

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

**ALKOL BAĞIMLILARINDA NİTRİK OKSİT SENTAZ-1  
(NOS1) EKZON 1F-VNTR GEN POLİMORFİZMİ'NİN  
BAĞIMLILIK İLE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER, KİŞİLİK  
ÖZELLİKLERİ VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE  
BOZUKLUĞU BELİRTİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. İbrahim KARAKAYA**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2014**

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

**ALKOL BAĞIMLILARINDA NİTRİK OKSİT SENTAZ-1  
(NOS1) EKZON 1F-VNTR GEN POLİMORFİZMİ'NİN  
BAĞIMLILIK İLE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER, KİŞİLİK  
ÖZELLİKLERİ VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE  
BOZUKLUĞU BELİRTİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. İbrahim KARAKAYA**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Başaran DEMİR**

**ANKARA  
2014**

## TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım Prof. Dr. Başaran DEMİR, bölüm başkanımız Prof. Dr. A. Elif ANIL YAĞCIOĞLU ve önemli katkıları için Prof. Dr. D. Berna ULUĞ olmak üzere tüm Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyelerine, genetik analizleri yapan Hacettepe Üniversitesi Genetik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mehmet ALİKAŞİFOĞLU'na, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Melih BABAOĞLU'na, çalışmanın her aşamasında katkıda bulunan Uzm. Dr. Ş. Can GÜREL ve Uzm. Dr. Yavuz AYHAN'a, AMATEM'de çalışmayı ortak yürüttüğümüz klinik şefi Prof. Dr. Erol GÖKA ve Doç. Dr. Tuncer OKAY'a, istatistiksel analizler konusunda yardımları için Dr. Sevilay KARAHAN'a, bana sınırsız bir destekte buldukları için eşime ve aileme teşekkür ederim. Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'nun (TÜBİTAK) desteği ile gerçekleştirilmiştir.

## ÖZET

**Karakaya, İ. Alkol bağımlılarında Nitrik Oksit Sentaz-1 (NOS1) Ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi'nin bağımlılık ile ilişkili özellikler, kişilik özellikleri ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri üzerine etkisi.**

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2014.**

**Giriş:** Alkol bağımlılığının genetik etiyolojisini ve bağımlılık sendromunun alt tiplerinin genetik özelliklerini inceleyen araştırmalarda özellikle dopamin, serotonin, GABA ve glutamat nörotransmitter sistemlerinde yer alan genler ilgi konusu olmuştur. Ayrıca alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz gibi alkol metabolizmasında görev alan enzimleri kodlayan genler de araştırılmıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan hastalarda alkol-madde kullanım bozukluğunun sık görüldüğü ve alkol-madde kullanım bozukluğu olanlarda DEHB'nin yüksek oranlarda görüldüğü uzun süredir bilinmektedir. Bu gibi veriler DEHB ve alkol bağımlılığı tablolarının gelişiminde bazı ortak genetik nedenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Son dönemde DEHB, dürtüsellik ve alkol bağımlılığı arasındaki klinik ve genetik ilişkiyi değerlendirmek için nitrik oksit (NO) sisteminin önemli bir ortak hedef olabileceği yönünde çeşitli araştırma sonuçları elde edilmiştir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile DEHB ve dürtüsellik arasında ilişki olduğuna dair bazı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar belirtilen polimorfizmin alkol bağımlılığı genetiği açısından da öneminin olabileceğini düşündürmektedir. **Amaç:** Bu çalışmada alkol bağımlılığı tanısı alan bireyler ile sağlıklı kontrollerin NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi açısından karşılaştırılması ve bu polimorfizmin alkol bağımlılığının başlangıç yaşı ve aile öyküsünün varlığı gibi bağımlılık ile ilişkili özellikler üzerine olası etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Bu ilişkilerden yola çıkarak, alkol bağımlılığı alt tiplerinin belirlenmesi bakımından bu polimorfizmin bir değeri olup olmadığı araştırılmıştır. Buna ek olarak NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizminin dürtüsellik ve DEHB belirtileri ile ilişkisi de araştırılmıştır. **Yöntem:** Araştırmanın örneklemini, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Ankara Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim

Merkezi'ne başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Bağımlılık grubu 153 alkol bağımlılığı (AB) tanısı olan hastadan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise herhangi bir psikiyatrik tedavi görmemiş 129 bireylerden oluşturulmuştur. Bütün katılımcılar ilk görüşmede sosyodemografik veriler ve alkol kullanım özellikleri açısından sorgulanmıştır. Ardından tüm katılımcılara *DSM-IV I. Eksen Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)* ve *DSM-III-R II. Eksen Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Çizelgesi (SCID-II)* uygulanmıştır. Bunlara ek olarak katılımcılara *Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)*, *Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE)*, *Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11*, *UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği* ve *Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ölçeği* uygulanmıştır. Katılımcıların ailelerinde alkol bağımlılığı tanısının varlığının araştırılması için *Aile Öyküsü - Araştırma Tanı Ölçütleri* uygulanmıştır. Çalışmanın genetik analizi, HÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda, QF-PCR fragman analizi protokolleri kullanılarak yapılmıştır. **Sonuç:** AB grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ile DEHB belirtileri, dürtüsellik düzeyi ve alkol kullanım şiddeti arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Mizaç ve Karakter Envanteri'nde AB grubunda *yenilik arayışı*, *zarardan kaçınma*, *kendini aşma* puanları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek; *kendini yönetme*, *işbirliği yapma*, *ödül bağımlılığı* ve *sebat etme* puanları ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. AB grubunda *sınırdan*, *antisosyal*, *narsisistik* ve *pasif-agresif kişilik bozukluğu* oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Başlangıç yaşı ve aile hikâyesi varlığına göre AB alt tipleri oluşturulduğunda; *erken başlangıç* ve *aile hikâyesi* varlığının alkol bağımlılığının şiddeti, dürtüsellik düzeyi ve DEHB belirtileri ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. **Tartışma:** Çalışma sonunda NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ile alkol bağımlılığı, alkol bağımlılığı alt tipleri, DEHB ve dürtüsellik arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ancak AB, DEHB ve dürtüsellik klinik açıdan birbiri ile ilişkili olduğunu gösteren çeşitli bulgular elde edilmiştir. DEHB belirtileri ve dürtüsellik düzeyi ile alkol bağımlılığı alt tipleri arasında ilişki olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Alkolizm, nitrik oksit, nitrik oksit sentaz 1, NOS1 ekzon 1f-VNTR, polimorfizm, mizaç, kişilik, alkol bağımlılığı, erken/geç başlangıçlı alkolizm

**Destekleyen Kuruluşlar:** Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), 1002 Hızlı Destek Programı, Proje No: 113S513

## ABSTRACT

**Karakaya İ. Nitric Oxide Synthase-1 (NOS1) Exon 1f-VNTR gene polymorphism in alcohol dependents; its effects on dependency parameters, personality features and attention deficit hyperactivity disorder related symptoms.**

**Hacettepe University Faculty of Medicine, Dissertation Thesis in Psychiatry, Ankara, 2014.**

**Introduction:** Studies on the genetic etiology of alcohol addiction and subtypes of addiction syndrome have been focusing on the neurotransmitter systems such as dopamine, serotonin, GABA and glutamate. Furthermore, genes that encode enzymes responsible for alcohol metabolism such as alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase were also being investigated. It is a widely known that attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) patients has an increased probability rates for alcohol abuse and also alcohol-substance addiction patients has higher prevalence of ADHD. These findings give rise to the thought that a common etiology could play a role in ADHD and alcohol addiction. Recent studies showed that nitric oxide (NO) system might be an important target to search for the clinical and genetic relationships between ADHD, impulsivity and alcohol dependency. It has been demonstrated that NOS1 exon 1f-VNTR polymorphism had association with ADHD and impulsivity. According to these findings it can be considered that NOS1 exon 1f-VNTR polymorphism could also have association with alcohol addiction. **Objectives:** In this study, it was aimed to compare alcohol addicted patients and healthy subjects in terms of NOS1 Ex1f-VNTR gene polymorphism; investigating this polymorphism in terms of alcohol consumption parameters. Through these associations, it was also investigated that, whether this polymorphism had an important role on determining the subtypes of alcohol addiction. Furthermore, the association between NOS1 exon 1f-VNTR gene polymorphism and impulsivity and ADHD symptoms was aimed to be investigated. **Method:** The participants of this study was constituted from the patients who applied to Hacettepe University Department of Psychiatry and Ankara Alcohol and Drug, Research, Treatment and Education Center. Addiction group was composed of 153 alcohol addiction patients. Control group was composed of 129 healthy

volunteers who did not receive any psychiatric treatment previously. Firstly, participants were interviewed in clinical setting and their sociodemographic data and alcohol consumption features were investigated. Then, all subjects were evaluated with *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I Disorders (SCID-I)* and *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis II Disorders (SCID-II)*. Additionally, all study subjects performed *Michigan Alcoholism Screening Test (MAST)*, *Temperament and Character Inventory (TCI)*, *Barratt Impulsiveness Scale-11*, *UPPS Impulsive Behavior Scale* and *Adult ADD/ADHD DSM IV-Based Diagnostic Screening and Rating Scale*. *Family History-Research Diagnosis Criteria* was examined for investigating the presence of a positive family history for alcohol addiction. The genetic analysis was held through the QF-PCR fragment analysis protocols in University of Hacettepe, Department of Medical Genetics. **Results:** In this study alcohol addiction patients (AA) were compared with the control group and no significant difference was observed regarding to NOS1 exon 1f-VNTR genotype distribution between the groups. We did not observe any significant difference between the NOS1 exon 1f-VNTR genotype distribution and ADHD symptoms, impulsivity level, alcohol consumption parameters. Temperament and Character Inventory results revealed that *sensation seeking, harm avoidance and self-transcendence* scores were significantly higher in the AA group; *self-directedness, cooperativeness, reward dependence and persistence* scores was significantly lower in the the control subjects. In AA group; *borderline, antisocial, narcissistic and passive-agressive personality disorder* rates were higher. When AA subtypes was determined according to the parameters of the age of alcoholism onset and presence of a family history; we have found that early onset and positive family history groups were associated with more severe alcohol addiction, higher impulsivity and ADHD scores. **Conclusion:** We did not observe any correlation between NOS1 exon 1f-VNTR genotype distribution and AA, subtypes of AA, ADHD and impulsivity in this study. However, various findings obtained from this study showed that AA, ADHD and impulsivity had clinically associated. Furthermore, it was observed that ADHD symptoms and impulsivity scores was associated with the subtypes of AA.



**Keywords:** Alcoholism, nitric oxide, nitric oxide synthase 1, NOS1 exon 1f-VNTR, polymorphism, temperament, personality, alcohol addiction, early/late onset alcoholism

**Funding:** The Scientific and Technological Research Council of Turkey, 1002 - Short Term R&D Funding Program, Project Number:113S513

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Konunun Kapsamı ve Önemi	3
2.2. Alkol Bağımlılığı ve Kişilik	4
2.2.1. Cloninger'in Kişilik Kuramı	5
2.2.2. Kişilik Bozuklukları ve Alkol Bağımlılığı İlişkisi	5
2.3. Alkol Bağımlılığının Alt Tipleri	7
2.3.1. Cloninger'e Göre Alkol Bağımlılığı Tipleri	7
2.3.2. Babor'a Göre Alkol Bağımlılığı Tipleri	9
2.3.3. Diğer Sınıflandırmalar	10
2.3.4. Alkol Kullanım Özelliklerinin Cinsiyet ve Başlangıç Yaşı Açısından Değerlendirilmesi	11
2.4. Alkol bağımlılığı ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) İlişkisi	13
2.5. Alkol Bağımlılığı ile Dürtüsellik ilişkisi	14
2.6. Alkol Bağımlılığının Genetik Yönü	15
2.6.1. İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları	16
2.6.2. Bağlantı Çalışmaları	17
2.6.3. Aday Genleri İnceleyen Araştırmalar	19
2.7. Araştırmanın Amacı	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Ölçme ve Değerlendirme Araçları	31
3.1.1. DSM-IV I. Eksen Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme	31

3.1.2.	DSM-III-R II. Eksen Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Çizelgesi	31
3.1.3.	Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT)	32
3.1.4.	Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE)	32
3.1.5.	Aile Öyküsü - Araştırma Tanı Ölçütleri	34
3.1.6.	Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ-11)	34
3.1.7.	UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği	34
3.1.8.	Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği	35
3.2.	Genetik Analizler	36
3.3.	İstatistiksel Analizler	36
4.	BULGULAR	38
4.1.	Sosyodemografik Özellikler	38
4.2.	Alkol Bağımlılığının Alt Tipleri ve Bu Alt Tiplerin Birbiri ile İlişkisi	38
4.3.	NOS1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Alkol Bağımlılığı İlişkisi	39
4.4.	Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ile NOS1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi İlişkisi	40
4.5.	NOS1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Alkol Bağımlılığı Şiddeti İlişkisi	42
4.6.	Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ile Alkol Bağımlılığı Şiddeti İlişkisi	43
4.7.	Alkol Bağımlılığı ile Kişilik ve Mizaç Özellikleri Arasındaki İlişki	46
4.8.	Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ile Kişilik ve Mizaç Özellikleri Arasındaki İlişki	49
4.9.	Kişilik Bozuklukları ve Alkol Bağımlılığı İlişkisi	49
4.10.	Alkol Bağımlılığı ve Kontrol Grubunda I. Eksen Tanı Sıklığı	51
4.11.	Alkol Bağımlılığı ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) arasındaki ilişki	52
4.12.	Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Arasındaki İlişki	53
4.13.	Alkol Bağımlılığı Şiddeti ile Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Arasındaki İlişki	55
4.14.	NOS-1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Arasındaki İlişki	57

4.15.	Alkol Bağımlılığı ile Dürtüsellik Arasındaki İlişki	59
4.16.	Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ve Dürtüsellik Arasındaki İlişki	60
4.17.	Alkol Bağımlılığı Şiddeti İle Dürtüsellik Arasındaki İlişki	61
4.18.	NOS1 Ekson 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Dürtüsellik Arasındaki İlişki	62
5.	TARTIŞMA	65
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	86
	KAYNAKLAR	90
	EKLER	
EK 1:	A: DSM-IV-TR Alkol Bağımlılığı Tanı Ölçütleri	
EK 1:	B: DSM IV-TR Alkol Yoksunluğu için Tanı Ölçütleri	
EK 2:	Sosyodemografik Bilgi Formu ve Alkol Alım Özellikleri	
EK 3:	Mizaç Karakter Envanteri	
EK 4:	Mizaç Karakter Envanteri Alt Ölçekleri	
EK 5:	Aile Hikâyesi Araştırma Tanı Yöntemleri Alkolizm Ölçütleri	
EK 6:	Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 (Türkçe Versiyonu)	
EK 7:	UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği	
EK 8:	DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

5HT	Serotonin
5HTT	Serotonin taşıyıcısı
5HTTLPR	Serotonin taşıyıcısı promotörü
AA	Alcohol addiction
AB	Alkol bağımlılığı
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADD/ADHD	Attention Deficit Disorder/Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ADH	Alkol dehidrogenaz
ALDH	Aldehit dehidrogenaz
AMATEM	Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezi
AMKB	Alkol madde kullanım bozukluğu
Asn	Asparajin
Asp	Aspartik asit
BDÖ-11	Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11
BIS-11	Barratt Impulsiveness Scale-11
C	Cooperativeness (iş birliği yapma)
CIWA-Ar	Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised
COGA	Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism
COMT	Katekol-o-metil transferaz
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DE	Devlet İstatistik Enstitüsü
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSM	Ruhsal hastalıklar için tanısal ve istatistiksel el kitabı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECA	Epidemiologic Catchment Area (Epidemiyolojik Alan Çalışması)
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
FH-RDC	Aile hikâyesi - araştırma tanı ölçütleri
HA	Harm avoidance (zarardan kaçınma)

HÜTF	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
GABA	$\gamma$ -aminobütirik asit
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
HPA	Hipotalamo-pituiter-adrenal
iNOS	Uyarılabilir (indüklenebilir) nitrik oksit sentaz
KB	Kişilik bozukluğu
Kb	Kilo baz
MATT	Michigan Alkolizm Tarama Testi
MAST	Michigan Alcoholism Screening Test
met	Metionin
MKE	Mizaç ve Karakter Envanteri
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MOR	Mü-opiyat reseptörü
MMPI	Minnesota Multifazik Kişilik Envanteri
NE	Norepinefrin
NET	Norepinefrin taşıyıcısı
NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NLAES	National Longitudinal Epidemiologic Survey
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
NMDA	N-metil-d-aspartat
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
NS	Novelty seeking (yenilik arayışı)
P	Persistence (sebat etme)
PCR	Polymerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
QF-PCR	Quantitative fluorescent - polymerase chain reaction
RD	Reward dependence (ödül bağımlılığı)
SCID-I	DSM-IV I. Eksen Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SCID-II	DSM-III-R II. Eksen Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SD	Self-directedness (kendini yönlendirme)

SNP	Single nucleotide polymorphism
ST	Self-transendence (kendini aşma)
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
TCI	Temperament and Character Inventory
val	Valin
VNTR	Variable number tandem repeat
WHO	World Health Organization

## TABLOLAR

Tablo 4.1.	Bağımlılık ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri	38
Tablo 4.2.1.	20 yaş / 25 yaş kuralına göre <i>erken başlangıçlı</i> ve <i>geç başlangıçlı</i> alkol bağımlılığı ile aile hikâyesi ilişkisi	39
Tablo 4.2.2.	Aile hikâyesi <i>olan / olmayan</i> alkol bağımlılığı gruplarında yaş ortalaması	39
Tablo 4.3.	Bağımlılık ve kontrol gruplarında NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı	40
Tablo 4.4.1.	Alkol bağımlılığı alt tiplerinde NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı (eşbaskın modele göre)	41
Tablo 4.4.2.	Alkol bağımlılığı alt tiplerinde NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı (L alel baskın modele göre)	41
Tablo 4.4.3.	Alkol bağımlılığı alt tiplerinde NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı (S alel baskın modele göre)	41
Tablo 4.5.1.	Alkol bağımlılığı şiddeti ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (eşbaskın modele göre)	42
Tablo 4.5.2.	Alkol bağımlılığı şiddeti ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (L alel baskın modele göre)	43
Tablo 4.5.3.	Alkol bağımlılığı şiddeti ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (S alel baskın modele göre)	43
Tablo 4.6.1.	Alkol bağımlılığı alt tipleri ile alkol bağımlılığı şiddeti ilişkisi (ortalama alkol tüketimi miktarına göre)	44
Tablo 4.6.2.	Alkol bağımlılığı alt tipleri ile alkol bağımlılığı şiddeti ilişkisi (en yüksek alkol tüketimi miktarına göre)	45
Tablo 4.6.3.	Alkol bağımlılığı alt tipleri ile alkol bağımlılığı şiddeti ilişkisi (MATT puanına göre)	46
Tablo 4.7.	Bağımlılık ve kontrol gruplarında mizaç ve karakter özellikleri	48
Tablo 4.9.1.	Bağımlı ve kontrol gruplarında kişilik bozukluğu oranları	49
Tablo 4.9.2.	Bağımlı ve kontrol gruplarında kişilik bozuklukları dağılımı	50
Tablo 4.9.3.	Alkol bağımlılığı alt tipleri ile kişilik bozukluğu ilişkisi	51



Tablo 4.10.1. Bağımlı ve kontrol gruplarında eşlik eden I. eksen tanı sıklığı	51
Tablo 4.10.2. Alkol bağımlılığı alt tiplerinin eşlik eden I. eksen tanıları sıklığı açısından karşılaştırılması	52
Tablo 4.11.1. Bağımlı ve kontrol gruplarında DEHB tanı sıklığı	53
Tablo 4.11.2. Bağımlı ve kontrol gruplarının DEHB toplam ve özellik puanları açısından karşılaştırılması	53
Tablo 4.12.1. Alkol bağımlılığı alt tiplerinin DEHB açısından karşılaştırılması (DEHB tanısı varlığına göre)	54
Tablo 4.12.2. Alkol bağımlılığı alt tiplerinin DEHB açısından karşılaştırılması (DEHB toplam puanına göre)	54
Tablo 4.12.3. Alkol bağımlılığı alt tiplerinin DEHB açısından karşılaştırılması (DEHB özellik puanına göre)	55
Tablo 4.13.1. Alkol bağımlılığı şiddeti ile DEHB arasındaki ilişki (DEHB tanısı varlığına göre)	56
Tablo 4.13.2. Alkol bağımlılığı şiddeti ile DEHB arasındaki ilişki (DEHB toplam puanına göre)	56
Tablo 4.13.3. Alkol kullanım özellikleri ile DEHB şiddeti arasındaki ilişki (DEHB özellik puanına göre)	57
Tablo 4.14.1. DEHB ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi	57
Tablo 4.14.2. DEHB belirti şiddeti (DEHB toplam ve DEHB özellik puanına göre) ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (eşbaskın modele göre)	58
Tablo 4.14.3. DEHB belirti şiddeti (DEHB toplam ve DEHB özellik puanına göre) ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (L alel baskın modele göre)	58
Tablo 4.14.4. DEHB belirti şiddeti (DEHB toplam ve DEHB özellik puanına göre) ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (S alel baskın modele göre)	58
Tablo 4.15.1. Alkol bağımlılığı ile dürtüsellik ilişkisi (BDÖ-11 puanlarına göre)	59
Tablo 4.15.2. Alkol bağımlılığı ile dürtüsellik ilişkisi (UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği puanlarına göre)	59

Tablo 4.16.1. Alkol bağımlılığı alt tipleri ile dürtüsellik ilişkisi (BDÖ-11 toplam puanına göre)	60
Tablo 4.16.2. Alkol bağımlılığı alt tipleri ile dürtüsellik ilişkisi (UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanına göre)	60
Tablo 4.17.1. Alkol bağımlılığı şiddeti ile dürtüsellik ilişkisi (BDÖ-11 toplam puanına göre)	61
Tablo 4.17.2. Alkol bağımlılığı şiddeti ile dürtüsellik ilişkisi (UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanına göre)	61
Tablo 4.18.1. NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (BDÖ-11 puanlarına göre) (eşbaskın model)	62
Tablo 4.18.2. NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (BDÖ-11 puanlarına göre) (L alel baskın model)	62
Tablo 4.18.3. NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (BDÖ-11 puanlarına göre) (S alel baskın model)	63
Tablo 4.18.4. NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği puanlarına göre) (eşbaskın model)	63
Tablo 4.18.5. NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği puanlarına göre) (L alel baskın model)	64
Tablo 4.18.6. NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği puanlarına göre) (S alel baskın model)	64

## 1. GİRİŞ

Alkol bağımlılığı ve alkol kötüye kullanımı önemli toplum sağlığı sorunlarından. Alkol bağımlılığı diğer birçok psikiyatrik rahatsızlık gibi biyopsikososyal bir hastalıktır. Etiyolojisine yönelik yapılan genetik çalışmalar bağımlılığa yatkınlığın multifaktöriyel olarak kalıtıldığını göstermektedir. Alkol bağımlılığının ve bağımlılık sendromunun alt tiplerinin genetik özelliklerini inceleyen araştırmalarda özellikle dopamin, serotonin, GABA ve glutamat nörotransmitter sistemlerini kodlayan genler ilgi konusu olmuştur. Ayrıca protein kinaz-C, adenil siklaz, alkol dehidrogenaz, aldehit dehidrogenaz gibi alkol metabolizmasında görev alan enzimleri kodlayan genler de araştırılmıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan hastalarda alkol-madde kullanım bozukluğunun sık görüldüğü ve alkol-madde kullanım bozukluğu olanlarda DEHB'nin yüksek oranlarda görüldüğü uzun süredir bilinmektedir (Biederman ve ark. 1998, Arias ve ark. 2008). Bu gibi veriler DEHB ve alkol bağımlılığı tablolarının gelişiminde bazı ortak genetik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Son dönemde DEHB, dürtüsellik ve alkol bağımlılığı arasındaki klinik ve genetik ilişkiyi değerlendirmek için nitrik oksit (NO) sisteminin önemli bir ortak hedef olabileceği yönünde çeşitli araştırma bulguları elde edilmiştir. (Aspide ve ark. 1998, Uzbay ve ark. 2001, Grammatikopoulos ve ark. 2002). Reif ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışmada DEHB'li hastalarda NOS1 ekzon 1f-VNTR S alel sıklığının artmış olduğu tespit edilmiştir (Reif ve ark. 2009). Hoogman ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizminin üç farklı genotipi (SS, SL ve LL) ile dürtüsellik ve DEHB arasındaki ilişki incelenmiştir. DEHB grubunda kontrol grubuna göre dürtüsellik artmış olduğu ve NOS1 ekzon 1f-VNTR kısa alel homozigot (SS alel) taşıyıcısı olmanın artmış dürtüsellikle ilişkili olduğu gözlenmiştir. (Hoogman ve ark. 2011). Dürtüsellik ile ilişkisi nedeniyle NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizminin alkol bağımlılığı genetiği açısından da önemli bir aday olabileceği düşünülmüştür. Konu ile ilişkili olarak literatürde yer alan tek araştırmada NOS1 ekzon 1f-VNTR L alel taşıyıcılarında (SL ve LL) homozigot S alel taşıyıcılarına (SS) göre ilk alkol alma yaşının daha erken olduğu, daha fazla alkol aldıkları ve alkol etkilerini daha fazla bildirdikleri saptanmıştır (Laas ve ark, 2011).

