 kişi ile yapılmıştır) benzer olması değişik toplumlarda genetik farklılıklara yol açan etnik farklılıkların rolünü akla getirmektedir. Karaoğuz ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı çalışmada da alkol bağımlıları ile kontroller arasında DRD2 Taql A ve B alellerinin sıklığı açısından fark saptanmaması bu düşüncemizi desteklemektedir.²⁷

Bağımlılığa etkili genetik etkenleri değerlendirirken genetik olarak homojen bir popülasyon seçmek karıştırıcı etkenleri minimuma indirdiği için daha doğru olabilir. Toplumumuz etnik olarak oldukça fazla çeşitlilik içerdiğinden, çalışmamız için genetik olarak homojen bir grup seçememiş olabiliriz. Matsushita ve arkadaşları 450 alkol bağımlısı ve 278 bağımlı olmayan bireylerden oluşan geniş bir örnekleme DRD2 Taql A1 alel sıklığını karşılaştırmış, iki grubun alel sıklığı açısından anlamlı fark göstermediğini ve alkol bağımlılığı ile bu alelin ilişkili olmadığını saptamıştır. Bu çalışma kontrol grubunda alkol bağımlılığının dışlanması, Japon toplumu gibi homojen bir etnik popülasyonun seçimi ve örnekleminin büyük olması açısından sonucunun güvenilirliğini artıran bir çalışmadır.¹⁹

Homojen bir etnik popülasyonla yapılan Lee ve arkadaşlarının çalışmasında da Çin'li Han popülasyonunda alkol bağımlılığı ile DRD2 geninin varyantları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.²⁹

Alkol bağımlılığı ile DRD2 geni arasında ilişki olup olmadığı birçok ülkede, farklı ırk ve etnik gruplarda araştırılmıştır. Çeşitli etnik gruplarda ve ırklarda⁴³ genetik özelliklerin farklı olması, genetik çalışmaların sonuçlarının çeşitliliğinin bir nedeni olabilir. Türkiye'de alkol bağımlılığında genetik etkenleri ve kişilik özelliklerini bir arada araştıran bir çalışma bulunmadığı için çalışmamızın bu alanda bir boşluğu dolduracağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada alkol bağımlılarının kontrollere göre yenilik arayışı ve zarardan kaçınma boyutlarında anlamlı derecede daha yüksek, kendini yönetme ve işbirliğine yatkınlık boyutlarında anlamlı derecede daha düşük puanlara sahip olduğu saptanmıştır. Alkol bağımlılarının yenilik arayışı ve zarardan kaçınma boyutlarında yüksek, kendini yönetme boyutlarında düşük puanlar göstermesi, Akvardar ve Le Bon'un çalışmalarının sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.^{30,31} Bunlara ek olarak diskriminant analizi yapıldığında sebat etme boyutunun da alkol bağımlılarının en iyi ayırt eden özelliklerden biri olduğu saptanmış, bağımlı olanların daha düşük sebat etme gösterdiği görülmüştür.

Alkol bağımlılığında kişilik özellikleri tedavi süreci ve sonlanmada önemli bir rol oynamaktadır.⁴⁴ Alkol bağımlılığının şiddeti ve nüks riski kişilik özellikleriyle ilişkilidir. Yüksek yenilik arayışı, dürtüsel davranışta artışla ilişkilidir. Dürtüsel karakterdeki kişiler şiddetli alkol bağımlılığına ve tedavi başarısızlığına en çok eğilimli olan kişilerdir.^{45,46} Dürtüsel kişiler, dopaminerjik işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu düşünülen yenilik arayışını dürtüsel olmayanlara göre daha fazla göstermektedir.⁴⁷ Çalışmalar yenilik arayışı özelliğinin erken nükste öngörücü değeri olduğunu ortaya koymuştur.⁴⁸

Bu çalışmada alkol bağımlılarının bağımlı olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek zarardan kaçınma, kötümserlik, yabancılara karşı utanç, belirsizlik korkusu, kolay yorulma gösterdiği saptanmıştır. Alkolün, bu olumsuz duygularda rahatlamaya yol açtığı düşünülmektedir.⁴⁹

Çalışmamızda alkol bağımlılarının bağımlı olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük kendini yönetme özelliği gösterdiği saptanmıştır. Alkol bağımlısı olmayanlara göre bu bireylerin

kendi sorumluluklarını almada, sorun çözme becerisinde, kendini kabul ve amaç edinmede düşük puana sahip kişiler olduğu görülmüştür. Alkol, kişinin bu alanlardaki yetersizlikleriyle baş etmesine yardımcı olmaktadır.⁵⁰ Alkolün, kişinin bir süreliğine de olsa sorumluluklarından uzaklaşmasına aracılık ettiği düşünülebilir.