Bu araştırmada NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizminin DEHB, alkol bağımlılığı ve dürtüsellik arasındaki ilişkinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu polimorfizmin belirtilen üç durum ile de ilişkisinin olduğu hipotezi kurulmuştur. NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizminin DEHB ve alkol bağımlılığı ile olan muhtemel ilişkisinin dürtüsellik üzerinden mi; ya da dürtüsellik dışındaki başka faktörlerin etkisi ile mi olduğu sorusuna cevaplar aranması planlanmıştır. Bu polimorfizmin alkol bağımlılığı alt tipleri ve alkol bağımlılığı şiddeti ile ilişkisi olup olmadığına bakılması da planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Konunun Kapsamı ve Önemi

Alkol, bağımlılık yapma potansiyeline sahip, tütün ürünlerinden sonra en yaygın olarak tüketilen psikoaktif maddedir. Alkol kullanımı ve bununla ilişkili problemler insanlık tarihi kadar eskidir. Alkol kullanımına bağlı oluşan bağımlılığın bir hastalık olarak ele alınması ise ancak 19. yüzyılda olmuştur. ‘Alkolizm’ terimi ilk kez İsviçreli bir halk sağlığı uzmanı olan Magnus Huss (1849) tarafından kullanılmıştır (Arıkan 2012).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık olarak 77 milyon insanda alkol kullanımı ile ilişkili bir bozukluk olduğu belirtilmiştir (WHO, 2004). Yine DSÖ Avrupa ülkelerinin dünyanın en yoğun alkol kullanım ortalamalarına sahip olduğunu ve Avrupa ortalamasının dünya ortalamasının yaklaşık olarak iki katı olduğunu bildirmektedir (Moller ve Matic 2010). İngiltere’de erişkin erkeklerin % 29’u ve erişkin kadınların % 17’sinin güvenli sınırların üzerinde alkol tükettikleri belirlenmiştir (Walker ve ark. 2001). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’de erişkinlerin hemen hemen % 90’nın hayatının herhangi bir döneminde bir kez alkol aldığı ve alkol alanların yarısının alkole bağlı, ciddi bir sorun yaşadığı bildirilmiştir (Kaplan ve Sadock 1994). ABD’de 1991-1992 yılları arasında, alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığının araştırıldığı ‘*National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLAES)*’ çalışmasında yaşam boyu alkol bağımlılığı yaygınlığı erkeklerde % 18,5; kadınlarda % 8,4 olarak saptanmıştır (Grant ve Dawson 1997). Yine ABD’de alkol kullanım bozukluklarının yaygınlığı ile ilgili 2001-2002 yılları arasında yürütülen ‘*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*’ araştırmasında ise çalışmaya katılan kişilerin % 8,5’inin bir yıllık sürede alkol kullanımı ile ilgili sorun yaşadığı (% 4,7 kötüye kullanım, % 3,8 bağımlılık) belirlenmiştir. Yaşam boyu alkol kullanımı ile ilgili sorun yaşama oranının ise % 30,3 olduğu; bunun % 17,8’inin alkol kötüye kullanımı (erkekelerde % 24,6 kadınlarda % 11,5), % 12,5’inin ise alkol bağımlılığı (erkeklerde % 17,4, kadınlarda % 8,0) olduğu saptanmıştır (Hasin ve ark. 2007).

Türkiye’de alkol kullanımı ve bununla ilişkili ruhsal bozukluklar hakkında epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Ülkemizde alkol bağımlılığının sıklığının birçok

ülkeden daha düşük olduğu bilinmektedir. DSÖ'nün 2004 yılı raporuna göre alkol bağımlılığının erişkinler arasındaki oranı Türkiye'de % 1,3, Mısır ve Suriye'de % 0.2, Endonezya'da % 1.0, ABD'de % 7.7, İngiltere'de % 4.7, Almanya'da % 3.8, Polonya'da % 12.2 olarak bildirilmiştir (WHO 2004). Tarihsel olarak bakıldığında Türkiye'de alkol tüketiminin yıllar içerisinde artış gösterdiği bilinmektedir (Şahin 1997). Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre 1982 yılında yıllık 400 milyon litre olan tüketim, 1992 yılında 600 milyon litreye ulaşmıştır. 2008 yılında Türkiye genelinde erkeklerin % 18,8'inin ve kadınların % 3,4'ünün alkollü içecek tükettiği saptanmıştır (DİE 2009). Erişkinler arasında hiç alkol kullanmamış olma oranları 1997-1998 yıllarında % 91,6 iken (erkeklerde % 81.9, kadınlarda % 99.5), 2000-2001 yıllarında bu oran % 80.4'e (erkeklerde % 77.5, kadınlarda % 82.5) düşmüştür (WHO 2004). DSÖ'nün yapmış olduğu 'Dünya Sağlık Taraması Çalışması'nda Türkiye'de 18 yaş üstü nüfusta yaşam boyu alkol kullanım oranı % 18.9 ve alkol kullanım bozukluğu oranı % 1.1 olarak saptanmıştır (WHO 2004). 2003 yılında tüm Avrupa ülkelerinde, lise öğrencilerinin alkol ve madde kullanımlarını araştırmak üzere yapılan ESPAD çalışmasında Türkiye'deki alkol kullanım oranları AB üyesi ülkelere göre daha düşük seviyelerde çıkmıştır (Hibell ve ark. 2003). Fakat ülkemizde lise ve üniversite çağında alkol kullanım oranlarının her geçen gün hızla arttığı ve alkol kötüye kullanmaya başlama yaşının her geçen yıl daha küçük yaşlara inme eğilimi sergilediği bilinmektedir (Ögel ve ark. 2006).

## 2.2. Alkol Bağımlılığı ve Kişilik

Kişilik, bireylerin düşünce, duygu ve davranış gibi psikolojik tepkilerindeki farklılıkları belirleyen, sadece yaşanan an içinde bulunan biyolojik durum veya sosyal ortam ile açıklanamayan, süreklilik gösteren özellikler ve eğilimler olarak tanımlanabilir (Linda 1999). Alkol bağımlılarına özgü bir kişilik yapısı olmamakla birlikte, bağımlılarda sık görülen ortak bazı kişilik özelliklerinden ya da bağımlılığa yatkınlık oluşturan bazı kişilik eğilimlerinden söz edilebilir.

Alkol bağımlılığının kişilik boyutları ile ilişkisi 20. yüzyılın başlangıcından itibaren araştırılmaya başlanmıştır. Jellinek ve arkadaşlarının 1960'larda alkol bağımlılığını bir hastalık olarak kavramsallaştırmalarına ve sınıflandırma çalışmalarına kadar (Jellinek 1960), alkol bağımlılığı büyük ölçüde kişinin kendi

seçimlerine ve davranış biçimine; dolayısıyla ‘kişiliğine bağlı sosyal bir fenomen’ olarak kabul edilmiştir (Glatt 1976). Alkol bağımlılarının heterojen bir grup olduğunun fark edilmesi sonrasında sınıflandırma çalışmaları hız kazanmıştır. Bağımlı kişilerde görülen yaygın kişilik özelliklerine göre alkol bağımlılığının sınıflandırılabilceği düşünülmüştür.

### 2.2.1. Cloninger’in Kişilik Kuramı

Cloninger’e göre kişilik, çevreye uyumu sağlayan tüm ruhsal işlevlerin dinamik bir organizasyonudur (Cloninger 2008). Cloninger, kişiliğin yapısını ve gelişimini tanımlamak için, genel bir ‘psikobiyolojik kuram’ geliştirmiştir (Cloninger ve ark. 1993). Cloninger ve arkadaşları psikobiyolojik modelde kişiliğin ‘mizaç’ ve ‘karakter’ olmak üzere iki alt bileşenden meydana geldiğini öne sürmektedirler. Bu iki bileşenden biri olan mizaç; yenilik arayışı (*novelty seeking*), zarardan kaçınma (*harm avoidance*), ödül bağımlılığı (*reward dependence*) ve sebat etme (*persistence*) olmak üzere dört alt boyuttan oluşur. Bu boyutlar dış uyaranlara karşı gelişen, otomatik, bilinçli olmayan, zihindeki temsillere dayanmayan ve kalıtsal olan özellikler olup, yaşamın erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkmaktadırlar. Karakter bileşeni ise kendini yönetme (*self-directedness*), iş birliği yapma (*cooperativeness*) ve kendini aşma (*self-transcendence*) olmak üzere üç alt boyuttan oluşur. Bu üç boyut ise bilinçli ve açık öğrenme süreçlerine dayanan özelliklerdir.

Cloninger ve arkadaşları kuramlarında tanımladıkları mizaç ve karakter boyutlarının değerlendirilebilmesi için Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE) adlı bir ölçme aracını geliştirmişlerdir (Cloninger ve ark. 1994). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış olan ve bu çalışmada da kullanılmış olan bu ölçek ile ilgili ayrıntılı bilgi *yöntem* bölümünde sunulmuştur.

### 2.2.2. Kişilik Bozuklukları ve Alkol Bağımlılığı İlişkisi

Alkol-madde kullanım bozukluklarına sıklıkla kişilik bozukluklarının eşlik ettiği bilinmektedir. Alkol-madde bağımlılarında herhangi bir kişilik bozukluğunun eşlik etme oranı % 30 ile % 75 arasında değişmektedir (Verhuel ve ark. 2000). Madde bağımlılığı tanısı olan bireylerden oluşan bir örnekleme en sık görülen kişilik bozukluğunun ‘antisosyal kişilik bozukluğu’, en sık görülen kişilik bozukluğu

kümesinin ise ‘B kümesi’ olduğu bildirilmiştir (Skinstad ve Swain 2001). Alkol bağımlılarında ise en sık ‘antisosyal’ ve ‘sınırdaki’ kişilik bozukluklarının gözlemlendiği saptanmıştır (Verheul ve ark. 1995). Cinsiyet olarak bakıldığında, alkol-madde bağımlılığı olan kadın hastalarda sınırdaki kişilik bozukluğu, erkek hastalarda ise antisosyal kişilik bozukluğu en sık saptanan psikiyatrik ek tanılardan biri olmaktadır (Kessler ve ark. 1996, Brady ve Randall 1999).

Alkol-madde kullanım bozuklukları ile kişilik bozuklukları arasında saptanan bu yüksek birliktelik oranları, bu iki bozukluk arasında etiyolojik bir ortaklığın bulunabileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu ilişkiyi nedensel olarak açıklamaya çalışan üç hipotez ileri sürülmüştür. Bu hipotezlerden ilkinde ‘uzun süreli alkol veya madde kullanımının kişilik özelliklerini değiştirdiği’; ikincisinde ‘kişilik bozukluğu varlığının alkol-madde kullanımı için risk oluşturduğu’; üçüncüsünde ise ‘her iki bozukluğun ortak bazı etmenlerden kaynaklandığı’ öne sürülmüştür (Verheul ve ark. 2005). Kişilik bozukluklarının alkol-madde kullanım bozukluğuna neden olduğu hipotezi de üç farklı nedensel mekanizmaya bağlanarak açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlar; davranışsal disinhibisyon, stres azaltma ve ödül duyarlılığıdır (Verheul 2001).

*Davranışsal disinhibisyon* açıklamasına göre antisosyal eğilimleri olan, dürtüsellik özellikleri yüksek olan ancak zarardan kaçınma ve vicdanlılık özellikleri düşük olan kişiler alkol-madde kullanımı gibi davranışlara daha yatkındırlar. Davranışsal disinhibisyon süreci antisosyal ve sınırdaki kişilik bozukluğu ek tanıları açıklamaktadır. *Stres azaltma* açıklamasına göre bir kişide strese karşı artmış yanıt, anksiyete duyarlılığı ve nörotisizm gibi özelliklerin yüksek olması o kişinin stresli yaşam olaylarına duyarlı olduğunu belirtir. Bu kişiler stres karşısında yoğun anksiyete yaşarlar ve duygudurumlarını düzenlemekte zorlanırlar. Bunun sonucu olarak yaşadıkları zorlanmayı azaltmak için alkol-madde kullanma eğilimi sergilerler. Stres azaltma açıklaması kaçınan, bağımlı, şizotipal ve sınırdaki kişilik bozukluğu olanlarda alkol-madde kötüye kullanımını daha iyi açıklayabilir. *Ödül duyarlılığı* açıklamasına göre ise yenilik arayışı, ödül arayışı ve dışa dönüklük özellikleri yüksek olan kişiler bağımlılık yapıcı maddelerin pozitif pekiştirici (reinforcing) özellikleri nedeniyle alkol-madde kullanmaya daha yatkındırlar. Ödül duyarlılığı açıklaması ile histrionik, sınırdaki ve narsisistik kişilik bozuklukları olanlarda alkol-madde kötüye kullanımı gelişimi açıklanmaktadır (Verheul ve ark. 2005).



Kişilik bozukluklarının alkol-madde kullanımına neden olabileceği hipotezi gibi hem alkol-madde kullanım bozukluklarına hem de kişilik bozukluklarına ortak etiyolojik etmenlerin sebep olduğu görüşü de önem taşımaktadır. Bu ortak etiyolojinin belirlenmesi açısından genetik etkenler ön plana çıkmaktadır.

### 2.3. Alkol Bağımlılığının Alt Tipleri

Alkol bağımlılığı heterojen bir klinik tablodur (Hesselbrock ve Hesselbrock 2006). Bağımlılık sendromunun etiyolojisinin ve gidiş özelliklerinin anlaşılmasında yaşanan bazı güçlüklerin bu heterojeniteden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle hem rahatsızlığın daha iyi anlaşılabilmesi, hem tedavisinin daha iyi yapılabilmesi, hem de alkol bağımlılığının alt tiplerinin daha iyi anlaşılabilmesi için uzun zamandır araştırmalar yürütülmektedir. Yapılan çalışmalar ışığında muhtelif sınıflandırma çabaları ileri sürülmüştür. Bu sınıflandırma çabalarında ortaklıklar ve farklılıklar alkol-madde kullanım öyküsü ve örüntüsü, soygeçmiş, genetik yüklülük, demografik özellikler ve eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar alanlarında odaklanmıştır. Tiplere ayırmak kendi içinde belli özellikler bakımından homojen olan alt tiplerin birçok biyolojik ve psikolojik parametre açısından karşılaştırılmasına imkân tanımakta ve etiyolojik mekanizmaların araştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Tiplendirme çalışmaları alkol bağımlılığının kalıtsal yönüne ilişkin son dönemde artarak devam eden genetik çalışmalar açısından da oldukça önemlidir.

#### 2.3.1. Cloninger'e Göre Alkol Bağımlılığı Tipleri

Cloninger ve arkadaşları İsveç'te 1930-1949 yılları arasında evlatlık olarak verilen 862 erkek denek, biyolojik ebeveynleri ve evlatlık olarak verildikleri aileler üzerinde çalışmalar yürütmüşlerdir. Bu çalışmalar sonucunda alkol bağımlısı bireylerin kişilik özelliklerine dayanan, bağımlılığı tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayıran bir sınıflandırma öne sürmüşlerdir (Cloninger ve ark. 1981). Alkol kötüye kullanımı hafif veya şiddetli olabilen ve biyolojik ebeveynlerinin alkol yüzünden önemli bir sorun yaşamamış oldukları görülen ilk grubun bağımlılık tablosu '*tip 1 alkol bağımlılığı*' olarak isimlendirilmiştir. Evlatlık verildikleri ailenin sosyoekonomik düzeyinin, bu hastaların alkol kullanım şiddetini etkilediği gösterilmiştir. Daha yoğun alkol kullanan, genellikle biyolojik babalarında alkol kullanım sorunları bulunan ve

biyolojik babalarının şiddet içeren olaylara daha çok katıldıkları öğrenilen ikinci grubun bağımlılık tablosu ise '*tip 2 alkol bağımlılığı*' olarak isimlendirilmiştir. Bu hastaların evlat edinildiği ortamın, sergiledikleri alkolizmin şiddetini etkilediği fakat görülme sıklığını etkilemediği tespit edilmiştir. Ailesel yüklülüğün alkol bağımlılığının gelişimine yatkınlığa neden olduğu gösterilmiştir.

Evlatlık verilmiş 913 kadın katılımcı ile yapılan bir çalışmada katılımcıların tamamının tip 1 alkolizm özellikleri gösterdiği ancak hiçbir katılımcının tip 2 alkolizm belirtileri göstermediği tespit edilmemiştir. Bu çalışma sonrasında tip 2 alkolizmin erkeklere özgü olduğu, tip 1 alkolizm özelliklerinin ise hem erkekler hem de kadınlarda görülebileceği ileri sürülmüştür (Sigvardsson ve ark. 1996). Takip eden çalışmalarda alt tipler arasında başka bazı özellikler açısından da farklılıklar olduğu gösterilmiştir (alkole başlama yaşı, alkol alma biçimi ve alkol alımının sonuçları vb.). Tip 1 alkol bağımlıları alkole daha geç başlamakta, alkolden daha uzun süre uzak kalabilmekte, ancak hızlı bir biçimde tükettikleri içki miktarını artırabilmektedirler. Tip 2 alkol bağımlıları ise ergenlik veya erken erişkinlikte alkole başlamakta, alkol alımıyla ilişkili şiddet içeren olaylar içinde yer alabilmekte, sosyal ya da hukuki sorunları daha çok yaşamaktadırlar. Tip 2 alkol bağımlılarının alkol alım örüntülerinde zamanla belirgin bir değişme görülmemektedir (Cloninger 1987).

Cloninger birtakım kişilik özelliklerinin alkol bağımlılığı alt tipleri ile ilişkili olduğunu savunmuştur. Cloningere göre Tip 1 alkol bağımlıları 'pasif, bağımlı veya kaygılı' kişilik özellikleri göstermektedirler. Bu kişilerin yardım etmeye hazır, duygusal olarak bağımlı ve sosyal ipuçlarına duyarlı olmasına işaret eden '*ödül bağımlılığı*' puanları ve geleceğe ilişkin endişe duyma, yabancılardan çekinme, çabuk yorulan bir yapıda olmalarını gösteren '*zarardan kaçınma*' puanları yüksek bulunmuştur. Yeni uyaranlar peşinde koşma özelliğini yansıtan '*yenilik arama*' puanları ise düşük bulunmuştur. Tip 2 alkol bağımlıları antisosyal kişilik yapısına has özellikler göstermektedirler. Dürtüsel, dikkatleri çabuk dağılabilen ve kolay heyecanlanan kişilerdir. '*Yenilik arama*' puanlarının bu hastalarda yüksek olduğu saptanır. Tehlikeli olarak değerlendirilebilecek durumlarda riskler alırlar, yeni ortamlarda çekinmeden ilişki kurabilirler ve çoğu zaman enerjik bir görünüm sergilerler. Bu kişilerin '*zarardan kaçınma*' puanları düşük bulunur. Bunun yanında,

sosyal yönden başlarına buyruk, pratik ve duygusal yönden kayıtsız olmalarını gösterecek şekilde 'ödül bağımlılığı' puanlarının düşük olduğu görülmektedir.

Cloninger'e göre kişilik özellikleri alkol alım özelliklerini de belirlemektedir. 'zarardan kaçınma' puanları yüksek olan kişiler alkole kaygı yatıştırıcı etkisi nedeniyle, daha ileri yaşlarda, sosyal ortamlarda içmek sureti ile başlarlar ancak kullanım sıklığı zamanla artar ve kontrolden çıkar. 'Yenilik arama' puanları yüksek ve 'zarardan kaçınma' puanları düşük olan bireylerde ise alkol kullanma davranışının temel motivasyonu alkolün öfori yapıcı etkisi olup, bu kişiler erken yaşta alkole başlar ve bu kişilerde başka maddelerin kullanımı da daha sık görülür (Cloninger ve ark. 1994).

### 2.3.2. Babor'a Göre Alkol Bağımlılığı Tipleri

Bir diğer tiplendirme çabası Amerika Birleşik Devletleri'nde çeşitli merkezlerdeki, 321 alkol bağımlısı hasta üzerinde yapılan analizlerden elde edilen verilerle Babor ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. (Babor ve ark. 1992). Bu araştırmada bağımlılar iki farklı kümede toplanmış ve bu kümeler A ve B olarak isimlendirilmiştir (DelBoca ve Hesselbrock 1996). Bu çalışmada katılımcı bireyler hastalık öncesi risk etkenleri, alkol ve diğer madde kullanım öyküleri, alkol kullanımının seyri ve sonuçları ve psikiyatrik belirtileri de kapsayan onyediy farklı özellik bakımından değerlendirilmiştir. Bu onyediy farklı özellikten onaltı tanesi iki ayrı grupta kümelenmiştir. Buna göre; *A tipi* alkol bağımlılarında alkolizm gelişmesi için belirlenen risk etkenleri daha azdır ve alkolizm genellikle daha düşük şiddette olmaktadır. Bu kişilerin alkolü bir şekilde kendini tedavi etme biçimi şeklinde kullandıkları ve daha fazla duygulanım sorunları yaşadıkları görülmüştür. *B tipinde* ise bağımlılık daha şiddetli bir şekilde seyretmekte olup sonuçları da daha ağırdır. Aile öyküsünün varlığı, daha erken yaşta sorunlu kullanımın başlaması, erken dönemde davranım bozukluğu gibi risk faktörlerinin bu grupta toplandığı saptanmıştır. Antisosyal kişilik özellikleri bu grupta daha fazladır. A tipi alkol bağımlılığı erkek ve kadınlarda benzer oranlarda görülürken, B tipi alkol bağımlılığı daha çok erkeklerde görülmektedir (Hesselbrock 1996).

### 2.3.3. Diğer Sınıflandırmalar

Alkol kullanımı ile ilişkili bozuklukların karmaşık doğasından yola çıkarak ikili alt tiplendirme modellerinin yetersiz olduğu düşünülmüş ve bazı araştırmacılar tarafından daha ayrıntılı sınıflandırma girişimlerinde bulunulmuştur.

Hill ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, AB olan kardeşler ve birinci derece akrabaları incelenmiş ve sosyopatinin varlığının ayırıcı bir etmen olup olmadığı araştırılmıştır. Cloninger alt tiplerine benzer şekilde '*tip I*' ve '*tip II*' alkol bağımlılığı grupları tarif edilmiştir. Ancak tip II'den daha ağır ve babalarında sosyopatik özellikler olmayan bir alt tip daha tarif edilmiş ve buna *tip III* denilmiştir. Cloninger tip 2 ve Hill tip III alt tiplerinin her ikisinde de erken başlangıç görülür ancak bu iki grup arasında etiyolojik açıdan farklılıkların olabileceği öne sürülmüştür (Enoch ve ark. 2003, Gottesman ve Gould 2003). Morey ve arkadaşları tarafından alkol kullanım sorunları olan 725 kişi Minnesota Multifazik Kişilik Envanteri (MMPI) profilleri, kişilik özellikleri, demografik özellikleri, entellektüel kapasiteleri ve alkol kullanım özellikleri açısından incelenmiş ve bu çalışma sonuçlarına göre üç alkol kullanıcı tipi tanımlanmıştır. İlk grup '*erken evre sorunlu içiciler*' (early stage problem drinkers), ikinci grup '*başka insanlarla beraber alkol alan kişiler*' (affiliative alcoholics) ve üçüncü grup ise '*şizoid içiciler*' olarak adlandırmıştır. (Morey ve ark. 1987). Hauser ve Rybakowski AB tanısı almış 296 erkek bireyi incelemiş; aile öyküsü, başlangıç yaşı, eşlik eden ruhsal hastalıkların varlığı, bedensel hastalıklar ve alkol kullanımının sonuçları alanlarında yapılan değerlendirme sonrasında üçlü bir alt tiplendirme yapmışlardır. Cloninger tip I ve Babor tip A ile uyumlu olan, hafif hastalık seyri gösteren, geç başlangıçlı olan grup '*birinci alt tip*' olarak sınıflandırılmıştır. Erken başlangıçlı ve aile öyküsü belirgin olan grup '*ikinci alt tip*' olarak sınıflandırılmıştır. Başka ruhsal bozuklukların ve bedensel hastalıkların eşlik ettiği grup ise '*üçüncü alt tip*' olarak tarif edilmiştir (Hauser ve Rybakowski 1997).

Babor'un verilerinin kullanıldığı bir çalışma sonucunda DelBoca ve Hesselbrock dört alt tipten oluşan bir tiplendirme bildirmişlerdir. Bu tiplendirmede AB tanılı bireylerde belirgin cinsiyet farklılıkları ortaya konulmuştur. Ortaya çıkan dördü alt tiplendirme '*hafif*', '*yüksek risk/şiddet*', '*içselleştiren*' ve '*dışsallaştıran*' alkol bağımlılığı olarak isimlendirilmiştir. İlk iki grup Babor'un Tip A/B'sine benzerken, üçüncü ve dördüncü gruplarda ayrım daha çok cinsiyet temelli farklılıklara

dayanmıştır. ‘İçselleştiren alt tipin’ daha çok sıkıntı ve anksiyetelerini yatıştırmak için alkol alan, anksiyete ve depresyon düzeyleri yüksek kişilerden oluşan alkol bağımlılığını tanımladığı ve bu grupta daha çok kadınların yer aldığı görülmüştür. Bu bireylerde alkol alımına bağlı sosyal ve bedensel sonuçların belirgin olduğu öne sürülmüştür. ‘Dışsallaştıran alt tipte’ ise antisosyal kişilik bozukluğu ve orta düzeyde aile yükünlüğü olduğu ve bu grupta erkeklerin daha fazla yer aldığı görülmüştür. Bu bireylerde de alkol alımının belirgin olumsuz sosyal sonuçları bildirilmiştir (DelBoca ve Hesselbrock 1996).

Diğer bir sınıflandırmada Lesch ve arkadaşları 444 AB tanılı birey üzerinde yaptıkları beş yıllık izlem çalışması sonucunda dörtlü bir alt tiplendirme modeli öne sürmüşlerdir. *Lesch tip I*, ağır yoksunluk belirtileri ortaya çıkan ve kesilme belirtilerini azaltmak amacı ile alkol kullanan bireyleri içerir. *Tip II*, sedatif etkilerinden dolayı alkol alan, alkol etkisi altında belirgin davranış değişiklikleri sergileyen bireyleri içerir. *Tip III*, alkolün antidepresan etkileri için alkol kullanan bireyleri kapsar. Ailede alkol bağımlılığı ve duygudurum bozukluğu öyküsü, kendine zarar verici ve agresif davranış örüntüsü, eşlik eden psikiyatrik bozuklukların remisyon dönemlerinde içmeme ve kişiler arası ilişkilerde belirgin bozulma bu alt tipin belirleyici özellikleri arasındadır. *Tip IV*, premorbid serebral bozukluklara sahip, 14 yaşından önce belirgin davranış sorunları, sosyal stres faktörleri ve uyum güçlükleri olan bireyleri içerir. (Lesch ve Walter 1996, Lesch ve ark. 1998, , Rajava ve Keltikangas-Jarvinen 2001, Lukasiewicz ve ark. 2008).

#### **2.3.4. Alkol Kullanım Özelliklerinin Cinsiyet ve Başlangıç Yaşı Açısından Değerlendirilmesi**

Alkol-madde kullanım özelliklerinin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Birçok epidemiyolojik çalışma erkeklerde alkol kötüye kullanımı / bağımlılığının kadınlara göre yaklaşık beş kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Alkol bağımlılığında cinsiyete göre farklılıkları değerlendiren çalışmalar erkeklerde genetik faktörlerin etkisinin kadınlara göre daha belirgin olduğunu göstermiştir (Mcgue ve ark. 1992; Prescott ve ark. 2005).

Cloninger tip 1-2 ve Babor A-B tipi sınıflandırmalar farklı yöntemlerle yapılmış olsalar da benzer özellikler göstermektedirler ve birbirleri ile karşılaştırılarak

değerlendirikleri çalışmalarda önemli oranda örtüşme gösterdikleri görülmüştür (Penick ve ark. 1999). Sınıflandırma sistemleri arasındaki örtüşmeleri inceleyen çalışmalarda hasta gruplarını en iyi ayıran özelliklerin *antisosyal kişilik bozukluğu ek tanısı, farklı madde kullanımı ve alkole başlama yaşı* olduğu görülmüştür. Von Knorring ve arkadaşları 'sorunlu alkol kullanımının başlangıç yaşına göre' hastaları sınıflandırdıklarında, 25 yaşından önce sorunlu alkol kullanımı başlayan grupta '*saldırganlık kişilik özelliğinin*' ve '*şiddet içeren davranışların*' daha sık görüldüğünü saptamışlardır. *Erken başlangıçlı* grubun, *geç başlangıçlı* gruba göre daha '*dışadönük*' olduğu, bu bireylerin '*dürtüsellik*' ve '*heyecan arama*' davranışı puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (Von Knorring ve ark. 1987). Diğer bir çalışmada; erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre '*aile hikâyesinin daha sık*' ve '*antisosyal özelliklerin daha fazla*' olduğu görülmüştür. Erken başlangıçlı grupta '*depresyon*' ve '*intihar girişimlerinin oranı*' da daha yüksek bulunmuştur (Buydens-Branchey ve ark. 1989).

Erken / geç başlangıç ayırımı için kullanılan mutlak olarak kabul edilmiş bir yaş sınırı olmamakla birlikte araştırmalarda genellikle 20 ile 30 yaş aralığında bir kesme noktası kullanılmaktadır. Örneğin 25 yaş sınırı kabul eden bir çalışmada (alkolle ilgili yaşanan sorunların 25 yaş ve öncesinde yaşanması erken başlangıç, 25 yaşından sonra yaşanması geç başlangıç olarak kabul edilmiş) alkolden arınma için başvuran 196 erkek, 72 kadın incelenmiştir. Geç başlangıç grubunda '*genetik yükünlüğün*' ve '*ortalama alkol kullanım*' oranının daha az olduğu belirlenmiştir. Erken başlangıçlı grupta ise '*psikiyatrik ek tanı görülme oranı*' ve '*alkolle ilişkili fiziksel ve psikososyal komplikasyon gelişme oranı*' daha yüksek bulunmuştur. Geç başlangıç grubundaki hastaların erken başlangıçlılara göre prognozlarının daha iyi olduğu görülmüştür (Wetterling ve ark. 2003). Erken / geç başlangıç ayırımının geçerliğini inceleyen başka bir çalışmada, kesme noktası 20 yaş olarak kabul edilmiş olup; erken başlangıçlı grupta yalnız solda, geç başlangıçlı grupta ise hem sağ hem solda superior frontal bölgelerde hipoperfüzyon gözlenmiştir (Demir ve ark. 2002). Kesme noktası olarak 20 yaş kullanan başka bir çalışmada, erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre daha düşük '*platelet monoamin oksidaz enzim aktivitesi*' ve '*serotonin düzeyleri*' saptanmıştır (Uçar ve ark. 2004).

McGue ve arkadaşlarının yaptığı, alkol bağımlılığının kalıtsal özelliklerini inceleyen bir çalışmada ‘sorunlu alkol kullanımının başladığı yaş’ ile ‘genetik altyapının’ ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışma içinde sorunlu alkol kullanımı için kesme noktası olarak 20 yaş kabul edilmiş ve çalışma sonunda erken başlangıçlı grupta kalıtsal özelliklerin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (Mcgue ve ark. 1992). Bahsedilen tüm bu çalışmalar ‘sorunlu alkol kullanımı başlama yaşı’ ölçütü olarak kullanılarak yapılan tiplendirmenin yapısal geçerliliği için kanıt olarak kabul edilebilir.

Alkol bağımlılığını tiplendirme çalışmalarında en azından bir bağımlılık alt tipinin aile yüklülüğü ile beraber gittiği ifade edilmektedir. Cloninger’in sınıflandırmasına göre tip 2, Babor’un sınıflandırmasına göre B tipi, alkole başlama yaşı esas alındığında ise erken başlangıç gruplarında ailede alkol bağımlılığı görülme oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Bohman ve ark. 1981, Babor ve ark. 1992, Wetterling ve ark. 2003). Alkol bağımlılığı ile aile öyküsünde alkol bağımlılığı yüklülüğü arasındaki ilişkiyi vurgulayan bu çalışmalar alkol bağımlılığının kalıtsal yönüne de dikkat çekmektedir.

## **2.4. Alkol bağımlılığı ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)**

### **İlişkisi**

DEHB, yaygın görülen daha çok çocukluk çağında farkedilen psikiyatrik bozukluklarından biridir. Ortalama olarak % 3-7 sıklığında görüldüğü bildirilmektedir (Angold ve ark. 2000). Erişkin DEHB epidemiyolojisi ile ilgili araştırmalar çocukluk çağında başlayan DEHB’nin % 30-60 oranında erişkinlikte de sürdüğünü ortaya koymaktadır. ABD’de erişkin DEHB için yaygınlık oranı % 1-6 olarak bildirilmiştir (Wender ve ark. 2001). DEHB olan hastalarda alkol-madde kullanım bozukluğunun sık görüldüğü ve alkol madde kullanım bozukluğu olanlarda da DEHB’nin yüksek oranlarda görüldüğü bilinmektedir (Biederman ve ark. 1995, Wilens ve ark. 1995). DEHB tanısı olan bireylerde madde bağımlılığı için yaşam boyu riskin iki kat yüksek olduğu, anksiyete bozukluğu veya depresyon tanıları tabloya eklendiğinde riskin daha da arttığı bildirilmiştir (Disney ve ark. 1999, Ohlmeier ve ark. 2008). DEHB tanısı olan kişilerde, eşlik eden bağımlılık sendromlarının (alkol bağımlılığı dâhil) daha erken yaşta ve daha şiddetli olarak ortaya çıktığı önceki araştırmalarda gösterilmiştir



(Wilens ve ark. 1997). Madde kötüye kullanım öyküsü olan kişilerde yaşam boyu DEHB yaygınlığının % 15 ile % 25 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (Wender ve ark. 2001). Madde kullanımı rehabilitasyon merkezine devam eden 201 hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada hastaların %24'ünde erişkin DEHB tespit edilmiştir (Wilens 2004). Bazı çalışmalarda, DEHB'nin yalnız başına madde kötüye kullanımını artırdığı gösterilmemiş ancak beraberinde davranım bozukluğu varsa riski artırdığı iddia edilmiştir. Hem alkol bağımlılığı hem de DEHB'de gözlenen yüksek genetik yükünlük nedeniyle iki bozukluğun olası ortak genetik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, alkol bağımlılığı ve DEHB komorbiditesinin, bağımlılığın daha şiddetli seyrettiği bir fenotipi temsil ettiği öne sürülmüştür. Bu araştırmada belirtilen fenotipin Cloninger'in tip 2 grubunda tanımladığı hastalarla kesişen özellikler gösterdiği saptanmıştır (Johann ve ark. 2003). Bu bilgiler DEHB ve alkol bağımlılığı genetiğinde ortaklık olabileceğini ya da dürtüsellik gibi her iki hastalıkta da artmış olarak bulunan özellikler nedeniyle ortak bir genetik etiyolojiye sahip olabileceklerini düşündürmektedir.

## 2.5. Alkol Bağımlılığı ile Dürtüsellik İlişkisi

Dürtüsellik, kişinin içinde bulunduğu bağlama uygun olmayan, planlanmamış bir şekilde gelişen, risk doğuran ve genelde istenmeyen sonuçlara yol açan atak davranışlarını kapsar. Dikkatsizlik, sabırsızlık, yenilik arama, risk alma, heyecan ve zevk arama, zarar görme ihtimalini düşük hesaplama ve dışa dönüklük gibi özellikler dürtüsellik eğilimlerine sıklıkla eşlik eden diğer kişilik ve mizaç özellikleri arasındadır. (Biederman ve ark. 1995). Dürtüsellik çok sayıda psikiyatrik bozukluğun doğasında bulunabilmektedir (Wilens ve ark. 1995).

Dürtüsellik alkol-madde bağımlılığı ve bağımlılıkla ilişkili problemlere sıklıkla eşlik eden bir özelliktir (Bjork ve ark. 2004). Bazı çalışmalarda dürtüsellüğün madde kullanımının karakteristik bir özelliği olduğu öne sürülmüştür (Acton 2003). Tek madde bağımlısı olanlara göre çoklu madde bağımlılarında, alkol bağımlılığı olanlara göre madde bağımlılığı olanlarda daha fazla dürtüsellik eğilimi olduğu saptanmıştır (McCown 1988, Evren ve ark. 2009). Dürtüsel özellikler alkol bağımlılığı erken başlayan kişilerde geç başlayan kişilere göre daha yüksek değerlerde bulunmuştur (Dom ve ark., 2006). Dürtüsellüğün yoğun alkol-madde kullanımı ve



relapslarla ilişkili olduğu yönünde çok sayıda bulgu bildirilmiştir (Koop 2009, Miller 1991). Dürtüsel özelliği yüksek olan bağımlılarda daha sık relaps olmaktadır ve tedaviyi daha erken sonlandırdıkları saptanmıştır (Lane ve ark. 2003, Dom ve ark. 2006). Alkol bağımlılığına dürtüsel özellikler içeren I. eksen ve II. eksen bozukluklarının sıklıkla eşlik ettiği gözlenmiştir (Verheul ve ark. 2000). B kümesi kişilik bozukluklarının eşlik ettiği alkol bağımlılarında dürtüsel eğilimlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Dom ve ark. 2006). Alkol bağımlılarında dürtüsel eğilimlerin yüksek oranda görülmesi bu kişilerde bağımlılığa sıklıkla dürtüsellikle ilişkili bozuklukların eşlik etmesine bağlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda ek kişilik bozukluğu tanısı olmayan bağımlılarda da dürtüsellik yüksek oranda görülmesi bu görüşü desteklememektedir (Rubio ve ark. 2008). Alkol madde kullanımı, tamamen dürtüsellik ile açıklanamayacak kadar karmaşık bir davranıştır. Maddeyi elde etme ve kullanma işi planlı bir şekilde gerçekleştirilir. Ancak stres ve çevresel faktörlere yanıt olarak madde kullanan kişi hızlı bir şekilde ve sonuçlarını yeterince düşünmeden maddeyi alır (Disney ve ark. 1999). Bağımlılık ve bağımlı kişideki dürtüsellik eğilimleri değerlendirilirken, kişinin kullanmakta olduğu alkolün merkezi sinir sisteminde oluşturduğu kronik etkilere bağlı değişiklikler de dikkate alınmalıdır. Alkolün özellikle frontal lobda metabolizmayı yavaşlattığı ve kortikal atrofiye neden olduğu bilinmektedir. Bu ve benzeri bulgular alkol bağımlılığında dürtüsel eğilimlerin hem bağımlılığa yatkınlık oluşturan bir neden, hem de bağımlılık tablosunun bir sonucu olduğunu düşündürmektedir (Aragues ve ark. 2011).

## 2.6. Alkol Bağımlılığının Genetik Yönü

Alkol bağımlılığının bazı ailelerde kümelenmesi uzun yıllardır bilinen bir konudur. Bu alandaki öncü araştırmalardan bir tanesinde, Cotton ve arkadaşları, 1979 yılında, 6251 alkol bağımlısı ve 4083 alkol bağımlısı olmayan kişinin yer aldığı 39 aile çalışmasını gözden geçirmiş ve her üç alkol bağımlısından birinin en az bir alkol bağımlısı ebeveyne sahip olduğunu saptamıştır (Cotton 1979). 1970'li yıllardan itibaren gerçekleştirilmekte olan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları bağımlılık genetiği konusunda önemli veriler elde edilmesine imkân sağlamıştır (Kendler ve ark. 1994). Son yıllarda sayısı hızla artan bağlantı ve aday gen çalışmalarından da alkol

bağımlılığının genetik yönüne dair önemli sonuçlar elde edilmiştir. Tüm bu çalışmalar alkol bağımlılığının multifaktöriyel genetik bir hastalık olduğunu göstermektedir.

### 2.6.1. İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları

Alkol bağımlılığında kalıtımın rolünü daha iyi anlayabilmek için hem kalıtsal hem de çevresel etkenlerin rolünü değerlendirebilmeye imkân sağlayan ikiz ve evlat edinme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda alkol bağımlılığının kalıtsal kökenleriyle ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir.

Evlat edinilmiş erkek deneklerin değerlendirildiği bir çalışmada, biyolojik ebeveynlerinden en az birinde alkol bağımlılığı olan kişilerde olmayanlara göre alkol bağımlılığı gelişme riski 1.6 ile 3.6 kat oranlarında artmış olarak bulunmuştur (Prescott ve ark. 2005). Kadın evlatlıklar için bu bakımdan tutarlı olmayan değerler bildirilmiştir. Biyolojik ebeveynlerinde alkol bağımlılığı hikayesi olanlarda olmayanlara göre alkol bağımlılığı riskinde artış olduğunu söyleyen çalışmalar olduğu gibi riskin artmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (Prescott 2002, Sigvardsson ve ark. 1996). Genetik faktörlerin önemine vurgu yapan bir başka çalışmada, evlat edinen aile ile evlat edinilmiş kişinin alkol içme davranışı arasında anlamlı bir fark bulunmamış, ayrıca biyolojik aileden ayrı büyümüş olmanın koruyucu bir etkisi olmadığı görülmüştür (Goodwin ve ark. 1974, 1977).

İkiz çalışmaları alkolizmin kalıtsallığını monozigot ve dizigot ikizler arasında eşhastalanma (konkordans) oranlarını karşılaştırarak araştırmaktadır. Kendler ve arkadaşları kadın-kadın ikizlerle yaptıkları bir çalışmada monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre anlamlı derecede yüksek eşhastalanma oranı saptamışlardır (Kendler ve ark. 1994). Bu konuda yürütülmüş diğer bir çalışmada 3516 erkek ikiz çift değerlendirilmiş, alkol bağımlılığı tanısının monozigotik ikizler arasında % 49 oranında ortak olduğu bulunmuştur (Prescott ve Kendler 1999). Avustralya’da, 5889 ikizden oluşan bir örneklem üzerinde yapılan araştırma sonucunda monozigotik ikiz eşlerinin alkol bağımlılığı açısından yüksek oranda eşhastalanma gösterdikleri ve alkol bağımlılığı açısından risk ortalamasının % 64 (% 32-73)’lük bölümünün kalıtsal etkenlere bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (Heath ve ark. 1997). Alkol bağımlılığında genetik ve çevresel etkenlerin bağımlılık açısından yatkınlık oluşturma gücü ergenlik döneminde değişebilmektedir. Genetik ve çevresel faktörler 15-16 yaşlarında sırasıyla

% 34, % 58 oranında etkili iken; 17 yaşından sonra bu değerler % 43 ve % 37 olmaktadır (Koopmans ve Boomsma 1996).

Alkol bağımlılığı kalıtımında cinsiyetin etkisini araştıran bir çalışmada en az bir ikiz eşine alkol bağımlılığı tanısı konulmuş 5091 erkek ve 4168 kadın ikiz araştırmaya alınmıştır. Her ikisi de kadın olan ikizlerde bağımlılık oranı % 59, erkeklerde ise bu oran % 52 olarak bulunmuştur (Prescott ve Kendler 2001).

McGue ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada 'sorunlu alkol kullanımının başladığı yaş' ile 'genetik altyapı' ilişkisi araştırılmıştır. Alkol kötüye kullanımı için kesme yaşını 20 yaş olarak kabul eden bu çalışmada erkek katılımcılarda alkol bağımlılığında genetik etkinin oranı erken başlangıçlı grupta % 72.5, geç başlangıçlı grupta ise % 27.5 olarak bulunmuştur (McGue ve ark. 1992).

Alkol bağımlılığı sıklıkla madde bağımlılığı ve antisosyal kişilik bozukluğu eştanıları ile birlikte gözlenir. Bu hastalıkların alkol bağımlılığı ile olan yüksek komorbidite oranları her iki hastalık ile alkol bağımlılığı arasında bir takım ortak kalıtsal etkenlerin olabileceğini düşündürmektedir (Gelernter ve Kranzler 2009). Bir çalışmada alkol bağımlılığının 'davranım bozukluğu' ve 'antisosyal kişilik bozukluğu' ile ortak kalıtım değeri monozigotik ikizlerde % 80 olarak saptanmıştır (Hicks ve ark. 2004).

Sonuç olarak evlat edinme ve ikiz çalışmaları ile alkol bağımlılığında çevresel etkenlerden bağımsız olarak genetik etkenlerin temel bir rolü olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca alkol bağımlılığına sıklıkla eşlik eden tanıların ve başlangıç yaşı gibi alkol bağımlılığının fenotipik özelliklerinin bağımlılığın kalıtsal kökenlerine işaret eden bulgular olduğu anlaşılmıştır.

### 2.6.2. Bağlantı Çalışmaları

Genom boyu bağlantı analizleri ile alkol bağımlılığında etkin olan genler araştırılmaktadır. Alkol bağımlılığı patofizyolojisi ile ilgili bilgileri kullanmadan yürütülen genom boyu bağlantı çalışmaları, hastalığın biyolojik süreçleri ile ilgili aday genler üzerinde yürütülen araştırmalara göre hem yeni potansiyel genleri ortaya çıkarabilme hem de daha güçlü ilişkiler ortaya koyabilme avantajına sahiptirler (Gelernter ve Kranzler 2009; Gelernter ve ark. 2009). *Collaborative Study on the*

*Genetics of Alcoholism* (COGA) ve *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) çalışma grupları bu alanda önemli araştırmalar yürütmüşlerdir.

Gerçekleştirilen araştırmalarda alkol bağımlılığı ile bağlantılı bazı pozitif sonuçlar bildirilmiş ve ortaya çıkan bu bağlantı bölgelerinin birçok potansiyel genleri içerdiği görülmüştür (Long ve ark. 1998, Foroud ve ark., 2000, Reich ve ark. 1998). Bir çalışmada iki kromozom üzerinde bağlantı bildirilmiştir: 4p ve 11p. Kromozom 4'teki bağlantı bölgesi  $\beta$ -1 GABA reseptör genine (GABRB1) yakinken, kromozom 11'deki bölge dopamin D4 reseptörü (DRD4) ve tirozin hidroksilaz enzimini kodlayan genlere yakındır (Foroud ve ark. 2000). COGA'nın 105 ailede yaptığı bağlantı çalışmalarında kromozom 4'ün alkol dehidrogenaz (ADH) gen kümesine yakın bir bölgesi, kromozom 1 ve kromozom 7'de alkol bağımlılığı ile bağlantılı bölgeler bulunmuştur (Reich ve ark. 1998). COGA verilerinin tekrar analizleri üzerinden yapılan bir çalışmada 24 saatte tüketilen maksimum alkol miktarının kromozom 4'teki ADH gen bölgesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Saccone ve ark. 2000). Bir başka analizde başlangıç yaşı değerlendirilmiş ve geç başlangıç yaşı grubunda ADH3 gen polimorfizmi ile bağlantı bulunmuştur (Kovac ve ark. 1999).