Yüksek zarardan kaçınma ve düşük kendini yönetmenin bir arada olması, Le Bon'un belirttiği alkol bağımlılığında 'zayıf' kişiliği gösteriyor olabilir. Bu kişiler, alkol gibi ödül uyaranlarına kolay aldanan, engellenmeyle karşılaştıklarında anksiyeteleriyle baş etmede güçlük yaşayan kişilerdir.³⁰

Çalışmamızda alkol bağımlıları bağımlı olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük işbirliğine yatkınlık göstermiştir. İletişimin önemli bir unsuru olan empatinin alkol bağımlılarında zayıf olmasının ve diğer bireylerle uyumun sağlanamaması, alkol bağımlılarının sık yaşadıkları ilişki sorunlarını açıklayabilir. Bu kişiler ilişkilerde yaşadıkları sorunlarla baş edemediklerinde anksiyetelerini yatıştırmak veya sorunlardan uzaklaşmak için alkol kullanmayı sürdürüyor olabilir.

Çalışmamızda alkol bağımlıları bağımlı olmayanlara göre düşük sebat etme göstermiştir. Bu kişiler, engellenme ile karşılaştıklarında zayıf benlik gücünden dolayı kolay vazgeçme eğilimindedir.⁴⁹ Düşük sebat etme düzeyi iyileşme döneminde karşılaşılan güçlüklerle karşı, özellikle alkole karşı aşırı isteğin depreştiği dönemlerde kişiyi alkol alamamaya karşı zayıf kılmakta ve genellikle nükse neden olmaktadır. Bu nedenle düşük sebat etme düzeyi, sonlanmayı da belirleyen bir etken olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda alkol bağımlılarında DRD2 TaqI A ve B alelleri ile kişilik boyutları arasında ilişki saptanmadı. A1 aleli ile yenilik arayışı¹⁰ ve zarardan kaçınma²⁸ arasında ilişki saptayan çalışmalara göre örneklemimiz daha küçüktür. Olgu sayısının az olması şansa bağlı olumsuz sonuçlara neden olmuş olabilir. Dopaminle ilişkili olduğu düşünülen yenilik arayışının⁵⁰ alkol bağımlılarında daha yüksek olması, bu kişilerde DRD2 geninin de yenilik arayışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştü. Ancak bu çalışmada DRD2 geninin sadece A ve B alelleri araştırılmıştır. DRD2 exon 8 (A/A) polimorfizmi olanların daha çok alkol tükettiği ve daha düşük kendini yönetme özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Bu nedenle genin diğer alellerinin araştırılması ile farklı sonuçlar elde edilebilir.

SONUÇ

Çalışmamızda yalnız DRD2 geninin Taq I A ve Taq I B alellerine bakılmıştır. Oysa bağımlılığa tek bir genin yol açmaması, birçok minör genin yatkınlığa birlikte katkıda bulunuyor olması daha olasıdır. Bu nedenle alkol bağımlılığının kalıtsal yönünü tek bir genle değil, birçok minör genin birbiriyle etkileşimi ile, hatta epigenetik etkenlerle birlikte açıklamak daha doğru olabilir. Alkol bağımlılığının ortaya çıkmasına genetik etkenlerin yanı sıra kişisel, ailesel, inançlarla ilgili ve kültürel tutumlar gibi genetik olmayan etkenler de katkıda bulunur. Bu açıdan bakıldı-

ğında olgu sayımızın daha çok olmaması, birden çok gene bakılmamış olması, daha homojen bir etnik popülasyonda yapılamamış olması çalışmamızın sınırlılıklarıdır.