İrlanda'dan bildirilen 474 aileyi inceleyen bir başka çalışmada, en güçlü sonuçlar yine alkol metabolizmasında yer alan enzimlerin genlerinin yer aldığı 4. kromozom üzerinde ortaya çıkmıştır (Prescott ve ark. 2006). Ehlers ve arkadaşlarının 243 Amerikan Kızılderili'si 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 (Ehlers ve ark. 2004). Afrika kökenli Amerikalı bir örneklem üzerinde yürütölen bir araştırmada ise 10. kromozom üzerinde alkol bağımlılığı ile ilişkili bir bölge saptanmıştır (Gelernter ve Kranzler 2009, Gelernter ve ark. 2009).

Otuz beş çok-kuşaklı ailenin değerlendirilmesi ile gerçekleştirilen bir çalışmanın verilerine göre bağımlılığa yatkınlığın baskın bir gene ek olarak birden çok etkenle oluştuğu yönünde bulgular elde edilmiştir. Alkol bağımlılığının kalıtsal paterni tek bir gen bölgesinde gerçekleşen kesin Mendelyen bir geçişle açıklanamaz. Çoklu gen ve çevresel faktörlerin yer aldığı multifaktöriyel kalıtım gösterir (Aston ve Hill 1990, Yuan ve ark. 1996).

### 2.6.3. Aday Genleri İnceleyen Araştırmalar

Bağımlılığın kalımsal yönünü gözlemler, ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ve bağlantı çalışmaları ile desteklenmesinden sonra hangi genlerin sorumlu olabileceğine yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bir psikiyatrik hastalığın kalıtımını etkileyen genleri belirlemeyi ve genin rol aldığı yolları saptamayı amaçlayan genetik çalışmalar devam etmektedir.

Nörotransmitterlerle ilgili genler davranışsal bozuklukların ve kompleks davranışların değerlendirilmesinde genellikle anahtar adaylar arasındadır. Bağımlılıkla ilgili yollarda ve ödül sisteminde dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat, GABA, opioid ve kannabinoid gibi birçok nörotransmitter rol oynamaktadır. Alkol bağımlılığı ile ilgili genetik çalışmalarda bu nörotransmitterleri, reseptörleri ve taşıyıcılarını kodlayan genler; bu nörotransmitterlerin sentez ve metabolizmalarında görev alan enzimleri kodlayan genler ilgi konusu olmuştur (Edenberg ve ark. 2004, Schuckit 2009, Comings ve ark. 2000).

Alkol metabolizmasında görev alan alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz gibi enzimleri kodlayan genler de alkol bağımlılığı gelişiminde önemli etkileri olduğu düşünülen, aday genler arasındadır. Bunların dışında adenilaz siklaz, protein kinaz C gibi enzimleri kodlayan genler de çalışılmıştır (Foroud ve ark. 1999). Nitrik oksit sisteminin alkol bağımlılığı ile ilişkisinin bir süredir bilinmesi, nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) geninin dürtüsellikle ve DEHB ile ilişkili olduğuna dair olumlu çalışma sonuçları, bu genin AB açısından da bir aday gen olabileceğini düşündürmektedir.

#### a) Alkolü Metabolize Eden Enzimlerle İlişkili Genler

Alkol metabolizmasının ana yolu karaciğerden geçer ve alkolün asetaldehite ve sonrasında asetata dönüşmesi aşamalarını içerir. Bu işlemler alkol dehidrogenaz (ADH) ve asetaldehit dehidrogenaz (ALDH) gibi bir grup enzim tarafından yürütülür. (Schuckit ve ark. 2005). Bunlardan, ADH enziminin geni 4. kromozomda yerleşimlidir (4q22-23). Bu bölge birçok bağlantı çalışmasında alkol bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur (Reich ve ark. 1998, Ehlers ve ark. 2004, Prescott ve ark., 2006). İnsanda yedi ADH geni vardır. Bu genler ADH1A, ADH1B, ADH1C (daha önceki sınıflandırma ile ADH1, ADH2, ADH3), ADH4, ADH5, ADH6, ADH7'dir. ADH1A-

B-C karaciğerde etanol metabolizmasından sorumlu enzim alt ünitelerini kodlamaktadır (Edenberg ve ark. 2007). ADH1B ve ADH1C'nin değişik polimorfizmleri tanımlanmıştır (Chen ve ark. 1999, Osier ve ark. 2002). Doğulu toplumlarda, alkol bağımlıları kontrollerle karşılaştırıldığında ADH1B\*2 ve ADH1C\*1 sıklığının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Chen ve ark. 1996). ADH polimorfizmleri ve alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiye dair diğer kültürlerde de bulgular bulunmaktadır (Gilder ve ark. 1993). Beyaz ırkta yapılan bir çalışmada ADH1C\*1/\*1 genotipli bireylerin ADH1C\*1/\*2 genotipli bireylerden daha yüksek oranda 'ağır içicilik' sergiledikleri saptanmıştır (Tolstrup ve ark. 2008). COGA bağlantı çalışmasında ortaya koyulan ADH genlerinin alkol bağımlılığında ismi geçen bölgelerde kümelenmesi, bu genlerin doğu kökenli olmayan toplumlarda da alkol bağımlılığı ile ilgili bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Reich ve ark. 1998).

Alkol metabolizmasında görevli başlıca iki ALDH vardır (ALDH1, ALDH2). ALDH2 geni 12. kromozom üzerindedir (12q24.2). İşlevi farklı olan iki farklı formu bulunur (Yoshida ve ark. 1985). Düşük aktiviteli izoenzim Asya'lı olmayan toplumlarda nadirdir. ALDH2'nin inaktif formunun bağımlılıktan yaklaşık 10 kat koruyucu olduğu saptanmıştır (Goedde ve ark. 1992, Chen ve ark. 1996).

Alkol metabolizmasında daha az rol oynayan enzimleri kodlayan genlerin polimorfizmleri ile ilgili araştırmalar da yapılmıştır. Bunların en önemlisi sitokrom P450 2E1'dir. Düşük miktarda alkol alındığında, yaklaşık %10'u CYP2E1 ile metabolize edilir. Bu enzimi kodlayan gen 10. kromozom üzerindedir. Bu enzim için 10 farklı polimorfizm bildirilmiştir. Bu polimorfizmler enzim aktivitesinde de değişikliğe yol açmaktadır (Deitrich ve ark. 2006, Zimatkin ve ark. 2006). Bu gen ya da polimorfizmleri ile alkol bağımlılığı arasında şimdiye kadar bir ilişki kurulamamıştır (Tanaka ve ark. 1997).

### **b) Bağımlılık Yolakları ile İlişkili Genler**

Bağımlılıkla ilgili yolaklarda ve ödül sisteminde rol alan nörotransmitterlerin (dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat, GABA, opioid ve kannabinoid gibi) sentez ve metabolizmasında görev alan enzimleri, nörotransmitter reseptörlerini ve taşıyıcı proteinleri kodlayan genler ve bu genlerin polimorfizmleri alkol bağımlılığının

kalıtsal yönü araştırılırken incelenmesi gereken önemli aday genlerdir. Yukarıda bahsedilen bu aday genlerle ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur.

Beş dopamin reseptör geninden (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5) alkol bağımlılığı ile en çok dopamin reseptör D2 geni arasında ilişki saptanmıştır. DRD2 geninin TaqI A alelinin alkol ve madde bağımlılığı, sigara içme, obezite, kompulsif kumar ve birçok kişilik özellikleriyle (yenilik arama, zarardan kaçınma, ödülle ilişkili dürtüsellik, antisosyal özellikler) ilişkili olduğu gösterilmiştir (Noble ve ark. 1998). DRD2 TaqI A1 alelinin alkol bağımlılarında kontrol grubuna göre daha sık bulunduğu, A1 alel sıklığının alkol bağımlılığı şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Blum ve ark. 1990, Noble ve ark. 1991). A1 alel sıklığı alkol bağımlısı olmayanlarda % 21, hafif derecede alkol bağımlılarında % 34, şiddetli derecede alkol bağımlılarında % 63 olarak bulunmuştur. A1 alelinin dopaminergik aktiviteyi azalttığı ve kişiyi pozitif pekiştirici etkiyi aramaya yönlendirdiği düşünülmektedir (Noble ve ark., 1991). Alkol bağımlılığı ile DRD2 geninin TaqI A aleli gibi TaqI B aleli (Noble ve ark. 1998, Blum ve ark. 1993) arasında da ilişki olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi bu ilişkilerin gösterilemediği çalışmalar da bulunmaktadır (Karaoguz ve ark. 2004). DRD2 ile bağımlılık arasında bir ilişki olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (Gelernter ve ark. 1993). DRD4 geni ile alkol bağımlılığı arasında ilişki kuran çalışmalar da mevcuttur (Lusher ve ark. 2001). Alkol bağımlılığının bu gen ile ilişkisinin indirek kanıtlarından birisi de bu genin alkol bağımlılığı ile ilgili bağlantı bölgelerinden birisinde bulunmasıdır (Long ve ark. 1998). Alkol bağımlılığı dopamin ilişkisi ile ilgili yapılmış çalışmalar arasında, dopamin yıkımından sorumlu olan katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimini kodlayan COMT geni ile ilgili yapılan çalışmalar da yer almaktadır. COMT'un 158. amino asidinin valin veya metionin olması enzimin işlev düzeyini etkilemektedir. COMT aktivitesi, "met/met" olan bireylerde düşük, "val/met" olan bireylerde orta, "val/val" olan bireylerde ise yüksek düzeyde bulunmuştur (Lachman ve ark. 1996). COMT aktivitesi düşük olan "met/met" bireylerde ortaya çıkan alkol bağımlılığının Cloninger sınıflamasının daha çok tip 1 alt grubunda yer aldığı görülmüştür (Tiihonen ve ark. 1999).

Alkolün agonistik etki yaptığı  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) reseptörlerini (GABA-A, GABA-B, GABA-C) kodlayan genler ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarda incelenmiştir. GABA-A reseptörleri üzerinde etkili olan



benzodiyazepinlerin alkol ile çapraz tolerans geliştirmesi ve alkol kesilmesinde benzodiyazepinlerin ilk seçenек olması alkol bağımlılığı ile GABA-A reseptör genleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Bir çalışmada reseptörün  $\alpha$ -2 alt birimini kodlayan bölge ile bağımlılık tanısı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (Edenberg ve ark. 2004, Covault ve ark. 2004, Soyka ve ark. 2008). Bazı çalışmalarda GABA sisteminde yer alan, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimini kodlayan GAD-1 gen polimorfizmlerinin de alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Loh ve ark. 2006, Kuo ve ark. 2008).

Alkol bağımlılığı ile alkolün antagonistik etki gösterdiği n-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörünü kodlayan genlerin polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da yürütülmüştür. NMDA reseptör genlerinin bazı polimorfizmleri ile erken / geç başlangıç ve alkol kesilme sendromunun şiddeti gibi bazı alkol bağımlılığı özellikleri ilişkili bulunmuştur (Wernicke ve ark. 2003).

Serotonin nörotransmitteri yeme davranışı, günlük ritimler, duygudurum, duygulanım, anksiyete, dürtüsellik ve agresyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Düşük serotonin düzeyi dürtüsellik ve antisosyal kişilik özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Serotoninerjik iletinin bozukluğu alkol arama davranışı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca 5HT1C genindeki bir polimorfizmin şiddet davranışı gösteren alkol bağımlılarında sık görüldüğü bildirilmiştir (Reif ve ark. 2003, Sun ve ark. 2002). Alkol bağımlılığı genetiğini inceleyen çalışmalarda serotonin taşıyıcısını (5HTT) kodlayan genlerle ilgili çalışmalar da yapılmıştır. 5HTT serotoninin sinaptik aralıktan geri alımını düzenleyen, serotonin etkilerinin sonlandırılmasından sorumlu bir enzimdir. Bu genin promotor bölgesinde gözlenen 44 baz çiftinin delesyonu/insersiyonu ile uzun (L) ve kısa (S) olmak üzere iki alel ortaya çıkmaktadır. S alelinin, L alele göre 5HTT transkripsiyonunu azalttığı ve sonuç olarak serotonin geri alımının azalmasına neden olduğu görülmüştür (Shioe ve ark. 2003). Alkol alım özellikleri ve 5HTTLPR arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda S aleli olan bireylerin alkolün etkilerine daha hassas olduğu bildirilmişken, bazı çalışmalarda S alelinin yüksek düzeyde tolerans ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Fromme ve ark. 2004). L aleli ile karşılaştırıldığında sık sarhoşluk yaşama, bir seferde daha çok miktarda alkol alma, sık ve yoğun alkol alım dönemleri yaşama gibi alkol kullanım özellikleri S aleli ile ilişkili bulunmuştur



(Herman ve ark. 2003). Serotonin taşıyıcı geni polimorfizmlerinin özellikle alkol kesilme dönemlerinde anksiyete ve disfori ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Goldman ve ark. 2005). Serotonin reseptörleri ve taşıyıcıları dışında sentez ve metabolizması için önemli olan enzimleri kodlayan genlerin alkol bağımlılığı ile ilişkisi de çalışılmıştır. Triptofan hidroksilaz serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu enzimin az çalışmasını sağlayan genetik değişikliklerin dürtüsel davranışlara, özkıyım riskinde artışa ve alkol bağımlılığına yatkınlık artışına neden olduğu düşünülmüştür (Nielsen ve ark. 1994).

Alkolün anksiyete bozukluğu olan hastalarda self medikasyon için alındığı, stresin alkol alımını arttıran önemli bir risk faktörü olduğu bilinen bir durumdur. Bu nedenlerle biyolojik stres sistemleri ile ilişkili genler alkol bağımlılığı ile ilgili genetik çalışmaların aday genleri arasındadır. Norepinefrin (NE) prefrontal korteksde, stres yanıtının düzenlenmesinde rol oynar. Norepinefrin sistemi aynı zamanda endokrin stres yanıtı olan hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) sistem ile de etkileşim içerisindedir (Clarke ve ark. 2012). HPA eksenini ile ilişkili genlerde yer alan bazı polimorfizmler alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (Treutlein ve ark. 2006, Richardson ve ark. 2008).  $\alpha$ 2-adrenerjik reseptör genlerinde yer alan iki SNP (rs521674, rs602618) aile öyküsü varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Clarke ve ark. 2012). Norepinefrin taşıyıcısı (NET) norepinefrinin presinaptik sinir uçlarına geri alımını sağlayarak sinaptik aralıkta NE etkisini sonlandıran taşıyıcı proteindir (Xu ve ark. 2000). İnsanlarda NET geni kromozom 16q12.2 bölgesinde yer alır (Bruss ve ark. 1993). NET polimorfizmleri ile ilgili olarak yürütülen bir çalışmada T-182C ve G1287A polimorfizmlerinin alkol bağımlılığı riski veya alkol bağımlılığı alt tipleri ile ilişkisi gösterilememiştir (Huang ve ark. 2008). Polonya’lı bir örnekte de G1287A alkol bağımlılığı riski veya kesilme belirtileri şiddeti ile ilişkilendirilememiştir (Wernicke ve ark. 2002). Cloninger’in MKE ile ölçülen ödül bağımlılığı düzeyi, serebrospinal sıvıda artmış norepinefrin metabolitleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca G1287A SNP’nin A varyant aleline sahip erkek alkol bağımlılarında bu metabolitlerin anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır (Samochovi ve ark. 2002b). 785 alkol bağımlısı üzerinde yürütülen bir çalışmada NET’de yer alan iki SNP (rs36020, rs36029) alkol bağımlılığı riski ile ilişkili bulunmuştur (Clarke ve ark. 2011). HÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilmiş olan Gürel ve ark.’nın

çalışmasında (2011) erken başlangıçlı alkol bağımlılığı grubunda NET -3081 SNP T varyant alel sıklığının, geç başlangıçlı alkol bağımlılığı grubuna göre artmış olduğu görülmüştür. (Gürel 2011).

Üç endojen opioid peptid (endorfin, enkefalin ve dinorfin) tanımlanmıştır. Bu peptidler, G protein kenetli  $\mu$ -,  $\delta$ - ve  $\kappa$ - opioid reseptörleri üzerinden etki gösterirler.  $\mu$ -opioid reseptörü en çok  $\beta$ -endorfin ile ve  $\delta$ -opioid reseptörleri ise en çok enkefalin ile aktifleşirler. Dinorfinler is spesifik olarak  $\kappa$ -opioid reseptörlerine bağlanırlar (Kieffer 1995). Opiyat sisteminde yer alan peptid ve reseptörlerin polimorfizmleri ile bağımlılık ilişkisini inceleyen çalışmalar vardır.  $\mu$ -Opiyat reseptör (MOR) geninin 118. pozisyonunda ortaya çıkan adenin-guanin değişikliği ile birlikte, A118G (Asn40Asp, rs1799971) olarak adlandırılan SNP oluşur. A118G SNP ile alkol bağımlılığı arasında güçlü bir ilişki saptanamamıştır (Drews ve ark. 2010). Bazı araştırmalarda ise 118A aleli ve 118A/A genotipinin alkol bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu gösterilmiştir (Rommelspacher ve ark. 2001, Town ve ark. 1999). Ancak birçok çalışmada bu sonuçlar tekrar edilememiştir (Franke ve ark. 1999, Gelernter ve ark. 1999, Bergen ve ark. 1997). Ayrıca Asp40 varyantını taşıyan bireyler Asn40 genotipli bireylerle karşılaştırıldığında, stres ile daha az kortizol yanıtı ortaya çıkarttıkları, daha yüksek miktarda alkol tükettikleri ve stres ile birlikte daha fazla alkol alma isteklerinin olduğu saptanmıştır (Pratt ve ark. 2009). Gürel ŞC (2011) çalışmasında MOR A118G polimorfizmi varyant aleli taşıyan bireylerin 'MATT puanları' yüksek bulunmuş, MOR A118G varyant alelinin daha düşük alkol kullanım miktarlarına rağmen görece daha şiddetli bir bağımlılığa neden olduğu görülmüştür (Gürel, 2011).

### c) Nitrik Oksit (NO) Sistemi ile İlgili Genler

Serbest radikal bir gaz olan nitrik oksit (NO) çok çeşitli biyolojik süreçlerde rol almaktadır. NO, L-argininin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile sitriline dönüşmesi sırasında oluşur. Nörotransmitterlerle ilgili birçok ölçütü karşılayan NO, bazı açılardan da diğer nörotransmitterlerden farklıdır. Örneğin sinaptik vezikülde birikmez, ekzositozla salınmaz, nöronal membranlarda bulunan reseptör proteinler üzerinde aktivite göstermez (Dawson ve Dawson 1995). Nitrik oksit fizyolojik konsantrasyonlarda hemen hemen tüm organ ve sistemlerde değişik biyolojik etkilere

sahiptir. NO'in merkezi sinir sisteminde ikincil haberci molekül olarak görev yaptığı düşünülmektedir (Uzby ve Oglesby 2001). Nitrik oksit merkezi sinir sisteminde glutamaterjik ve monoaminerjik sistemler arasında non-sinaptik iletişimi sağladığı bildirilmiştir (Kiss ve Vizi 2001). Nitrik oksit sistemi merkezi sinir sistemini etkileyen birçok patolojik durumla ilişkilendirilmiştir. Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, serabral iskemi ve alkol kullanımına bağlı oluşan nöronal hasardan sorumlu tutulmuştur. Nitrik oksit ayrıca öğrenme, bellek, anksiyete, nöbet aktivitesi, beslenme, bazı nörotransmitterlerin (dopamin gibi) salınımı ve geri alınımının düzenlenmesi gibi beyin fonksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışmada NO'in alkolün fiziksel bağımlılığının gelişmesinde önemli bir rolü olduğuna ilişkin bulgular gösterilmiştir (Uzby ve Oglesby 2001).

Nitrik oksit üretiminde katalizör görevi gören NOS enziminin üç izoformu mevcuttur. NOS1; *nöronal* NOS (nNOS), NOS2; *indüklenebilir* NOS (iNOS) ve NOS3; *endotelial* NOS (eNOS) (Moncada ve ark. 1997). İnsanlarda NOS1 geni 12q24.3 bölgesinde yerleşmiştir. Bu genin yaklaşık 125kb olan bölgesi protein kodlayan 28 ekzon içerir. Bu genin 125kb olan başka bir bölümü ise 'variable region' olarak isimlendirilmiştir ve bu bölge translasyona uğramayan 12 alternatif birinci ekzon içerir (1a-1l). Bu alternatif birinci eksonların transkripsiyonu alternatif promotor bölge oluşumuna ve bu yöntemle dokulara özgü üretimin sağlanmasına neden olur. Ekzon 1f'nin oluşturduğu promotor bölge ağırlıklı olarak bazal gangliyonlar, hipokampus ve kortekste üretilir. Bazal gangliyonlardan ise özellikle striatumla ilişkilidir. Farelerde NOS1 geninin hasara uğratılması artmış dürtüsellik ve saldırganlıkla, azalmış anksiyete ile ve öğrenmenin bozulması ile ilişkili bulunmuştur. Ekzon 1f bölgesinde 180-210 arasında değişen dinükleotid tekrarları vardır. Bu tekrarlar 'variable number of tandem repeat (VNTR)' şeklinde isimlendiren bir polimorfizme ve genin ekspresyonunun çeşitlenmesine neden olur. Bu tekrarların 180-196 arasında olduğu aleller kısa (S), 198-210 arasında olduğu aleller ise uzun (L) olarak sınıflandırılmıştır (Reif ve ark. 2009). S aleli şizofrenlerde hastalık şiddeti ve prefrontal fonksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (Reif ve ark. 2006). S aleli ayrıca Alzheimer hastalığı açısından artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (Galimberti ve ark. 2008). Alellerin dinükleotid tekrar sayısı ile gen ifadesi miktarı uyumlu bulunmuş, buna göre L alelin S

alele göre genin daha fazla ifade edilmesine neden olduğu sonucuna varılmıştır (Reif ve ark. 2009)

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dürtüsellik ve alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi incelemek için nitrik oksit (NO) sisteminin önemli bir ortak hedef olduğu düşünülmektedir. Nitrik oksit sisteminin hem DEHB hem de alkol bağımlılığı ile ilişkisini inceleyen prelinik çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada NOS1 inhibitörleri verilen hiperaktif model farelerde hareketliliğin azaldığı saptanmıştır (Aspide ve ark. 2000). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan hastalarla kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada DEHB olan grupta venöz kan NO seviyesi kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada aile hikâyesinde DEHB bakımından yüklülük olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında anlamlılığa yakın olarak venöz kan NO seviyesinin yükselmiş olduğu bulunmuştur (Ceylan ve ark. 2010). Nitrik oksit sistemi ve alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada NOS inhibitörlerinin sıçanlarda alkole hızlı tolerans gelişimini önlediği bulunmuştur (Khanna ve ark. 1993). Başka bir çalışmada, sıçanlarda akut ve kronik alkol verilmesinin periferik dokularda NO sentezini inhibe ettiği görülmüştür (Knych 1994). Adams ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre NOS inhibisyonu alkolün sedatif-hipnotik etkilerini güçlendirirken, NO donörlerinin (L-NAME, L-NMMA vb.) alkolün sedatif-hipnotik etkilerini zayıflattığı görülmektedir (Adams ve ark. 1994). Yine bu ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada NOS inhibitörlerinin sıçanlarda alkol tüketimini azalttığı gösterilmiştir (Rezvani ve ark. 1995). Bu bulgular NO sisteminin hem DEHB hem de alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Son yıllarda NO sistemi ile ilgili genleri ilgi odağı haline getiren bazı çalışmalar yapılmıştır. Reif ve arkadaşları tarafından (2009) yapılan, 403 kişilik bozukluğu hastası, 383 erişkin DEHB hastası, 151 ailesel DEHB olan birey, 189 özkıyım girişiminde bulunan hasta, 182 suçlu ve 1954 kişilik kontrol grubundan oluşan toplam 3200 kişinin katıldığı bir çalışmada DEHB'li hastalarda anormal NOS1 (NOS1 ekzon 1f-VNTR) varyantı tespit edilmiştir (Reif ve ark. 2009). Bu çalışma ve sonrasında yapılan benzer araştırmalarda NOS1'in bu varyantının dürtüsellikle ve dürtü denetimi ile ilişkili psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Reif ve ark. 2009, Reif 2010, Hoogman ve ark. 2011). Hoogman ve arkadaşları (2011)

tarafından, 87 DEHB hastası ve 47 kontrolüden oluşan 136 katılımcının örneklemini teşkil ettiği başka bir çalışmada NOS1 ekzon 1f-VNTR geninin üç farklı genotipi (SS, SL ve LL) incelenmiştir. Bu çalışmada beklendiği gibi DEHB grubunda kontrol grubuna göre dürtüsellik artmış olduğu, ayrıca DEHB grubunda NOS1 ekzon 1f-VNTR kısa alel homozigot (SS alel) taşıyıcılarının artmış dürtüsellikle ilişkili olduğu gözlenmiştir (Hoogman ve ark. 2011).

Nitrik oksit (NO) sistemi alkol bağımlılığı ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ilişkinin olduğuna dair güçlü kanıtların olması, NOS geni ile dürtüsellik ve DEHB arasında ilişki ile ilgili anlamlı verilerin saptanması nedeniyle; bu genin alkol bağımlılığı genetiğini çalışmak için aday gen olabileceği düşünüldü. Ayrıca tüm bu nedenlerle yine NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizminin alkol bağımlılığı, DEHB ve dürtüsellik arasındaki ilişkiyi incelemek için de uygun olacağı düşünüldü. Bu açıdan literatür tarandığında NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizminin alkol tüketimi ile ilişkisini araştıran bir poster sunumu dışında başka bir çalışmaya rastlanmadı (Laas ve ark. 2013). Bu çalışmada NOS1 ekzon 1f-VNTR L alel (SL ve LL) taşıyıcılarında homozigot S alel (SS) taşıyıcılarına göre ilk alkol alma yaşının daha erken olduğu, daha fazla alkol aldıkları ve alkol etkilerini daha fazla bildirdikleri görülmüştür. Bu çalışmanın tartışma bölümünde bu etkilerin tamamının dürtüsellikle açıklanamayacağı, önceki çalışmalarda S alelin dürtüsellikle ilişkili alel olarak kabul edilmiş olmasına rağmen (Hoogman ve ark. 2011) bu çalışmada S alelin alkol kullanımına karşı koruyucu alel olduğunu düşündürecek sonuçların çıktığı ve bu sonuçların NOS1'in inhibe edilmesinin alkol kullanımını azalttığı hayvan çalışmaları (Itzhak ve ark. 2009) ile uyumlu olduğu düşüncesi ileri sürülmüştür.

## 2.7. Araştırmanın Amacı

DEHB ve dürtüsellik ile NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi arasındaki ilişkiyi değerlendiren yeni bir çalışmanın ilgili literatüre önemli katkılar sunabileceği düşüncesi doğrultusunda bu proje geliştirilmiştir. Bu araştırmanın amacı alkol bağımlılığı (AB) tanısı alan bireyler ile sağlıklı bireylerin *nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) ekzon 1f-VNTR* gen polimorfizmi açısından karşılaştırılmasıdır. Ayrıca her iki grupta NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) arasındaki ilişki de incelenmiştir. NOS1 ekzon 1f-

VNTR gen polimorfizmi ile alkol bağımlılığının bazı özellikleri (başlangıç yaşı, aile öyküsünün varlığı vb.) arasında ilişkili olup olmadığına bakılmış ve muhtemel ilişkilerden yola çıkarak alkol bağımlılığı alt tiplerinin belirlenmesi açısından bu polimorfizmin değeri araştırılmıştır. Bu amaçlarla DSM-IV-TR'ye göre AB tanısı konulan katılımcıların alkol kullanım özellikleri (günlük ortalama alkol tüketimi miktarı, bir günde tüketilen en yüksek alkol miktarı, sorunlu alkol kullanımının başlama yaşı gibi) sorgulanmıştır. Kişilik özelliklerinin AB oluşması ve sürdürülmesi açısından oldukça önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tüm katılımcılar mizaç ve karakter özellikleri ve kişilik bozuklukları (KB) bakımından değerlendirilmiş, bu açıdan gruplar arası farklılıklar araştırılmıştır. Ayrıca tüm katılımcılar dürtüsellik ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu parametreleri bakımından da değerlendirilmiştir

Araştırmaya başlarken AB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre NOS1 ekzon 1f-VNTR geni S aleli taşıma sıklığının artmış olacağı, AB grubunun erken başlangıçlı alt grubunda NOS1 ekzon 1f-VNTR geni S aleli taşıma sıklığının artmış olacağı, alkol bağımlılığı şiddeti ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı arasında ilişki olacağı, AB grubunda DEHB ve dürtüsellik ölçeği puanlarının daha yüksek bulunacağı, DEHB ile NOS1 ekzon 1f-VNTR geni S aleli taşıma sıklığı arasında bir ilişki saptanacağı, dürtüsellik ölçeği puanları ile NOS ekzon 1f-VNTR geni S aleli taşıma sıklığı arasında ilişki saptanacağı hipotezleri kurulmuştur.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Psikiyatri Bölümü ve Ankara Alkol Madde Araştırma ve Eğitim Merkezi (AMATEM)'ne alkol bağımlılığı tedavisi için yatırılarak tedavi başlanan hastalar üzerinde yürütülmüştür. Kontrol grubu, her iki kurumda yardımcı sağlık personeli veya idari personel olarak çalışan sağlıklı bireyler arasından seçilmiştir. Her iki grup için de geçerli olmak üzere araştırmaya katılım için yaş aralığı 18-65 olarak belirlenmiştir. Çalışmada 153 alkol bağımlısı hasta ve 129 sağlıklı kontrol birey olmak üzere toplam 282 katılımcı değerlendirilmeye alınmıştır. Katılımcıların 149 tanesi daha önce bölümümüzde yapılan ve benzer klinik değerlendirme yöntemleri kullanılan iki çalışmanın örnekleminde (70 alkol bağımlısı ve 79 sağlıklı birey) alınmıştır. Geriye kalan 133 katılımcı (83 alkol bağımlısı ve 50 sağlıklı birey) ise bu çalışma kapsamında değerlendirmeye yeni alınan katılımcılardır. Alkol bağımlılığı grubu, başka madde kullanımı ile ilgili bir bozukluğu olmayan; kontrol grubu ise alkol ve / veya madde kullanımı ile ilişkili bir bozukluğu olmayan bireylerden oluşturulmuştur. Hem bağımlı grubunda hem de kontrol grubunda okuma - yazma bilmemek, bilişsel işlevleri etkileyebilecek ek bir bozukluğun olması ve psikotik belirtilerin varlığı dışlama ölçütü olarak kabul edilmiştir. Hasta grubunun alındığı her iki merkezde de yapılan ön inceleme sonrasında alkol bağımlılığı tanısı ile yatan kadın hasta sayısının oldukça az olduğu görülmüştür. Bu nedenle çalışmanın süresi ve mümkün olduğunca homojen olan bir katılımcı grubunun oluşturulması açısından araştırmaya sadece erkek katılımcılar alınmıştır. Kontrol grubu da bağımlılık grubuna benzer şekilde gönüllü olan erkek katılımcılar arasından seçilmiştir. Hasta grubu ile hastaneye yatışlarının birinci haftasından sonra ve alkol çekilme belirtilerinin yatışmasının ardından görüşülmüştür. Hem alkol bağımlılığı olan katılımcılarla hem de kontrol grubu olan katılımcılarla iki görüşme yapılmıştır. İlk görüşmede; tüm katılımcılar DSM-IV-TR'ye göre alkol ve / veya madde bağımlılığı açısından değerlendirilmiştir (**Ek-1A, 1B**). Yine bu görüşmede tüm katılımcılara '*DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)*' uygulanmıştır. SCID-I ile katılımcılar DSM-IV'e göre diğer I. eksen tanıları açısından taranmıştır. Ayrıca hasta grubunda olan katılımcılar ilk alkol kullanma yaşı, alkolü sorunlu düzeyde kullanmaya başlama yaşı, son altı ay için günlük 'ortalama tüketilen alkol miktarı', yaşam boyu bir günde 'tüketilen en yüksek

alkol miktarı', ailede 1. ve 2. derece akrabalarda alkol kullanımı ile ilişkili bir bozukluğun varlığı gibi özellikler açısından değerlendirilmiştir. Tüm bu bilgiler *Sosyodemografik Bilgi ve Alkol Alım Özellikleri Formu* üzerine görüşmeci tarafından kaydedilmiştir (**Ek 2**).

Bir araştırmada bakılan genlerin çalışmaya alınan tüm etnik gruplarda aynı olmayabileceği ve genetik çalışmalarda seçilen örneklemin etnik kökeninin araştırma sonucunu değiştirebileceği bilinmektedir. Bu nedenle, *Sosyodemografik Bilgi ve Alkol Alım Özellikleri Formu* 'nda katılımcıların memleketi, büyükannelerinin ve dedelerinin memleketleri ve tüm katılımcıların etnik kökenleri sorgulanmıştır. Alkol kullanımı ile ilgili en az iki sosyal sorunun (iş-aile-sosyal alanda alkol ile ilişkili sorun yaşama, iş ya da okuldan alkol nedeniyle uzak kalma, alkol etkisi altındayken şiddet / tutuklanma vb. olaylar yaşama) ortaya çıkması '*sorunlu düzeyde alkol kullanımının başlama yaşı*' için ölçüt olarak kabul edilmiştir. Alkol miktarı 'standart içki' cinsinden hesaplanmış; buna göre rakı, viski, cin, kanyak ve votkanın yaklaşık olarak eşit miktarda alkol içerdiği kabul edilmiştir. Yüksek alkollü içkilerin 70 cl'si 30 ünite, 0.33 L bira, 0.15 L şarap ve 0.04 L likör 1 ünite olarak alınmıştır ([Johnson ve Ait-Daoud 2005](#)). Görüşme sonunda hastalara çeşitli öz-bildirime dayalı ölçekler verilmiştir (*DSM-III-R 2. Eksen Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Çizelgesi (SCID-II) Ön Değerlendirme Formu, Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT), Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE), Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11, UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği ve Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği*). Bu ölçeklerin uygulama yöntemleri ile ilgili olarak bir ön-bilgilendirme yapılmıştır. İkinci görüşmede tüm katılımcılara 2. eksen sorunlarını değerlendirmek için '*DSM-III-R II. Eksen Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Çizelgesi (SCID-II)*' ve ailede alkol bağımlılığı tanısının saptanması amacıyla '*Aile Öyküsü - Araştırma Tanı Ölçütleri*' uygulanmıştır.

Tüm katılımcılardan EDTA'lı kan alma tüpüne 4-5 cc periferik kan örneği alınıp, '*Nitrik oksit sentaz1 (NOS1) ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi*' saptanması için HÜTF Tıbbi Genetik Anabilim dalında -20 °C derecede saklanmıştır. Alınan kanlar '**3.2 Genetik Analizler**' bölümünde anlatıldığı şekilde ve literatüre uygun olarak analiz edilmiştir.

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yürütülmüş, tüm katılımcılara 'Aydınlatılmış Onam Formu'



uygulanmıştır. Proje, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'nın maddi desteği ile yürütülmüştür.

### 3.1. Ölçme ve Değerlendirme Araçları

#### 3.1.1.DSM-IV I. Eksen Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)

DSM IV'e göre I. Eksen tanılarının değerlendirilmesi için geliştirilen, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (First ve ark. 1996). Bu araştırmada ölçeğin Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yayımlanan Türkçe uyarlaması kullanılmıştır (Özkürkçügil ve ark. 1999). Alkol bağımlılığı tanısı ve buna eşlik eden birinci eksen psikiyatrik bozuklukların tanıları bu ölçek kullanılarak yapılan görüşme ile değerlendirilmiştir. Alkol bağımlılığı tanısı konulurken DSM-IV-TR Alkol Bağımlılığı tanı ölçütleri esas alınmıştır (Ek 1). 'DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme' altı modülden oluşmaktadır (Modül A: Duygudurum Epizodları, Modül B: Psikotik Semptomlar, Modül C: Psikotik Bozukluklar, Modül D: Duygudurum Bozuklukları, Modül E: Madde Kullanım Bozuklukları, Modül F: Anksiyete ve Diğer Bozukluklar). Tüm belirtiler "var" (+) ya da "yok" (-) olarak değerlendirilmiştir. Görüşme sırasında belirtiler tek tek sorgulanmış ve her bölüm sonunda uygun DSM-IV tanıları kodlanmıştır.

#### 3.1.2. DSM-III-R II. Eksen Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Çizelgesi (SCID-II: Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis II Disorders)

SCID-II, kişilik bozukluğu tanılarının belirlenmesi amacıyla geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (First ve ark. 1997). Bu araştırmada belirtilen ölçeğin Sorias ve arkadaşları tarafından 1990 yılında yayımlanan Türkçe uyarlaması kullanılmıştır (Sorias ve ark., 1990). Bu ölçekte (SCID-II) DSM-IV'de de yer alan kişilik bozukluklarının yanı sıra DSM-IV Ek B'de yer alan (DSM IV Ek B: Daha ileri çalışma için verilen tanı ölçütleri) Pasif Agresif Kişilik Bozukluğu ve DSM-III'te yer alan Kendine Zarar Verici (Self-Defeating) Kişilik Bozukluğunu değerlendirmeye yönelik maddeler de yer almaktadır. Değerlendirilen kişi ilk olarak kişilik bozukluğu ölçütlerinden oluşturulmuş sorulardan oluşan 'DSM-III-R 2. Eksen

*Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Çizelgesi (SCID-II) Ön Değerlendirme Formu*'nu doldurur. Görüşme; değerlendirilen kişinin bu formdaki sorulara vermiş olduğu “evet” yanıtları esas alınarak yürütülür. Her “evet” yanıtı yönergede belirlenmiş bir takım sorular ile görüşme sırasında yeniden değerlendirilir ve 3 puan üzerinden puanlanır (1 puan ‘yok ya da yanlış’; 2 puan ‘eşik altı’; 3 puan ‘eşik ya da doğru’ anlamındadır). Bu puanlamada 3 olarak kodlanan değerler “gerçek pozitif” olarak kabul edilir. Her bir gerçek pozitif; kişilik bozukluğu tanısı koymak için gereken bir kriteri ifade etmektedir. Yönergede kişilik bozukluğu tanısı koymak için gereken kriter sayısı her kişilik bozukluğu için ayrı ayrı ifade edilmiştir. Gerçek pozitif sayısı bir kişilik bozukluğu için belirtilen kriter sayısı kadar ya da daha fazla olduğunda o kişilik bozukluğu var kabul edilir (Sorias ve ark. 1990).

### **3.1.3. Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT; Michigan Alcoholism Screening Test)**

Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT), 25 sorudan oluşan alkol kullanım bozukluğu şiddetinin saptanması amacıyla geliştirilmiş bir öz-bildirim ölçeğidir (Selzer 1971). Bu araştırmada ölçeğin Coşkunol ve arkadaşları tarafından 1995 yılında gerçekleştirilen Türkçe uyarlaması kullanılmıştır (Coşkunol ve ark. 1995). Yanıtlar “evet” ve “hayır” olarak düzenlenmiş olan iki seçenek arasından seçilerek oluşturulur. Her soru için belirlenen puan yönergede belirtilmiştir. Puanın yükselmesi alkol bağımlılığının daha şiddetli olduğunu göstermektedir. Türkiye’deki geçerlik çalışmasında kesme noktası 5-9 puan arlığında kabul edildiğinde ölçeğin alkol bağımlılığı açısından ayırıcılığının en yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (Coşkunol ve ark. 1995). Bu araştırmanın değerlendirme aşamasında MATT puanı 9 puandan daha yüksek olduğu tespit edilen katılımcılar kontrol grubuna alınmamıştır.

### **3.1.4. Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE) (TCI; Temperament and Character Inventory)**

Cloninger ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bu ölçeğin (Cloninger ve ark.1994) Türkçe uyarlaması Köse ve arkadaşları tarafından 2002 yılında Mizaç ve Karakter Envanteri (MKE) adıyla yapılmıştır (Köse ve ark. 2002). Bu araştırmada hem

hasta hem de kontrol gruplarının temel mizaç ve karakter özelliklerinin saptanması amacıyla uygulanmıştır

MKE 240 sorudan oluşmaktadır. Yanıtların “doğru” ya da “yanlış” olarak belirlenen iki şık içinden seçilerek oluşturulduğu bir değerlendirme ölçeğidir. Bu ölçekte katılımcı ‘dört mizaç boyutu’ ve ‘üç karakter boyutu’ dâhil olmak üzere toplam yedi temel boyut açısından değerlendirmektedir. Mizaç boyutları; yenilik arayışı (*NS – novelty seeking*), zarardan kaçınma (*HA - harm avoidance*), ödül bağımlılığı (*RD - reward dependence*) ve sebat etme (*P - persistence*)’dir. Karakter boyutları ise kendini yönlendirme (*SD – self-directedness*), iş birliği yapma (*C – cooperativeness*) ve kendini aşma (*ST – self-transcendence*)’dir. Bu yedi boyuttan herbiri ise çeşitli alt boyutlardan oluşmaktadır. Yenilik arayışı 11 madde ile ölçülen NS1 (*keşfetmekten heyecan duyma - kayıtsız bir katılık*), 10 madde ile ölçülen NS2 (*dürtüsellik - iyice düşünme*), 9 madde ile ölçülen NS3 (*savurganlık - tutumluluk*) ve 10 madde ile ölçülen NS4 (*düzenlilik - düzensizlik*) alt boyutlarından oluşmaktadır. Zarardan kaçınma 11 madde ile ölçülen HA1 (*beklenti endişesi ve karamsarlık - sınırsız iyimserlik*), 7 madde ile ölçülen HA2 (*belirsizlik korkusu*), 8 madde ile ölçülen HA3 (*yabancılardan çekinme*) ve 9 madde ile ölçülen HA4 (*çabuk yorulma ve dermansızlık*) alt boyutlarından oluşmaktadır. Ödül bağımlılığı ise 10 madde ile ölçülen RD1 (*duygusallık*), 8 madde ile ölçülen RD3 (*bağlanma*) ve 6 madde ile ölçülen RD4 (*bağımlılık*) alt boyutlarından oluşur. Kendini yönlendirme boyutu 8 madde ile ölçülen S1 (*sorumluluk alma-kınama*), 8 madde ile ölçülen S2 (*amaçlılık-amaçsızlık*), 5 madde ile ölçülen S3 (*beceriklilik*), 11 madde ile ölçülen S4 (*kendini kabullenme-kendisiyle çekişme*) ve 12 madde ile ölçülen S5 (*aydınlanmış ikinci mizaç*) alt boyutlarından oluşurken; iş birliği yapma 8 madde ile ölçülen C1 (*sosyal kabullenme-sosyal hoşgörüsüzlük*), 7 madde ile ölçülen C2 (*empati duyma-sosyal ilgisizlik*), 8 madde ile ölçülen C3 (*yardımseverlik-yardım sevmezlik*), 10 madde ile ölçülen C4 (*acıma-intikamcılık*) ve 9 madde ile ölçülen C5 (*temiz kalplilik vicdanlılık-kendi kendine yarar sağlama*) alt boyutlarından oluşmaktadır (**Ek 3**).

### **3.1.5. Aile Öyküsü - Araştırma Tanı Ölçütleri (*Family History-Research Diagnostic Criteria*)**

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün araştırılması amacıyla Andreasen ve arkadaşları tarafından (1977) geliştirilmiş olan bir tanı koyma aracıdır (Andreasen ve ark. 1977). Bu ölçütler çalışmada her iki grup katılımcının birinci ve ikinci derece yakınlarında alkol kullanım bozuklukları ile ilişkili özelliklerin olup olmadığının saptanması amacıyla kullanılmıştır. Bu ölçekte alkol kullanım bozuklukları ile ilişkili özellikler alkol kullanılmasına bağlı olan adli, sosyal, sıhhi, mesleki, evlilik ile ilişkili sorunların olması veya alkol bağımlılığına yönelik tedavi almış olmak olarak belirlenmiştir (Ek 5).

### **3.1.6. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ-11) (*BIS-11; Barratt impulsiveness scale-11*)**

Barratt Dürtüsellik Ölçeği, Barratt tarafından 1959 yılında geliştirilmiştir. Çok sayıda revizyona uğrayan bu ölçeğin 11. versiyonu olan BDÖ-11 (*BIS-11*) 1995 yılında geliştirilmiştir (Patton ve ark. 1995). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise 2008 yılında Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Güleç ve ark. 2008). BDÖ-11 dürtüsellik değerlendirme için kullanılan, hastanın kendi kendine doldurduğu bir ölçektir. Üç alt ölçeğin oluşturduğu toplam 30 maddeden oluşmaktadır. Maddeler dördümlük likert tipi ölçek formatında değerlendirilmektedir (nadiren/hiçbir zaman=1; bazen=2; sıklıkla=3; hemen her zaman/her zaman=4). Ölçeğin, “*plan yapmama (PY)*”, “*motor dürtüsellik (MD)*”, “*dikkatte dürtüsellik (DD)*” şeklinde, güvenilirliği iyi olan ve birbiri ile örtüşmeyen 3 alt ölçeği bulunmaktadır. Yüksek BDÖ-11 puanları yüksek düzeyde dürtüsellik ifade etmektedir (Patton ve ark. 1995). Bu ölçek hem hasta, hem de sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alınan katılımcılara uygulanmıştır (Ek 6).

### **3.1.7. UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği (*UPPS Impulsive Behavior Scale*)**

Lynam ve Whiteside (2001) tarafından geliştirilmiştir (Whiteside ve Lynam 2001). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği ile ilgili Yargıç ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma 2011 yılında yayımlanmıştır. Testin Türkçe versiyonu bu çalışmada kullanıldığı şekliyle uygulanmıştır (Yargıç ve ark. 2011). Ölçek toplam

45 sorudan oluşmakta olup, ‘tasarlama eksikliği’ (*premeditation*), ‘sıkışıklık’ (*urgency*), ‘heyecan arayışı’ (*sensation seeking*) ve ‘sebatsızlık’ (*perseverance*) olarak adlandırılan dört alt ölçeği vardır (tasarlama eksikliği 11 soru, sıkışıklık 12 soru, heyecan arayışı 12 soru ve sebatsızlık 10 soru). Ölçeğin puanlaması dörtlü likert tipi yapılmaktadır (*bana çok uyuyor=1, bana uyuyor=2, bana uymuyor=3 ve bana hiç uymuyor=4*). Bu ölçek hem hasta ve hem de kontrol grubuna dürtüsellik değeri değerlendirilmesi için uygulanmıştır (**Ek 7**).