Biyopsikososyal bir hastalık olan alkol bağımlılığına yaklaşım, bu hastalığın biyolojik, ruhsal (kişilik özellikleri) ve sosyal özelliklerine yönelik olarak çok yönlü olmalıdır. Alkol kullanım bozukluklarında, yatkınlığın genotipik ve fenotipik belirleyicilerinin bilinmesi farklı terapötik yaklaşımların uygulanması ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferguson RA, Goldberg DM. Genetic markers of alcohol abuse. *Clinica Chimica Acta* 1997; 257:199-250.
2. Knop J, Goodwin DW, Jensen P, Penick E, Pollock V, Gabrielli W, et al. A 30-year follow-up study of the sons of alcoholic men. *Acta Psychiatr Scand* 1993; Suppl.370:48-53.
3. Pickens RW, Svikiş DS, McGue M, Lykken DT, Heston LL, Clayton PJ. Heterogeneity in the inheritance of alcoholism: a study of male and female twins. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:19-28.
4. McGue M, Pickens RW, Svikiş DS. Sex and age effects on the inheritance of alcohol problems: a twin study. *J Abnorm Psychol* 1992; 101:3-17.
5. Heath AC, Martin NG. The inheritance of alcohol sensitivity and of patterns of alcohol use. *Alcohol Alcohol* 1991; Suppl.1:141-145.
6. Koopmans JR, Boomsma DI. Familial resemblances in alcohol use: genetic or cultural transmission? *J Stud Alcohol* 1996; 57:19-28.
7. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987; 236:410-416.
8. Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, et al. The human dopamine receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet* 1989; 45:778-785.
9. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *J Am Med Assoc* 1990; 263:2055-2060.
10. Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998; 81:257-267.
11. Lu R, Jee J, Ko H, Lin WW. Dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with alcoholism with conduct disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:177-184.
12. Connor JP, Young RM, Lawford BR, Ritchie TL, Noble EP. D2 dopamine receptor (DRD2) polymorphism is associated with severity of alcohol dependence. *Eur Psychiatry* 2002; 17:17-23.
13. Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 2000; 15:79-89.
14. Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:648-654.
15. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, et al. Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol* 1991; 8:409-416.
16. Prasad P, Ambekar A, Vaswani M. Dopamine D2 receptor polymorphisms and susceptibility to alcohol dependence in Indian males: a preliminary study. *BMC Med Genet* 2010; 11:24.
17. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, et al. Genetic predisposition in alcoholism: association of the D2 dopamine receptor TaqI B1 RFLP with severe alcoholics. *Alcohol* 1993; 10:59-67.
18. Smith SS, O'Hara BF, Persico AM, Gorelick DA, Newlin DB, Vlahov D, et al. Genetic vulnerability in drug abuse: The dopamine D2 receptor TaqI B RFLP is more frequent in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:723-727.
19. Matsushita S, Muramatsu T, Murayama M, Nakane J, Higuchi S. Alcoholism, ALDH2*2 allele and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene: an association study. *Psychiatry Res* 2001; 104:19-26.
20. Blomqvist O, Gelernter J, Kranzler HR. Family-based study of DRD2 alleles in alcohol and drug dependence. *Am J Med Genet* 2000; 96:659-664.
21. Pastorelli R, Bardazzi G, Saieva C, Cerri A, Gestri D, Allamani A, et al. Genetic determinants of alcohol addiction and metabolism: a survey in Italy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(2):221-227.
22. Gelernter J, Kranzler H. D2 dopamine receptor gene (DRD2) allele and haplotype frequencies in alcohol dependent and control subjects. No association with phenotype or severity of phenotype. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(6):640-649.
23. Sander T, Ladehoff M, Samochowiec J, Finckh U, Rommelspacher H, Schmidt LG. Lack of an allelic association between polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence in the German population. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(4):578-581.

24. Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler HR, Krystal J, Merikangas K, et al. No association between an allele at the dopamine D2 receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA* 1991; 266(13):1801-1807.
25. Bolos AM, Dean M, Lucas-Derse S, Ramsburg M, Brown GL, Goldman D. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *Alcohol* 2004; 32:45-52.
26. Konishi T, Calvillo M, Leng AS, Lin KM, Wan YJ. Polymorphisms of the dopamine D2 receptor, serotonin transporter, and GABA-A receptor β_3 subunit genes and alcoholism in Mexican-Americans. *Alcohol* 2004; 32:45-52.
27. Karaoguz MY, Onen I, Cosar B, Arikan Z, Sahin FI, Menevse A. Lack of association between TaqI A RFLP of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in type II Turkish alcoholics. *Korean J Genetics* 2004; 26(2):1-6.
28. Bau CHD, Almeida S, Hutz MH. The TaqI A1 allele of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in Brazil: association and interaction with stress and harm avoidance on severity prediction. *Am J Med Genet* 2000; 96:302-306.
29. Lee JF, Lu RB, Ko HC, Chang FM, Yin SJ, Pakstis AJ, et al. No association between DRD2 locus and alcoholism after controlling the ADH and ALDH genotypes in Chinese Han population. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:592-599.
30. Le Bon O, Basiaux P, Streel E, Tecco J, Hanak C, Hansenne M, et al. 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; 73:175-182.
31. Akvardar Y, Arkar H, Akdede BB, Gül S, Sarı Ö, Tunca Z. Alkol kullanım bozukluklarında kişilik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi* 2005; 6:53-59.
32. Evren C, Evren B, Yancar C, Erkan M. Temperament and character model of personality profile of alcohol and drug dependent inpatients. *Compr Psychiatry* 2007; 48:283-288.
33. Gruzza RA, Robert Cloninger C, Bucholz KK, Constantino JN, Schuckit MI, Dick DM, et al. Novelty seeking as a moderator of familial risk for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30(7):1176-1183.
34. Lee HJ, Lee HS, Kim YK, Kim L, Lee MS, Jung IK, et al. D2 and D4 dopamine receptor gene polymorphisms and personality traits in a young Korean population. *Am J Med Genet B Neuro-psychiatr Genet* 2003; 121B(1):44-49.
35. Hill SY, Zezza N, Wipprecht G, Locke J, Neiswanger K. Personality traits and dopamine receptors (D2 and D3): linkage studies in families of alcoholics. *Am J Med Genet* 1999; 88(6):634-641.
36. Wang TY, Lee SY, Chen SL, Huang SY, Chang YH, Tzeng NS, et al. Association between DRD2, 5-HTTLPR, and ALDH2 genes and specific personality traits in alcohol- and opiate-dependent patients. *Behav Brain Res* 2013; 250:285-292.
37. Luciano M, Zhu G, Kirk KM, Whitfield JB, Butler R, Heath AC, et al. Effects of dopamine receptor D4 variation on alcohol and tobacco use and on novelty seeking: multivariate linkage and association analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 124B:113-123.
38. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. The Temperament and Character Inventory (TCI): a guide to its development and use. Center for Psychobiology. Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, 1994.
39. Köse S, Sayar K, Ak İ, Aydın N, Kalelioğlu Ü, Kırpınar İ, et al. Mizaç ve karakter envanteri (Türkçe TCI): Geçerlik, güvenirliği ve faktör yapısı. *Klinik Psikiyatri Bülteni* 2004; 14:107-131.
40. Gibbs LE. Validity and reliability of The Michigan Alcoholism Screening Test: a review. *Drug Alcohol Depend* 1983; 12:279-285.
41. Kono Y, Yoneda H, Sakai T. Association between early-onset alcoholism and the dopamine D2 receptor gene. *Am J Med Genet* 1997; 74:179-182.
42. Pinto E, Reggers J, Gorwood P, Boni C, Scantamburlo G, Pitchot W, et al. The TaqI A DRD2 polymorphism in type II alcohol dependence: a marker of age at onset or of a familial disease? *Alcohol* 2009; 43(4):271-275.
43. O'Hara BF, Smith SS, Bird G, Persico AM, Suarez BK, Cutting GR, et al. Dopamine D2 receptor RFLPs, haplotypes and their association with substance use in black and Caucasian re-search volunteers. *Hum Hered* 1993; 43:209-218.
44. Akvardar Y. Alkol bağımlılığında kişilik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi* 2003; 4:26-30.
45. Basiaux P, Le Bon O, Dramaix M, Massat I, Souery D, Mendlewicz J, et al. Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study. *Alcohol* 2001; 36:584-587.
46. Bataglia M, Przybeck TR, Bellodi L, Cloninger CR. Temperament dimensions explain the comorbidity of psychiatric disorders. *Compr Psychiatry* 1996; 37:292-298.
47. Goethals I, De Wiele CV, Audenaert K. Dopamine receptor imaging in alcohol dependency: should personality traits be taken into account? *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1585-1588.
48. Meszaros K, Lenzinger E, Hornik K. The Tridimensional Personality Questionnaire as a predictor of relapse in detoxified alcohol dependents. The European Fluvoxamine in Alcoholism Study Group. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:483-486.
49. Cloninger CR, Svrakic DM. Personality disorders. In: Kaplan BJ, Sadock (Eds.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, seventh ed., vol. 2, Baltimore: Williams & Wilkins, 2000, p.1723-1764.
50. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:975-990.
51. Lucht M, Barnow S, Schroeder W, Grabe HJ, Roszkopf D, Brummer C, et al. Alcohol consumption is associated with an interaction between DRD2 exon 8 A/A genotype and self-directedness in males. *Neuropsychobiology* 2007; 56:24-31.