### **3.1.8. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği (*Adult ADD/ADHD DSM IV-Based Diagnostic Screening and Rating Scale*)**

1995 yılında Atilla Turgay tarafından geliştirilmiş ve Türkçe’ye çevirisi kendisi tarafından yapılmıştır (Turgay 1998). Ölçeğin geçerlilik, güvenilirlik çalışması 2006 yılında Günay ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Günay ve ark. 2006). Bu ölçek üç alt bölümden oluşmakta olup; 1.bölüm ‘Dikkat Eksikliği Bölümü (DE)’, 2.bölüm ‘Aşırı Hareketlilik / Dürtüsellik Bölümü (AH)’ ve 3.bölüm de ‘DEHB ile ilgili özellikler bölümü’ olarak isimlendirilmektedir. 1.bölüm (toplam 9 soru) DSM-IV’teki dikkat eksikliği belirtileri alınarak, 2.bölüm (toplam 9 soru) yine DSM-IV’teki aşırı hareketlilik belirtileri alınarak oluşturulmuştur. 3.bölümde ise klinik deneyim ve gözlemlere göre DEHB ile ilgili olduğu düşünülen özelliklerden oluşturulan toplam 30 soru bulunmaktadır (Günay ve ark. 2006).

Testte bulunan toplam 38 sorunun tamamı 0-3 puan arasında puanlanmaktadır (hemen hiç=0, biraz ya da bazen=1, sıklıkla=2 ve çok sık=3). Puanlamada; birinci bölümdeki toplam 9 sorudan en az altı tanesine 2 veya 3 cevabı verilmişse, bu kişide Dikkat Eksikliği (DE) vardır denilmekte; ikinci bölümde toplam 9 sorudan en az altısına 2 veya 3 cevabı verilmişse, bu kişide Aşırı Hareketlilik / Dürtüsellik (AH) vardır denilmektedir. Üçüncü bölümdeki sorulara verilen cevaplar toplanarak ‘DEB / DEHB ile ilişkili özellikler puanı’ bulunmaktadır. Ölçek uygulanan hastanın açıklama yapıldığında kendi kendine uygulayabileceği nitelikte bir ölçektir. Bu ölçek hem hasta ve hem de kontrol grubuna uygulanmıştır (**Ek 8**).

### 3.2. Genetik Analizler

Yöntem bölümünün başında anlatılan değerlendirme prosedürü tamamlandıktan sonra, hastalardan onam alınarak, EDTA'lı kan alma tüpüne 5-6 cc periferik kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar HÜTF Genetik Anabilim Dalı'nda -20 °C derecede saklanmıştır. Çalışma için alınacak örneklem tamamlandıktan sonra aşağıda anlatıldığı şekilde ve literatüre uygun olarak analiz edilmiştir.

#### **Nitrik Oksit Sentaz1 (NOS1) Ekson 1f-VNTR Gen Polimorfizmi Çalışma Yöntemi**

DNA EDTA'lı kan örneklerinden Qiagen DNA Blood Mini Kit kullanılarak izole edildikten sonra NOS1 Ekson 1f-VNTR bölgesi genotiplendirilmesi QF-PCR yöntemiyle yapılmıştır. Kullanılacak primer çifti florasan işaretli NOS1F: FAM-5'-CCCTGCGTGGCTACTACATT-3' ve PIG Kuyruğu (altı çizili bazlar) içeren NOS1R: 5'-GTTTCTTCTGGGCTCCAAAGCATACAT-3' olarak belirlenmiştir, PCR sonrasında fragman büyüklükleri ABI 3130 DNA dizi analizör cihazı ve GeneMapper programı kullanılarak tespit edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre allel büyüklükleri kısa ( $\leq 176$  bp) ve uzun ( $> 176$  bp) olmak üzere ayrılarak, hasta ve kontrol grubu örneklerine 3 farklı genotip (SS, SL, LL) verilmiştir (Hoogman ve ark. 2011).

### 3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı *ki-kare* testi veya Fisher'in *kesin test*'i ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği *Shapiro Wilks Testi* ile, varyansların homojenliği ise *Levene testi* ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki bağımsız grup arasında farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda *t testi* ile, sağlanmadığında ise *Mann Whitney U testi* ile araştırıldı. İki'den fazla bağımsız grubun sayısal değişkenler yönünden karşılaştırılması ise *Kruskal Wallis testi* ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişki *Spearman korelasyon katsayısı* ile verildi. Sayısal değişkenler bakımından hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılığın

incelenmesinde çok değişkenli varyans analizi (MANOVA) ile yaşı ve eğitime göre düzeltme yapıldı. Anlamlılık düzeyi için sınır  $P < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Özellikler

Alkol bağımlılığı (AB) grubu ve kontrol grubu yaş ve eğitim yılı açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında hem yaş hem de eğitim yılı açısından anlamlı fark gözlemlendi. Bağımlılık grubunun yaş ortalamasının kontrol grubunun yaş ortalamasından yüksek olduğu, kontrol grubunun eğitim yılı ortalamasının da bağımlılık grubunun eğitim yılı ortalamasından yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Bağımlılık ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	<b>Bağımlılık Grubu (s=143) Ort (SS)</b>	<b>Kontrol Grubu (s=116) Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	44,64 (9,57)	36,31 (7.92)	<b>0,000</b>
<b>Eğitim (yıl)</b>	10,04 (3.50)	11,49 (3.44)	<b>0,001</b>

*Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma;  
Yaş için  $t=7,507$ ; Eğitim (yıl) için  $t=3,300$*

### 4.2. Alkol Bağımlılığının Alt Tipleri ve Bu Alt Tiplerin Birbiri ile İlişkisi

Bu çalışmada AB alt tipleri olarak sorunlu alkol kullanımının başladığı yaşa ve aile hikâyesinin varlığına göre oluşturulan alt tipler ele alınmıştır. Sorunlu alkol kullanımının başladığı yaş sınırı 20 yaş (*20 yaş kuralı*) ve 25 yaş (*25 yaş kuralı*) alınarak *erken başlangıçlı* ve *geç başlangıçlı* alkol bağımlılığı grupları oluşturulmuştur. Sorunlu alkol kullanımının başladığı yaş ile aile hikâyesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Hem 20 yaş hem de 25 yaş kuralına göre oluşturulan erken başlangıçlı AB gruplarında geç başlangıçlı AB gruplarına göre ailede alkol kullanma hikâyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2.1). Aile hikâyesi varlığına göre de *aile hikâyesi olan* ve *aile hikâyesi olmayan* şeklinde iki alkol bağımlılığı grubu oluşturulmuştur. Aile hikâyesi olan / olmayan AB gruplarının yaş ortalamaları karşılaştırılmış, aile hikâyesi olan grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur (Tablo 4.2.2).



**Tablo 4.2.1.** 20 yaş / 25 yaş kuralına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı alkol bağımlılığı ile aile hikâyesi ilişkisi

		Aile hikâyesi		P
		Var s (%)	Yok s (%)	
20 yaş kuralına göre	Erken (s=25)	18 (72,0)	7 (28,0)	0,049
	Geç (s=109)	52 (47,7)	57 (52,3)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s=65)	44 (67,7)	21 (32,3)	0,001
	Geç (s=69)	26 (37,7)	43 (62,3)	

df=1

**Tablo 4.2.2.** Aile hikâyesi olan / olmayan alkol bağımlılığı gruplarında yaş ortalaması

		Yaş Ort (SS)	P
Aile hikâyesi	Var (s=73)	42.5 (9.94)	0,003
	Yok (s=66)	47.1 (8.35)	

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma;

### 4.3. NOS1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Alkol Bağımlılığı İlişkisi

Bu araştırmada AB grubu ve kontrol grubu NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. Öncelikle NOS1 ekzon 1f-VNTR geninin her iki aleli (S ve L aleli) eşbaskın kabul edilerek (SS, SL ve LL) analiz yapılmış, sonra sırayla S ve L aleli baskın aleli kabul edilerek (SS, SL+LL; LL, SS+SL) analizler tekrarlanmıştır.

Alkol Bağımlılığı (AB) grubu ve kontrol grubu eşbaskın modele göre karşılaştırıldığında NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. L aleli baskın genotip (SS ve SL+LL) ve S aleli baskın genotip (LL ve SS+SL) modellerine göre de AB grubu ve kontrol grubu arasında NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.3). Alkol bağımlılığı ve kontrol gruplarının Hardy-Weinberg dengesine uygun olduğu gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Bağımlılık ve kontrol gruplarında NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı

NOS1 ekzon 1f-VNTR	Bağımlılık Grubu (s=150)		Kontrol Grubu (s=129)		P
	s	%	s	%	
SS	32	21,3	22	17,1	0,419
SL	80	53,3	66	51,2	
LL	38	25,3	41	31,8	
SL+LL	118	78,7	107	82,9	0,453
SS+SL	112	74,7	88	68,2	0,233

*Eş baskın model için ki-kare=1,737, df= 2; L baskın model için Continuity Correction=0,563, df=1; S baskın model için ki-kare=1.421, df=1*

#### 4.4. Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ile NOS1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi İlişkisi

Bu çalışmada sorunlu alkol kullanımının başlangıç yaşı ve aile hikâyesi esas alınarak oluşturulan AB alt tipleri ile NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ilişkisi araştırılmıştır. Sorunlu alkol kullanımı başlangıç yaşı hem 20 yaş hem de 25 yaş kabul edilerek iki ayrı şekilde inceleme yapılmıştır. Her iki yaş için erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı gruplar oluşturulmuştur. Bu grupların NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile ilişkisi incelenmiştir. Aile hikâyesi esas alınarak aile hikâyesi olan ve aile hikâyesi olmayan olarak iki ayrı grup oluşturulmuştur. Bu grupların da NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile ilişkisi incelenmiştir. S ve L alel eşbaskın alel olarak kabul edilerek yapılan değerlendirmede hem 20 yaş, hem 25 yaş kuralına göre hem de aile hikâyesine göre yapılan gruplar arasında NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.4.1). S veya L alelin baskın alel olarak kabul edildiği modellerde yapılan değerlendirmede yine hem 20 yaş, hem 25 yaş kuralına göre hem de aile hikâyesine göre NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.4.2 ve Tablo 4.4.3).

**Tablo 4.4.1.** Alkol bağımlılığı alt tiplerinde NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı (eşbaskın modele göre)

		SS (s=32) s (%)	SL (s=80) s (%)	LL (s=38) s (%)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (s=25)	7 (28,0)	12 (48,0)	6 (24,0)	0,510
	Geç (s=107)	19 (17,8)	58 (54,2)	30 (28,0)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s=64)	12 (18,8)	33 (51,6)	19 (29,7)	0,830
	Geç (s=68)	14 (20,6)	37 (54,4)	17 (25,0)	
Aile hikâyesi	Var (s=72)	14 (19,4)	42 (58,3)	16 (22,2)	0,433
	Yok (s=64)	13 (20,3)	31 (48,4)	20 (31,3)	

20 yaş kuralı için Ki-kare=1,348; df=2; 25 yaş kuralı için Ki-kare= 0,373; df=2; Aile hikayesi için Ki-kare= 1,674; df=2 **Erken**; sorunlu alkol kullanımının belirtilen yaştan önce başladığını, **Geç**; sorunlu alkol kullanımının belirtilen yaştan sonra başladığını göstermektedir. **Aile hikâyesi**: hastanın birinci veya ikinci derece akrabalarında olan alkol kullanım bozukluğunu (var/yok) incelemektedir.

**Tablo 4.4.2.** Alkol bağımlılığı alt tiplerinde NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı (L alel baskın modele göre)

		SS (s=32) s (%)	SL +LL (s=118) s (%)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (n=25)	7 (28,0)	18 (72,0)	0,269
	Geç (n=107)	19 (17,8)	88 (82,2)	
25 yaş kuralına göre	Erken (n=64)	12 (18,8)	52 (81,3)	0,963
	Geç (n=68)	14 (20,6)	54 (79,4)	
Aile hikâyesi	Var (n=72)	14 (19,4)	58 (80,6)	1,000
	Yok (n=64)	13 (20,3)	51 (79,7)	

df=1

**Tablo 4.4.3.** Alkol bağımlılığı alt tiplerinde NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı (S alel baskın modele göre)

		LL (s=38) s (%)	SS+SL (s=112) s (%)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (n=25)	6 (24,0)	19 (76,0)	0,874
	Geç n=107)	30 (28,0)	77 (72,0)	
25 yaş kuralına göre	Erken (n=64)	19 (29,7)	45 (70,3)	0,683
	Geç (n=68)	17 (25,0)	51 (75,0)	
Aile hikâyesi	Var (n=72)	16 (22,2)	56 (77,8)	0,319
	Yok (n=64)	20 (31,3)	44 (68,8)	

df=1

#### 4.5. NOS1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Alkol Bağımlılığı Şiddeti İlişkisi

NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile AB şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu araştırmada AB şiddeti üç parametre ile ölçülmüştür. Birincisi, son altı ayda, bir günde alınan alkol miktarını ifade eden ‘ortalama alkol tüketimi miktarı’; ikincisi, hayatın herhangi bir döneminde, 24 saat içinde, alınan en yüksek alkol miktarını ifade eden ‘en yüksek alkol tüketimi miktarı’; üçüncüsü ise, yaşam boyu alkol bağımlılığı şiddetini ölçen ‘Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) puanı’dır. Bu üç parametre ile NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi arasındaki muhtemel ilişki incelenmiştir. Hem S ve L alelin eşbaskın kabul edildiği modele göre, hem de S ya da L alelin baskın kabul edildiği modellere göre yapılan değerlendirmelerde; NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ile ‘ortalama alkol tüketimi miktarı’, ‘en yüksek alkol tüketimi miktarı’ ve ‘MATT puanları’ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 4.5.1, Tablo 4.5.2, Tablo 4.5.3)

**Tablo 4.5.1.** Alkol bağımlılığı şiddeti ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (eşbaskın modele göre)

	SS (s=32)	SL (s=80)	LL (s=38)	P
<b>Ortalama Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	32,48 (16,28)	31,50 (16,26)	27,93 (11,27)	0,712
<b>En Yüksek Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	45,46 (15,83)	47,81 (22,93)	43,47 (14,28)	0,924
<b>MATT Ort (SS)</b>	21,34 (17,47)	18,93 (18,34)	17,49 (18,58)	0,428

**Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma. **Ortalama Alkol Tüketimi:** Son altı ay içinde günlük alınan ortalama alkol miktarı, standart unite cinsinden. **En yüksek Alkol Tüketimi:** Hayatının herhangi bir döneminde, 24 saat içinde, kişinin aldığı en yüksek alkol miktarı, standart unite cinsinden. **MATT:** Michigan Alkolizm Tarama Testi.  
df=2

**Tablo 4.5.2.** Alkol bağımlılığı şiddeti ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (L alel baskın modele göre)

	SS (s=32)	SL+LL (s=118)	P
<b>Ortalama Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	32,48 (16,28)	30,33 (14,86)	0,451
<b>En Yüksek Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	45,46 (15,83)	46,39 (20,54)	0,857
<b>MATT Ort (SS)</b>	21,34 (17,47)	18,41 (18,39)	0,210

**Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma. **Ortalama alkol Tüketimi:** Son altı ay içinde günlük alınan ortalama alkol miktarı, standart unite cinsinden. **En yüksek Alkol Tüketimi:** Hayatının herhangi bir döneminde, 24 saat içinde, kişinin aldığı en yüksek alkol miktarı, standart unite cinsinden. **MATT:** Michigan Alkolizm Tarama Testi.

Ortalama Alkol Ort. için Mann-Whitney U Z=1,254; En Yüksek Alkol Ort. için Mann-Whitney U Z=0,754; MATT Ort. için Mann-Whitney U Z=0,180.

**Tablo 4.5.3.** Alkol bağımlılığı şiddeti ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (S alel baskın modele göre)

	LL (s=38)	SS+ SL (s=112)	P
<b>Ortalama Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	27,93 (11,27)	31,76 (16,19)	0,590
<b>En Yüksek Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	43,47 (14,28)	47,22 (21,31)	0,695
<b>MATT Ort (SS)</b>	17,49 (18,58)	19,60 (18,09)	0,462

**Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma. **Ortalama alkol Tüketimi:** Son altı ay içinde günlük alınan ortalama alkol miktarı, standart unite cinsinden. **En yüksek Alkol Tüketimi:** Hayatının herhangi bir döneminde, 24 saat içinde, kişinin aldığı en yüksek alkol miktarı, standart unite cinsinden. **MATT:** Michigan Alkolizm Tarama Testi.

Ortalama Alkol Ort. için Mann-Whitney U Z=0,538; En Yüksek Alkol Ort. için Mann-Whitney U Z=0,392; MATT Ort. için Mann-Whitney U Z=0,735.

#### 4.6. Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ile Alkol Bağımlılığı Şiddeti İlişkisi

Alkol bağımlılığı (AB) alt tiplerinin AB şiddeti açısından farklarının anlaşılması için AB alt tipleri ile AB şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. 20 yaş sorunlu alkol kullanımı için sınır kabul edildiğinde (*20 yaş kuralı*); erken başlangıçlı grup ile geç başlangıçlı grup arasında 'ortalama alkol tüketimi miktarı' açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. 25 yaş sınır kabul edildiğinde (*25 yaş kuralı*) ise bu fark anlamlı bulunmuştur. Aile hikâyesi varlığına göre oluşturulan alt tipler bu açıdan değerlendirildiğinde ise gene aradaki farklılık anlamlı bulunmuştur. (Tablo 4.6.1).

**Tablo 4.6.1.** Alkol bağımlılığı alt tipleri ile alkol bağımlılığı şiddeti ilişkisi (ortalama alkol tüketimi miktarına göre)

		Ortalama Alkol Tüketimi Miktarı (ünite)	
		Ort (SS)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (s=24)	35,75 (18,82)	0,092
	Geç (s=108)	29.08 (13,30)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s=64)	33,71 (15,97)	0,004
	Geç (s=68)	27.07 (12,47)	
Aile hikâyesi	Var (s=72)	34,22 (15.90)	0,001
	Yok (s=65)	26,63 (13,15)	

*Ort:* Ortalama, *SS:* Standart Sapma. **Ortalama alkol Tüketimi:** Son altı ay içinde günlük alınan ortalama alkol miktarı, standart unite cinsinden. **20 yaş, 25 yaş:** Sorunlu alkol kullanımı için analizde uygulanan sınırı göstermektedir. **Erken;** sorunlu alkol kullanımının belirtilen yaştan önce başladığını, **Geç;** sorunlu alkol kullanımının belirtilen yaştan sonra başladığını göstermektedir. **Aile hikâyesi:** hastanın birinci veya ikinci derece akrabalarında olan alkol kullanım bozukluğunu (var/yok) incelemektedir.

20 yaş kuralı için Mann-Whitney U Z=1,686; 25 yaş kuralı için Mann-Whitney U Z=2,844; Aile hikayesi için Mann-Whitney U Z=3.241

Alkol Bağımlılığı (AB) alt tipleri hayatının herhangi bir döneminde ‘en yüksek alkol tüketimi miktarı’ açısından karşılaştırılmıştır. 20 yaş kuralına göre değerlendirme yapıldığında erken başlangıçlı grup ile geç başlangıçlı grup arasında ‘en yüksek alkol tüketimi miktarı’ açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. 25 yaş kuralına göre ise bu fark anlamlı bulunmuştur. Aile hikâyesi olan ve olmayan bağımlılık grupları bu açıdan karşılaştırıldığında fark gene anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.6.2).

**Tablo 4.6.2.** Alkol bağımlılığı alt tipleri ile alkol bağımlılığı şiddeti ilişkisi (en yüksek alkol tüketimi miktarına göre)

		En yüksek Alkol Tüketimi Miktarı (ünite)	
		Ort (SS)	P
<b>20 yaş kuralına göre</b>	<b>Erken (s=24)</b>	51,52 (18,60)	0,073
	<b>Geç (s=108)</b>	44,90 (19,57)	
<b>25 yaş kuralına göre</b>	<b>Erken (s=64)</b>	51,08 (19,75)	<b>0,002</b>
	<b>Geç (s=68)</b>	41,42 (18,19)	
<b>Aile hikâyesi</b>	<b>Var (s=71)</b>	52,36 (21,14)	<b>0,000</b>
	<b>Yok (s=65)</b>	39,59 (15,43)	

*Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. En Yüksek Alkol Tüketimi Miktarı: Hayatının herhangi bir döneminde, 24 saat içinde, kişinin aldığı en yüksek alkol miktarı, standart unite cinsinden. 20 yaş, 25 yaş: Sorunlu alkol kullanımı için analizde uygulanan sınırı göstermektedir. Erken; sorunlu alkol kullanımının belirtilen yaştan önce başladığını, Geç; sorunlu alkol kullanımının belirtilen yaştan sonra başladığını göstermektedir. Aile hikâyesi: hastanın birinci veya ikinci derece akrabalarında olan alkol kullanım bozukluğunu (var/yok) incelemektedir.*

*20 yaş kuralı için Mann-Whitney U Testi Z=1,796; 25 yaş kuralı için Mann-Whitney U Testi Z=3,068; Aile hikâyesi için Mann-Whitney U Testi Z=3,708*

Alkol bağımlılığı şiddeti ‘MATT puanı’ olarak kabul edildiğinde hem 20 yaş kuralına hem de 25 yaş kuralına göre erken başlangıçlı gruplar ile geç başlangıçlı gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak 25 yaş kuralına göre bu farkın anlamlılığa yakın olduğu ( $P=0,060$ ) görülmüştür. Aile hikâyesi olan ve olmayan gruplar arasında da MATT puanları açısından anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 4.6.3)

**Tablo 4.6.3.** Alkol bağımlılığı alt tipleri ile alkol bağımlılığı şiddeti ilişkisi (MATT puanına göre)

		Michigan Alkolizm Tarama Testi	
		Ort (SS)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (s= 22)	36.64 (16,14)	0,363
	Geç (s= 96)	33,31 (11.46)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s=55)	36,18 (13,59)	0,060
	Geç (s=63)	31,97 (11,11)	
Aile hikayesi	Var (s=61)	35,26 (12,05)	0,306
	Yok (s=61)	32,62 (12.45)	

*Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. MATT: Michigan Alkolizm Tarama Testi. 20 yaş, 25 yaş: Sorunlu alkol kullanımı için analizde uygulanan sınırı göstermektedir. Erken; sorunlu alkol kullanımının belirtilen yaştan önce başladığını, Geç; sorunlu alkol kullanımının belirtilen yaştan sonra başladığını göstermektedir. Aile hikâyesi: hastanın birinci veya ikinci derece akrabalarında olan alkol kullanım bozukluğunu (var/yok) incelemektedir.*

*20 yaş kuralı için Mann-Whitney U Z=0.909; 25 yaş kuralı için Mann-Whitney U Z=1,881; Aile hikâyesi için Mann-Whitney U Z=1,025.*

#### 4.7. Alkol Bağımlılığı ile Kişilik ve Mizaç Özellikleri Arasındaki İlişki

Alkol bağımlılığı grubu ve kontrol grubu MKE (Mizaç ve Karakter Envanteri) sonuçlarına göre mizaç ve karakter özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Bağımlılık ve kontrol grubu arasında eğitim ve yaş farkı olması nedeniyle sonuçlar istatistiksel olarak hem eğitim hem de yaş açısından kontrol edilmiştir (Tablo 4.7). AB grubunda yenilik arayışı, zarardan kaçınma ve kendini aşma puanları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek (her üç boyut için de  $P<0.05$ ); işbirliği yapma, kendini yönetme, ödül bağımlılığı ve sebat etme puanları ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşük (her üç boyut için de  $P<0.05$ ) bulunmuştur.

Yenilik arayışı (NS) boyutunun alt birimlerinden dürtüsellik - iyice düşünme boyutunu gösteren NS2, savurganlık-tutumluluk boyutunu gösteren NS3 ve düzensizlik boyutunu gösteren NS4 puanları AB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Zarardan kaçınma (HA) boyutunun tüm alt birimleri (beklenti endişesi ve karamsarlık - sınırsız iyimserlik boyutunu değerlendiren HA1, belirsizlik korkusunu gösteren HA2, utangaçlığı değerlendiren HA3 ve çabuk yorulmayı değerlendiren HA4) AB grubunda



anlamli olarak yu'ksek bulunmuştur. Kendini aşma (ST) boyutunun alt birimlerinden *kendini kaybetme - kendilik bilincinde yaşantı boyutunu değerlendiren ST1* ve *manevi kabul boyutunu gosteren ST2* puanları da AB grubunda anlamli derecede yu'ksek bulunmuştur. *Kişilerarası ozdeşimi değerlendiren ST2 puanı* ise AB grubunda yu'ksek ve anlamlilik sınırındadır ( $P=0,055$ )

İşbirliği yapma (C) boyutunun alt birimlerinden *sosyal kabul boyutunu değerlendiren C1*, *yardıms severlik boyutunu değerlendiren C3* ve *merhametlilik boyutunu değerlendiren C4* puanları kontrol grubunda anlamli olarak ve *erdemlilik boyutunu değerlendiren C5 puanı* ise anlamlilik sınırında ( $P=0,050$ ) daha yu'ksek bulunmuştur. Kendini yonetme (SD) boyutunun alt birimlerinden *sorumluluk alma boyutunu değerlendiren SD1*, *amaçlılık boyutunu değerlendiren SD2*, *beceriklilik boyutunu değerlendiren SD3* ve *uyumlu alışkanlıklar boyutunu değerlendiren SD5* puanları kontrol grubunda anlamli derecede yu'ksek bulunmuştur. Ödül bağımlılığı boyutunun alt birimlerinden olan *bağlanmayı değerlendiren RD3* ve *bağımlılık boyutunu değerlendiren RD4* puanları kontrol grubunda anlamli olarak yu'ksek bulunmuştur.

**Tablo 4.7.** Bağımlılık ve kontrol gruplarında mizaç ve karakter özellikleri

	<b>Bağımlılık Grubu (s=119) Ort (SS)</b>	<b>Kontrol Grubu (s=110) Ort (SS)</b>	<b>P*</b>
Keşfetmekten heyecan duyma (NS1)	5,42 (1,96)	5,85 (2,00)	0,328
Dürtüsellik (NS2)	4,74 (2,35)	3,65 (1,97)	<b>0,000</b>
Savurganlık (NS3)	6,21 (1,93)	4,40 (1,99)	<b>0,000</b>
Düzensizlik (NS4)	3,68 (1,90)	3,55 (1,66)	<b>0,022</b>
<b>Yenilik arayışı (NS)</b>	<b>20,05 (5,58)</b>	<b>17,44 (4,65)</b>	<b>0,000</b>
Beklenti endişesi (HA1)	6,58 (2,33)	5,58 (2,45)	<b>0,010</b>
Belirsizlik korkusu (HA2)	4,31 (1,75)	3,40 (1,69)	<b>0,001</b>
Utangaçlık (HA3)	3,83 (2,22)	3,08 (2,02)	<b>0,004</b>
Çabuk yorulma (HA4)	4,68 (2,11)	3,02 (1,94)	<b>0,000</b>
<b>Zarardan Kaçınma (HA)</b>	<b>19,40 (6,07)</b>	<b>15,08 (5,57)</b>	<b>0,000</b>
Sosyal kabul (C1)	5,07 (1,77)	5,99 (1,61)	<b>0,000</b>
Empati (C2)	3,50 (1,47)	4,04 (1,47)	0,137
Yardımseverlik (C3)	4,42 (1,35)	5,02 (1,36)	<b>0,002</b>
Merhametlilik (C4)	6,44 (2,39)	7,07 (2,05)	<b>0,021</b>
Erdemlilik (C5)	9,28 (3,34)	10,45 (3,41)	<b>0,050</b>
<b>İşbirliği Yapma (C)</b>	<b>28,71 (6,17)</b>	<b>32,57 (5,83)</b>	<b>0,000</b>
Kendinden geçme (ST1)	6,69 (2,51)	4,63 (2,08)	<b>0,000</b>
Kişilerarası özdeşim (ST2)	5,66 (2,09)	4,90 (1,83)	0,055
Manevi kabul (ST3)	6,94 (2,75)	6,45 (2,79)	<b>0,023</b>
<b>Kendini Aşma (ST)</b>	<b>19,29 (5,71)</b>	<b>15,98 (5,14)</b>	<b>0,000</b>
Duygusallık (RD1)	7,22 (1,55)	6,76 (1,84)	0,445
Bağlanma (RD3)	3,72 (1,55)	4,45 (1,64)	<b>0,001</b>
Bağımlılık (RD4)	2,13 (1,25)	2,71 (1,23)	<b>0,011</b>
<b>Ödül Bağımlılığı (RD)</b>	<b>13,07 (2,55)</b>	<b>13,93 (3,30)</b>	<b>0,015</b>
<b>Sebat Etme (P)</b>	<b>4,68 (1,85)</b>	<b>5,33 (1,78)</b>	<b>0,005</b>
Sorumluluk alma (SD1)	3,40 (1,92)	5,08 (1,84)	<b>0,000</b>
Amaçlılık (SD2)	4,55 (1,91)	5,77 (1,62)	<b>0,000</b>
Beceriklilik (SD3)	2,66 (1,37)	3,23 (1,22)	<b>0,009</b>
Kendini kabullenme (SD4)	5,49 (2,72)	5,92 (2,54)	0,233
Uyumlu alışkanlıklar (SD5)	6,34 (1,86)	8,06 (2,07)	<b>0,000</b>
<b>Kendini yönetme (SD)</b>	<b>22,44 (6,67)</b>	<b>28,06 (6,75)</b>	<b>0,000</b>

*Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma*

*\*P değerleri yaş ve eğitim farkına göre düzeltilmiş değerlerdir.*

#### 4.8. Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ile Kişilik ve Mizaç Özellikleri Arasındaki İlişki

Alkol bağımlılığı alt tipleri mizaç ve karakter özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. 20 yaş kuralına göre sadece yenilik arayışı (NS) boyutunun alt birimlerinden biri olan, *düzensizlik boyutunu gösteren NS4* erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 25 yaş kuralına göre zarardan kaçınma (HA) boyutunun alt birimlerinden olan *beklenti endişesi ve karamsarlık - sınırsız iyimserlik boyutunu değerlendiren HA1, belirsizlik korkusunu gösteren HA2* puanları geç başlangıçlı AB grubunda erken başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Aile hikâyesi olan ve olmayan gruplar mizaç ve karakter özellikleri açısından değerlendirildiğinde; yenilik arayışı (NS) boyutunun alt birimlerinden biri olan *düzensizlik boyutunu ölçen NS4* ve zarardan kaçınma (HA) boyutunun alt birimlerinden biri olan *utangaçlık boyutunu ölçen HA3* puanları aile hikâyesi olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sebatsızlık (P) boyutu puanının ise aile hikâyesi olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

#### 4.9. Kişilik Bozuklukları ve Alkol Bağımlılığı İlişkisi

Alkol bağımlılığı grubu ve kontrol grubu kişilik bozuklukları (KB) açısından karşılaştırılmıştır. Kişilik bozukluğu bağımlılık grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.9.1). Bağımlılık grubunda *sınırdaki, antisosyal, narsisistik ve pasif-agresif kişilik bozuklukları* görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 4.9.2)

**Tablo 4.9.1.** Bağımlı ve kontrol gruplarında kişilik bozukluğu oranları

Kişilik bozukluğu	Bağımlılık Grubu (s=128)		Kontrol Grubu (s=103)		P
	s	%	s	%	
<b>Var</b>	92	71,9	37	35,9	<b>0.000</b>
<b>Yok</b>	36	28,1	66	64,1	

*Ki-kare=29,918, df=1*

**Tablo 4.9.2.** Bağımlı ve kontrol gruplarında kişilik bozuklukları dağılımı

Kişilik bozukluğu	Bağımlılık Grubu (s=131)		Kontrol Grubu (s=102)		P
	Var s (%)	Yok s (%)	Var s (%)	Yok s (%)	
Sınırdaki	19 (14,5)	112 (85,5)	2 (2,0)	100 (98,0)	<b>0,002</b>
Antisosyal	22 (16,8)	109 (83,2)	2 (2,0)	100 (98,0)	<b>0,001</b>
Narsisistik	18 (13,7)	113 (86,3)	4 (3,9)	98 (96,1)	<b>0,020</b>
Histrionik	12 (9,2)	119 (90,8)	3 (2,9)	99 (97,1)	0,099
Paranoid	32 (24,4)	99 (75,6)	14 (13,7)	88 (86,3)	0,061
Obsesif kompulsif	27 (20,6)	104 (79,4)	15 (14,7)	87 (85,3)	0,321
Kaçıngan	16 (12,2)	115 (87,8)	9 (8,8)	93 (91,2)	0,538
Bağımlı	5 (3,8)	126 (96,2)	4 (3,9)	98 (96,1)	1,000
Pasif-Agresif	37 (28,2)	94 (71,8)	14 (13,7)	88 (86,3)	<b>0,012</b>
Kendine zarar verici	17 (13,0)	114 (87,0)	5 (4,9)	97 (95,1)	0,062

*df=1.*

Alkol bağımlılığı alt tipleri KB tanı sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. 20 yaş kuralına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı AB grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. 25 yaş kuralına göre erken başlangıçlı grupta kişilik bozukluklarının geç başlangıçlı gruba göre daha sık olma eğilimi gösterdiği gözlenmekle birlikte elde edilen değerler anlamlılık sınırını aşmamıştır ( $P=0,052$ ). Aile hikâyesi varlığına göre oluşturulan AB alt tipleri arasında KB tanı sıklığı açısından fark saptanmamıştır (Tablo 4.9.3). Alkol bağımlılığı alt tipleri KB dağılımı açısından da karşılaştırılmıştır. Erken başlangıçlı grup ile geç başlangıçlı grup karşılaştırıldığında 20 yaş kuralına göre *sınırdaki kişilik bozukluğu*, 25 yaş kuralına göre *antisosyal ve narsisistik kişilik bozukluğu* anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aile hikâyesi olan grupta ise *antisosyal ve narsisistik kişilik bozukluğu* olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.9.3.** Alkol bağımlılığı alt tipleri ile kişilik bozukluğu ilişkisi

		Kişilik Bozukluğu		P
		Var s (%)	Yok s (%)	
20 yaş kuralına göre	Erken (s=23 )	19 (82,6)	4 (17,4)	0,312
	Geç (s= 98)	68 (69,4)	30 (30,6)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s= 58)	47 (81,0)	11 (19,0)	0,052
	Geç (s= 63)	40 (63,5)	23 (36,5)	
Aile hikâyesi	Var (s=63)	49 (78,8)	14 (22,2)	0,289
	Yok (s=62)	42 (67,7)	20 (32,3)	

df=1.

#### 4.10. Alkol Bağımlılığı ve Kontrol Grubunda I. Eksen Tanı Sıklığı

Alkol bağımlılığı grubu ve kontrol grubu I. eksen tanıları bakımından SCID-I ile taranmıştır. Alkol bağımlılığı grubunda ek I. eksen tanılarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (Tablo 4.10.1). Bağımlılık alt tipleri eşlik eden I. eksen tanıları sıklığı bakımından karşılaştırılmıştır. Buna göre, hem 20 yaş hem de 25 yaş kuralına göre ayrılan erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı AB grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde aile hikâyesi varlığı ile I. eksen tanısı arasında ilişkisi tespit edilememiştir (Tablo 4.10.2).

**Tablo 4.10.1.** Bağımlı ve kontrol gruplarında eşlik eden I. eksen tanı sıklığı

	Bağımlılık Grubu (s=128)		Kontrol Grubu (s=103)		P
	s	%	s	%	
Ek I. eksen tanısı var	81	63,3	26	25,2	0,000
Ek I. eksen tanısı yok	47	36,7	77	74,8	

df=1

**Tablo 4.10.2.** Alkol bağımlılığı alt tiplerinin eşlik eden I. eksen tanıları sıklığı açısından karşılaştırılması

		Ek I. eksen tanısı var		P
		Var s (%)	Yok s (%)	
20 yaş kuralına göre	Erken (s=23 )	16 (69,6)	7 (30,4)	0,677
	Geç (s= 98)	61 (62,2)	37 (37,8)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s= 58)	37 (63,8)	21 (36,2)	1,000
	Geç (s= 63)	40 (63,5)	23 (36,5)	
Aile hikâyesi	Var (s=62 )	39 (62,9)	23 (37,1)	0,947
	Yok (s=63 )	41 (65,1)	22 (34,9)	

*df=1.*

#### 4.11. Alkol Bağımlılığı ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) arasındaki ilişki

Bu çalışmada alkol bağımlılığı (AB) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) arasındaki ilişki de değerlendirildi. Hem AB grubunda hem de kontrol grubunda Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ölçeği (Erişkin DEB/DEHB ölçeği) kullanılarak DEHB tanı kriterleri taranmıştır. Bağımlılık ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptandığı için istatistiksel açıdan yaş farkı kontrol edilmiştir. Alkol bağımlılığı grubu ve kontrol grubu bu ölçekle konulan ‘DEHB tanısı’ varlığına göre karşılaştırıldığında; AB grubu DEHB tanısı oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.11.1). Yine bu ölçekle hesaplanan ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’ AB grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (Tablo 4.11.2). Alkol bağımlılığı grubu ve kontrol grubundan DEHB tanısı olan katılımcılar çıkarıldıktan sonra her iki grup ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’ açısından tekrar karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda da ‘DEHB özellik puanı’ AB grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken, ‘DEHB toplam puanı’ açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4.11.1.** Bağımlı ve kontrol gruplarında DEHB tanı sıklığı

Alkol bağımlılığına eşlik eden DEHB tanısı	Bağımlılık Grubu (s=66)		Kontrol Grubu (s=50)		P
	s	%	s	%	
<b>DEHB var</b>	20	30,3	5	10	<b>0,016</b>
<b>DEHB yok</b>	46	69,7	45	90	

*df=1*

**Tablo 4.11.2.** Bağımlı ve kontrol gruplarının DEHB toplam ve özellik puanları açısından karşılaştırılması

	Bağımlılık Grubu (s=66) Ort (SS)	Kontrol Grubu (s=50) Ort (SS)	P*
<b>DEHB toplam puanı</b>	19,85 (10,45)	14,00 (8,33)	<b>0,002</b>
<b>DEHB özellik puanı</b>	39,20 (19,06)	21,20 (14,63)	<b>0,000</b>

*Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.*

*\*P değerleri yaş farkına göre düzeltilmiş değerlerdir.*

#### **4.12. Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Arasındaki İlişki**

Alkol bağımlılığı alt tipleri DEHB açısından karşılaştırılmıştır. Hem 20 yaş kuralına göre hem de 25 yaş kuralına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı AB grupları arasında ‘DEHB tanısı’ ve ‘DEHB toplam puanı’ açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. ‘DEHB özellik puanı’ ise hem 20 yaş kuralına hem de 25 yaş kuralına göre erken başlangıçlı AB grubunda geç başlangıçlı AB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aile hikâyesi varlığına göre oluşturulan alt tipler karşılaştırıldığında; aile hikâyesi olan AB grubunda ‘DEHB tanısı’, ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’ aile hikâyesi olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.12.1, Tablo 4.12.2, Tablo 4.12.3).

**Tablo 4.12.1.** Alkol bağımlılığı alt tiplerinin DEHB açısından karşılaştırılması  
(DEHB tanısı varlığına göre)

		DEHB tanısı		
		Vars (%)	Yoks (%)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (s=9)	4 (44,4)	5 (55,6)	0,441
	Geç (s=52)	15 (28,8)	37 (72,2)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s=26)	9 (34,6)	17 (65,4)	0,822
	Geç (s=35)	10 (28,6)	25 (71,4)	
Aile hikâyesi	Var (s=35)	15 (42,9)	20 (57,1)	0,037
	Yok (s=31)	5 (16,1)	26 (83,9)	

*DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.*  
*df=1.*

**Tablo 4.12.2.** Alkol bağımlılığı alt tiplerinin DEHB açısından karşılaştırılması  
(DEHB toplam puanına göre)

		DEHB toplam puanı	
		Ort (SS)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (s=9)	23,56 (10,96)	0,238
	Geç (s=52)	19,23 (10,37)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s=26)	21,12 (9,73)	0,328
	Geç (s=35)	18,94 (11,05)	
Aile hikâyesi	Var (s=35)	22,71 (10,95)	0,041
	Yok (s=31)	16,61 (8,97)	

*Ort: ortalama; SS: Standart sapma; DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.*  
*20 yaş kuralı için Mann-Whitney U Test Z=1,181; 25 yaş kuralı için Mann-Whitney U Test Z=0,979;*  
*Aile hikayesi için Mann-Whitney U Test Z=2,039.*



**Tablo 4.12.3.** Alkol bağımlılığı alt tiplerinin DEHB açısından karşılaştırılması (DEHB özellik puanına göre)

		DEHB özellik puanı	
		Ort (SS)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (s=9)	51,00 (18,73)	0,034
	Geç (s=51)	36,88 (18,26)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s=26)	45,19 (17,77)	0,025
	Geç (s=34)	34,26 (18,54)	
Aile hikâyesi	Var (s=34)	45,71 (17,97)	0,004
	Yok (s=31)	32,06 (17,88)	

*Ort:* ortalama; *SS:* Standart sapma; *DEHB:* Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.

20 yaş kuralı için Mann-Whitney U Test Z=2,123; 25 yaş kuralı için Mann-Whitney U Test Z=2,246;

Aile hikayesi için Mann-Whitney U Test Z=2,858

#### 4.13. Alkol Bağımlılığı Şiddeti ile Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Arasındaki İlişki

Alkol bağımlılığı şiddeti ile DEHB tanısı ve DEHB belirti şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Alkol bağımlılığı şiddeti araştırmanın diğer bölümlerinde olduğu gibi üç parametre ile değerlendirilmiştir. Birincisi, son altı ayda, bir günde alınan alkol miktarını ifade eden ‘ortalama alkol tüketimi miktarı’; ikincisi, hayatın herhangi bir döneminde, 24 saat içinde, alınan en yüksek alkol miktarını ifade eden ‘en yüksek alkol tüketimi miktarı’; üçüncüsü ise, yaşam boyu alkol bağımlılığı şiddetini ölçen ‘Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) puanı’dır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu da yine üç parametre ile değerlendirildi. Erişkin DEB/DEHB ölçeğine göre ‘DEHB tanısı’, yine bu ölçeğe göre hesaplanan ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı olan grupta DEHB tanısı olmayan gruba göre ‘ortalama alkol tüketimi miktarı’ ve bir günde alınan en yüksek alkol miktarını ifade eden ‘en yüksek alkol tüketimi miktarı’ anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. ‘MATT puanı’ ise DEHB tanısı arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 4.13.1)

**Tablo 4.13.1.** Alkol bağımlılığı şiddeti ile DEHB arasındaki ilişki (DEHB tanısı varlığına göre)

	DEHB tanısı		
	Var (s=20)	Yok (s=46)	<i>P</i>
<b>Ortalama Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	40,07 (19,93)	28,18 (13,22)	<b>0,027</b>
<b>En Yüksek Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	53,55 (19,06)	42,76 (16,34)	<b>0,024</b>
<b>MATT Ort (SS)</b>	39,55 (11,75)	34,11 (12,43)	0,214

*Ortalama Alkol Tüketimi Ort. için Mann-Whitney U Test Z=2,207; En Yüksek Alkol Tüketimi Ort. için Mann-Whitney U Test Z=2,256; MATT Ort. için Mann-Whitney U Test Z=1,243*

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) şiddetini belirten iki parametre ('DEHB toplam puanı' ve 'DEHB özellik puanı') ile alkol bağımlılığı şiddetini tanımlayan üç parametrenin ilişkisine bakılmıştır. Hem 'DEHB toplam puanı' hem de 'DEHB özellik puanı' ile alkol bağımlılığı şiddetini gösteren üç parametrenin tamamı (kullanılan 'ortalama alkol tüketimi miktarı', bir günde 'tütilen en yüksek alkol miktarı' ve 'MATT puanı') arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (Tablo 4.13.2, Tablo 4.13.3)

**Tablo 4.13.2.** Alkol bağımlılığı şiddeti ile DEHB arasındaki ilişki (DEHB toplam puanına göre)

	DEHB toplam puanı	
	<i>r</i> (korelasyon katsayısı)	<i>P</i>
<b>Ortalama Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	0,360	<b>0,003</b>
<b>En Yüksek Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	0,389	<b>0,001</b>
<b>MATT Ort (SS)</b>	0,292	<b>0,017</b>

**Tablo 4.13.3.** Alkol kullanım özellikleri ile DEHB şiddeti arasındaki ilişki (DEHB özellik puanına göre)

	DEHB özellik puanı	
	<i>r</i> (korelasyon katsayısı)	<i>P</i>
<b>Ortalama Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	0,478	<b>0,000</b>
<b>En Yüksek Alkol Tüketimi Ort (SS)</b>	0,471	<b>0,000</b>
<b>MATT Ort (SS)</b>	0,480	<b>0,000</b>

#### 4.14. NOS-1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Arasındaki İlişki

Nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) ekzon1f-VNTR gen polimorfizmi ile ‘DEHB tanısı’, ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’ arasındaki muhtemel ilişki incelenmiştir. NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile ‘DEHB tanısı’, ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’ arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. (Tablo 4.14.1, Tablo 4.14.2, Tablo 4.14.3, Tablo 4.14.4)

**Tablo 4.14.1.** DEHB ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi

	DEHB tanısı		
	Var (s=25) s (%)	Yok (s=88) s (%)	<i>P</i>
<b>SS (s=24)</b>	7 (28,0)	17 (19,3)	0,546
<b>SL (s=59)</b>	13 (52,0)	46 (52,3)	
<b>LL (s=30)</b>	5 (20,0)	25 (28,4)	
<b>SL+LL (s=89)</b>	18 (72,0)	71 (80,7)	0,510
<b>SS+SL (s=83)</b>	20 (80,0)	63 (71,6)	0,559

*Eş baskın model için df=2; S ve L baskın model için df=1*

**Tablo 4.14.2.** DEHB belirti şiddeti (DEHB toplam ve DEHB özellik puanına göre) ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (eşbaskın modele göre)

	<b>SS (s=24)</b> <b>Ort (SS)</b>	<b>SL (s=59)</b> <b>Ort (SS)</b>	<b>LL (s=30)</b> <b>Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>DEHB toplam puanı</b>	16,79 (11,94)	18,08 (8,87)	16,60 (10,87)	0,490
<b>DEHB özellik puanı</b>	35,25 (24,82)	30,00 (17,40)	31,43 (18,51)	0,846

*DEHB toplam puanı için Kruskal-Wallis Test ki kare=1,425, df=2; DEHB özellik puanı için Kruskal-Wallis Test ki kare=0,333, df=2.*

**Tablo 4.14.3.** DEHB belirti şiddeti (DEHB toplam ve DEHB özellik puanına göre) ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (L alel baskın modele göre)

	<b>SS (s=24)</b> <b>Ort (SS)</b>	<b>SL+LL (s=89)</b> <b>Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>DEHB toplam puanı</b>	16,79 (11,94)	17,58 (9,56)	0,520
<b>DEHB özellik puanı</b>	35,25 (24,82)	30,49 (17,70)	0,612

*DEHB toplam puanı için Mann-Whitney U Test Z=0,643; DEHB özellik puanı için Mann-Whitney U Test Z=0,507*

**Tablo 4.14.4.** DEHB belirti şiddeti (DEHB toplam ve DEHB özellik puanına göre) ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi (S alel baskın modele göre)

	<b>LL (s=30)</b> <b>Ort (SS)</b>	<b>SS+SL (s=83)</b> <b>Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>DEHB toplam puanı</b>	16,60 (10,87)	31,43 (18,51)	0,450
<b>DEHB özellik puanı</b>	17,71 (9,80)	31,54 (19,84)	0,919

*DEHB toplam puanı için Mann-Whitney U Test Z=0,755; DEHB özellik puanı için Mann-Whitney U Test Z=0,102*

#### 4.15. Alkol Bağımlılığı ile Dürtüsellik Arasındaki İlişki

Alkol bağımlılığı grubu ve kontrol grubu dürtüsellik açısından ‘Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ-11)’ ve ‘UPPS dürtüsel davranış ölçeği’ ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark olması nedeniyle sonuçlar istatistiksel olarak yaş açısından kontrol edilmiştir. Barratt dürtüsellik ölçeği -11 toplam puanı ve bu ölçeğin üç alt ölçeğinin (*dikkatte dürtüsellik, motor dürtüsellik ve plan yapmama*) puanları AB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.15.1). UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı da AB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. UPPS dürtüsel davranış ölçeğinin alt birimleri olan ‘*tasarlama eksikliği*’ ve ‘*sıkışıklık*’ AB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu ölçeğin diğer iki alt birimi olan ‘*heyecan arayışı*’ ve ‘*sebatsızlık*’ ile ilgili ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.15.2).

**Tablo 4.15.1.** Alkol bağımlılığı ile dürtüsellik ilişkisi (BDÖ-11 puanlarına göre)

	<b>Bağımlılık Grubu (s=67) Ort (SS)</b>	<b>Kontrol Grubu (s=50) Ort (SS)</b>	<b>P*</b>
<b>BDÖ-11 toplam puanı</b>	67,96 (11,76)	59,32 (10,83)	<b>0,000</b>
Dikkatte Dürtüsellik	16,61 (3,90)	14,82 (3,22)	<b>0,000</b>
Motor Dürtüsellik	22,39 (5,02)	19,70 (5,22)	<b>0,000</b>
Plan Yapmama	28,96 (5,10)	24,80 (4,26)	<b>0,002</b>

*Ort:Ortalama; SS:Standart Sapma.*

*\*P değerleri yaşa göre düzeltilmiş değerlerdir.*

**Tablo 4.15.2.** Alkol bağımlılığı ile dürtüsellik ilişkisi (UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği puanlarına göre)

	<b>Bağımlılık Grubu (s=66) Ort (SS)</b>	<b>Kontrol Grubu (s=50) Ort (SS)</b>	<b>P*</b>
<b>UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı</b>	107,12 (17,24)	96,74 (15,65)	<b>0,000</b>
Tasarlama Eksikliği	22,80 (6,51)	19,54 (4,67)	<b>0,001</b>
Sıkışıklık	34,67 (7,55)	27,54 (7,69)	<b>0,000</b>
Heyecan Arayışı	29,14 (6,89)	28,90 (6,14)	0,851
Sebatsızlık	20,52 (4,57)	20,76 (3,65)	0,821

*\*P değerleri yaşa göre düzeltilmiş değerlerdir.*

#### 4.16. Alkol Bağımlılığı Alt Tipleri ve Dürtüsellik Arasındaki İlişki

Alkol bağımlılığı alt tipleri dürtüsellik açısından karşılaştırılmıştır. 20 yaş kuralına göre erken başlangıçlı AB grubu ile geç başlangıçlı AB grubu arasında ‘BDÖ-11 toplam puanı’ açısından anlamlı fark saptanmazken , ‘UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı’ erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 25 yaş kuralına göre ise hem ‘BDÖ-11 toplam puanı’ hem de ‘UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı’ açısından erken ve geç başlangıçlı gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aile hikâyesinin varlığına göre oluşturulan alt tipler esas alınarak yapılan analizde ise aile hikâyesi olan grupta olmayan gruba göre hem ‘BDÖ-11 toplam puanı’ hem de ‘UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı’ ile değerlendirilen dürtüsellik düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. (Tablo 4.16.1, Tablo 4.16.2).

**Tablo 4.16.1.** Alkol bağımlılığı alt tipleri ile dürtüsellik ilişkisi (BDÖ-11 toplam puanına göre)

		BDÖ-11 toplam puanı	
		Ort (SS)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (s=8)	69,63 (16,48)	0,495
	Geç (s=54)	67,85 (10,94)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s=25)	70,84 (12,24)	0,145
	Geç (s=37)	66,22 (11,00)	
Aile hikâyesi	Var (s=34)	71,97 (11,42)	<b>0,010</b>
	Yok (s=33)	63,82 (10,76)	

*Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma.*

*20 yaş kuralı için Mann-Whitney U Test Z=0,683; 25 yaş kuralı için Mann-Whitney U Test Z=1,458; Aile hikâyesi için Mann-Whitney U Test Z=2,592.*

**Tablo 4.16.2.** Alkol bağımlılığı alt tipleri ile dürtüsellik ilişkisi (UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanına göre)

		UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği toplam puanı	
		Ort (SS)	P
20 yaş kuralına göre	Erken (s=9)	119,11 (19,89)	<b>0,041</b>
	Geç (s=52)	105,33 (14,90)	
25 yaş kuralına göre	Erken (s=27)	109,52 (17,68)	0,606
	Geç (s=34)	105,65 (15,17)	
Aile hikâyesi	Var (s=34)	111,88 (17,21)	<b>0,004</b>
	Yok (s=32)	102,06 (16,03)	

*Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma.*

*20 yaş kuralı için Mann-Whitney U Test Z=2,045; 25 yaş kuralı için Mann-Whitney U Test Z=0,516; Aile hikâyesi için Mann-Whitney U Test Z=2,889.*

#### 4.17. Alkol Bağımlılığı Şiddeti İle Dürtüsellik Arasındaki İlişki

Alkol bağımlılığı şiddeti ile dürtüsellik arasındaki ilişki incelenmiştir. AB şiddeti araştırmanın diğer bölümlerinde olduğu gibi üç parametre ile değerlendirilmiştir. Birincisi, son altı ayda, bir günde alınan alkol miktarını ifade eden ‘ortalama alkol tüketimi miktarı’; ikincisi, hayatın herhangi bir döneminde, 24 saat içinde alınan en yüksek alkol miktarını ifade eden ‘en yüksek alkol tüketimi miktarı’; üçüncüsü ise, yaşam boyu alkol bağımlılığı şiddetini ölçen ‘Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) puanı’dır. Bu üç parametre ile dürtüsellik düzeyi karşılaştırılmıştır. AB şiddetini gösteren üç parametrenin hepsi ile ‘BDÖ-11 toplam puanı ve tüm alt ölçek puanları’ ile ölçülen dürtüsellik düzeyi arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır. (Tablo 4.17.1) UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı ile ‘en yüksek alkol tüketimi miktarı’ arasında anlamlı ilişki saptanmış ancak ‘ortalama alkol tüketimi miktarı’ ve ‘MATT puanı’ arasında bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 4.17.2) ‘Ortalama alkol tüketimi miktarı’ ve ‘en yüksek alkol tüketimi miktarı’ ile bu ölçeğin alt ölçeklerinden hiçbirisi arasında anlamlı ilişki saptanmazken; ‘MATT puanı’ ile *tasarlama eksikliği* ( $P=0.013$ ,  $r=0.230$ ) ve *sıkışıklık* ( $P=0.000$ ,  $r=0.562$ ) alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

**Tablo 4.17.1.** Alkol bağımlılığı şiddeti ile dürtüsellik ilişkisi (BDÖ-11 toplam puanına göre)

	BDÖ-11 toplam puanı	
	<i>r</i> (korelasyon katsayısı)	<i>P</i>
Ortalama Alkol Tüketimi Ort (SS)	0,308	<b>0,011</b>
En yüksek Alkol Tüketimi Ort (SS)	0,331	<b>0,007</b>
MATT Ort (SS)	0,456	<b>0,000</b>

*Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma*

**Tablo 4.17.2.** Alkol bağımlılığı şiddeti ile dürtüsellik ilişkisi (UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanına göre)

	UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği toplam puanı	
	<i>r</i> (korelasyon katsayısı)	<i>P</i>
Ortalama Alkol Tüketimi Ort (SS)	0,199	0,108
En yüksek Alkol Tüketimi Ort (SS)	0,250	<b>0,044</b>
MATT Ort (SS)	0,200	0,108

*Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma*

#### 4.18. NOS1 Ekson 1f-VNTR Gen Polimorfizmi ile Dürtüsellik Arasındaki İlişki

Bu araştırmada NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki muhtemel ilişki de incelenmiştir. Nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ile dürtüsellik arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. (Tablo 4.18.1, Tablo 4.18.2, Tablo 4.18.3, Tablo 4.18.4, Tablo 4.18.5 ve Tablo 4.18.6)

**Tablo 4.18.1.** NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (BDÖ-11 puanlarına göre) (eşbaskın model)

	<b>SS (s=24) Ort (SS)</b>	<b>SL (s=59) Ort (SS)</b>	<b>LL (s=31) Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>BDÖ-11 toplam puanı</b>	65,92 (14,09)	64,20 (11,46)	64,19 (11,47)	0,929
Dikkatte Dürtüsellik	16,96 (4,42)	15,53 (3,50)	15,94 (3,27)	0,531
Motor Dürtüsellik	21,63 (5,70)	20,93 (4,70)	21,87 (6,03)	0,817
Plan Yapmama	27,33 (5,73)	27,75 (5,26)	26,39 (4,30)	0,534

*Ort: ortalama; SS: Standart Sapma  
df=2*

**Tablo 4.18.2.** NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (BDÖ-11 puanlarına göre) (L alel baskın model)

	<b>SS (s=24) Ort (SS)</b>	<b>SL+LL (s=90) Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>BDÖ-11 toplam puanı</b>	65,92 (14,09)	64,20 (11,39)	0,710
Dikkatte Dürtüsellik (DD)	16,96 (4,42)	15,67 (3,41)	0,289
Motor Dürtüsellik (MD)	21,63 (5,70)	21,26 (5,18)	0,933
Plan Yapmama (PY)	27,33 (5,73)	27,28 (4,97)	0,783

*Ort:Ortalama; SS:Standart Sapma*

*BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11; BDÖ-11 toplam puanı için Mann-Whitney U Test Z=0,372; Dikkatte Dürtüsellik için Mann-Whitney U Test Z=1,061; Motor Dürtüsellik için Mann-Whitney U Test Z=0,084;Plan Yapmama için Mann-Whitney U Test Z=0,275.*



**Tablo 4.18.3.** NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (BDÖ-11 puanlarına göre) (S alel baskın model)

	<b>LL (s=31) Ort (SS)</b>	<b>SS+SL (s=83) Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>BDÖ-11 toplam puanı</b>	64,19 (11,47)	64,70 (12,21)	0,838
Dikkatte Dürtüsellik (DD)	15,94 (3,27)	15,94 (3,82)	0,985
Motor Dürtüsellik (MD)	21,87 (6,03)	21,13 (4,98)	0,568
Plan Yapmama (PY)	26,39 (4,30)	27,63 (5,36)	0,264

*Ort:Ortalama; SS:Standat Sapma*

*BDÖ-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11; BDÖ-11 toplam puanı için Mann-Whitney U Test Z=0,204; Dikkatte Dürtüsellik için Mann-Whitney U Test Z=0,019; Motor Dürtüsellik için Mann-Whitney U Test Z=0,571; Plan Yapmama için Mann-Whitney U Test Z=1,117.*

**Tablo 4.18.4.** NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği puanlarına göre) (eşbaskın model)

	<b>SS (s=23) Ort (SS)</b>	<b>SL (s=59) Ort (SS)</b>	<b>LL (s=31) Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı</b>	101,39 (22,72)	104,90 (15,47)	100,13 (16,57)	0,411
Tasarlama Eksikliği	19,96 (5,89)	22,37 (5,98)	20,90 (6,04)	0,247
Sıkışıklık	30,91 (10,12)	32,27 (7,43)	31,03 (8,92)	0,820
Heyecan Arayışı	29,61 (9,17)	29,36 (5,91)	27,74 (5,53)	0,540
Sebatsızlık	20,91 (4,38)	20,90 (4,34)	20,45 (3,49)	0,807

*Ort:Ortalama; SS:Standat Sapma*

*df=2.*

**Tablo 4.18.5.** NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği puanlarına göre) (L alel baskın model)

	<b>SS (s=23) Ort (SS)</b>	<b>SL+LL (s=90) Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı</b>	101,39 (22,72)	103,26 (15,93)	0,915
Tasarlama Eksikliği	19,96 (5,89)	21,87 (6,01)	0,238
Sıkışıklık	30,91 (10,12)	31,84 (7,94)	0,687
Heyecan Arayışı	29,61 (9,17)	28,80 (5,80)	0,700
Sebatsızlık	20,91 (4,38)	20,74 (4,05)	0,952

*Ort:Ortalama; SS:Standat Sapma.*

*UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı için Mann-Whitney U Test Z=0,107; Tasarlama eksikliği için Mann-Whitney U Test Z=1,179; Sıkışıklık için Mann-Whitney U Test Z=0,403; Heyecan arayışı için Mann-Whitney U Test Z=0,386; Sebatsızlık için Mann-Whitney U Test Z=0,061.*

**Tablo 4.18.6.** NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişki (UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği puanlarına göre) (S alel baskın model)

	<b>LL (s=31) Ort (SS)</b>	<b>SS+ SLL (s=82) Ort (SS)</b>	<b>P</b>
<b>UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı</b>	100,13 (16,57)	103,91 (17,72)	0,447
Tasarlama Eksikliği	20,90 (6,04)	21,70 (6,02)	0,738
Sıkışıklık	31,03 (8,92)	31,89 (8,23)	0,267
Heyecan Arayışı	27,74 (5,53)	29,43 (6,92)	0,548
Sebatsızlık	20,45 (3,49)	20,90 (4,32)	0,219

*Ort:Ortalama; SS:Standat Sapma*

*UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı için Mann-Whitney U Test Z=1,230; Tasarlama eksikliği için Mann-Whitney U Test Z=0,761; Sıkışıklık için Mann-Whitney U Test Z=0,335; Heyecan arayışı için Mann-Whitney U Test Z=1,109; Sebatsızlık için Mann-Whitney U Test Z=0,600.*

## 5. TARTIŞMA

Bu araştırmada alkol bağımlılığı (AB) grubu ile sağlıklı kontrol grubu NOS1 ekzon 1f-VNTR genotipinin dağılımı, mizaç ve karakter özellikleri, kişilik bozuklukları (KB), psikiyatrik hastalık sıklığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanı sıklığı / belirti düzeyi ve dürtüsellik düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. Alkol bağımlılığı (AB) grubu alt tiplere ayrılarak NOS1 ekzon 1f-VNTR genotipinin dağılımı, alkol bağımlılığı şiddeti, mizaç karakter özellikleri, KB sıklığı, ek psikiyatrik tanı sıklığı, DEHB tanı sıklığı / belirti düzeyi ve dürtüsellik düzeyi açısından alt tipler arasındaki farklılıklar araştırılmıştır. Ayrıca NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımının DEHB ve dürtüsellik ile ilişkisi de incelenmiştir.

Alkol bağımlılığı grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ile DEHB belirtileri, dürtüsellik düzeyi ve alkol kullanım şiddeti arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Alkol bağımlılığı grubu sorunlu alkol kullanımının başlama yaşı ve aile hikâyesine göre alt tiplere ayrılmıştır. Hem 20 yaş (*20 yaş kuralı*) hem de 25 yaş (*25 yaş kuralı*) sorunlu alkol kullanımının başlama yaşı olarak kabul edilmiş ve tüm değerlendirmeler her iki yaş için de yapılmıştır. Hem 20 yaş kuralına göre hem de 25 yaş kuralına göre oluşan erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı AB grupları arasında NOS1 ekzon 1f-VNTR genotipinin dağılımı açısından fark saptanmamıştır. Aile hikâyesi varlığına göre yapılan alt gruplandırmalarda aile hikâyesi olan ve olmayan gruplar arasında da NOS1 ekzon 1f-VNTR genotipinin dağılımı açısından fark saptanmamıştır.

Alkol bağımlılığı grubunda AB şiddetini belirlemek için son altı ayda, bir günde tüketilen ‘ortalama alkol miktarı’ (ünite cinsinden), hayatın herhangi bir döneminde, 24 saat içinde alınan ‘en yüksek alkol miktarı’ (ünite cinsinden) ve yaşam boyu alkol bağımlılığı şiddetini saptamaya yönelik ise ‘MATT puanı’ sorgulanmıştır. Alkol bağımlılığı şiddetini gösterdiği kabul edilen bu üç parametre ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ilişkisi incelenmiş, ancak anlamlı fark saptanmamıştır.

Mizaç ve Karakter Envanteri’nde AB grubunda *yenilik arayışı*, *zarardan kaçınma*, *kendini aşma* puanları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek; *kendini yönetme*, *işbirliği yapma*, *ödül bağımlılığı* ve *sebat etme* puanları ise kontrol

grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Alkol bağımlılık grubunda *sınırd*, *antisosyal*, *narsisistik* ve *pasif-agresif kişilik bozukluğu* oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Başlangıç yaşı ve aile hikâyesi varlığına göre AB alt tipleri oluşturulduğunda; *erken başlangıç* ve *aile hikâyesi* varlığının alkol bağımlılığının şiddeti, dürtüsellik düzeyi ve DEHB belirtileri ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır.

### **NOS1 Ekson 1f-VNTR Polimorfizmi ile Alkol Bağımlılığı, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Dürtüsellik İlişkisi**

Bu çalışmada nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ile AB, DEHB belirtileri, dürtüsellik düzeyi ve alkol kullanım şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma AB ile NOS1 ekzon 1f-VNTR arasındaki muhtemel ilişkiyi AB grubu ve kontrol grubu karşılaştırarak inceleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizminin dürtüsellikle ilişkisinin tekrar değerlendirilmesi yanında; belirtilen genin AB ve DEHB ile dürtüsellik üzerinden ya da dürtüsellik dışında bir ilişkisinin olup olmadığı da araştırılmıştır. NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile ilgili yapılan tüm değerlendirmelerde S ve L alelin eşbaskın kabul edildiği ve S veya L alelin baskın alel kabul edildiği her üç model göz önünde bulundurulmuştur.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi arasındaki muhtemel ilişki de incelenmiştir. AB grubu ve kontrol grubunda ‘Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği’ (Erişkin DEB/DEHB Ölçeği) uygulanmıştır. Bu ölçeğe göre DEHB tanısı için belirlenen kesme noktasını aşan kişilerde DEHB var kabul edilmiştir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirti düzeyi yine bu ölçekte hesaplanan ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’ olarak kabul edilmiştir. Bu üç parametre ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı karşılaştırılmış ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Alkol bağımlılığı grubu ve kontrol grubuna dürtüsellik düzeyinin belirlenmesi amacıyla ‘Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11’ (BDÖ-11) ve ‘UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği’ uygulanmıştır. Her iki ölçeğe göre de belirlenen dürtüsellik düzeyi ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Nitrik oksit (NO) sistemi ve bağımlılık arasındaki ilişki uzun süredir incelenmektedir. Alkol bağımlılığında NO sistemi özellikle son dönemde önemli bir

hedef olarak görülmektedir (Uzbay ve Oglesby 2001). Nitrik oksit sistemi ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında NOS inhibitörlerinin alkole hızlı tolerans gelişmesini önlediği (Khanna ve ark. 1993), alkol etkisini (Adams ve ark. 1994), alkol kesilme belirtilerini (Adams ve ark. 1995), alkol tercihini ve kullanımını azalttığı (Lallemant ve De Vitte 1997, Rezvani ve ark. 1995); NO prekürsör ve donörlerinin ise tersi etki yaptığı tekrar eden çalışmalarla gösterilmiştir (Uzbay ve Oglesby 2001). Tüm bu çalışmalar NO sistemi ile alkol bağımlılığı arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Nitrik oksit sisteminin alkol bağımlılığı ile ilişkisi kullanılan alkolden bağımsız olarak oluşan moleküler bir etki ile mi; yoksa alkolün NO sisteminde oluşturduğu etkilere bağlı olarak mı oluştuğu halen tartışılan bir konudur (Uzbay ve Oglesby 2001).

Nitrik oksit sisteminin DEHB ile de ilişkili olduğunu gösteren prelinik araştırma bulguları da mevcuttur. Aspide ve arkadaşları (1998) ve Grammatikopoulos ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları hayvan çalışmalarında NO'nin dikkati ve aktivite düzeyini etkilediği gösterilmiştir. (Aspide ve ark. 1998, Grammatikopoulos ve ark. 2002). Aspide ve arkadaşlarının (2000) yaptığı başka bir çalışmada NOS1 inhibitörlerinin farelerde dikkati arttırdığı, hiperaktiviteyi azalttığı tespit edilmiştir (Aspide ve ark. 2000). Ceylan ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada ise DEHB olan grupta NO seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada aile hikâyesinde DEHB'li bireylerin çok olduğu hasta grubunda, az olan gruba göre NO seviyesi anlamlılığa yakın düzeyde daha yüksek olarak bulunmuştur (Ceylan ve ark. 2010).

Son dönemde NO sisteminin genetik yapısı ile ilgili olarak bildirilen yeni araştırma bulguları NO sisteminin hem alkol bağımlılığı hem de DEHB ile ilişkisinin anlaşılması yönünde değerli bazı bilgiler sunmaktadır. Özellikle NOS1 (nitrik oksit sentaz 1) geni ekzon 1f-VNTR (Variable Number Tandem Repeat ) polimorfizmi ile ilgili anlamlı sonuçlar yayınlanmıştır (Reif ve ark. 2009). Nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) ekzon 1f-VNTR polimorfizmi S aleli dürtüsellik, hiperaktivite ve agresyon ile ilişkilendirilmiştir (Reif ve ark. 2009). S alelinin genin transkripsiyonunu azaltarak dürtüsellik ile ilişkili durumlara ya da diğer psikopatolojilere neden olduğu ya da katkıda bulunduğu düşünülmekte ve S aleli bir 'risk aleli' olarak kabul edilmektedir (Reif ve ark. 2009). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu'nun dürtüsellik ile ilişkili bir durum olması ve NOS1 geninin dürtüsellikle ilişkilendirilmesi dolaylı olarak bu

genin DEHB ile ilişkili olacağını düşündürmektedir (Reif ve ark. 2009, Reif 2010). Nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile dürtüsellik ilişkisini inceleyen bu çalışmalar S alelinin NOS geninin transkripsiyonunu engelleyerek dürtüsellğe neden olduğunu düşündürmekle birlikte, NO sisteminin DEHB ile ilişkisini inceleyen prelinik çalışmalar NO sisteminin daha aktif çalışmasının DEHB ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Aspide ve ark. 2000, Ceylan ve ark. 2010). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde NOS1 geninin DEHB etiyolojisine dürtüsellik üzerinden olan muhtemel etkilerinin yanında, dürtüsellik dışında direkt etkilerinin de olabileceği düşüncesi ortaya çıkmaktadır. Hoogman ve arkadaşları (2011) tarafından, 87 DEHB hastası ve 47 kontrolden oluşan 136 katılımcının olduğu bir çalışmada NOS1 ekzon 1f-VNTR geninin üç farklı genotipi (SS, SL ve LL) incelenmiştir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubu ile kontrol grubu arasında NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından fark saptanmamıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunda SS genotip taşıyıcılarında dürtüsellğin anlamlı olarak artmış olduğu görülmüş, aynı etki kontrol grubunda da görülmekle birlikte anlamlılık sınırını aşmamıştır. Aynı çalışmada NOS1 geninin dürtüsellikle ilişkili olduğu doğrulanmış ancak bu gen ile DEHB arasında dürtüsellik dışında bir ilişkinin olup olmadığı tespit edilememiştir (Hoogman ve ark. 2011).

Nitrik oksit sisteminin AB ile ilişkine dair daha önce gerçekleştirilmiş olan prelinik araştırmaların bulguları ve NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi ile dürtüsellik arasındaki ilişkiye dair bazı kanıtların bulunması bu genin AB etiyolojisinde de rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür. Alkol bağımlılığının bu genin daha önce dürtüsellikle ilişkili olduğu gösterilmiş olan S aleli ile bağlantısının olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak AB ile ilgili yapılan prelinik çalışmalarda da DEHB'dekine benzer şekilde NO sisteminin aktif çalışmasının engellenmesinin alkol bağımlılığı ihtimalini azalttığı (Adams ve ark. 1994, Khanna ve ark. 1993, Adams ve ark. 1995, Lallemand ve De Vitte 1997, Rezvani ve ark. 1995); aktif çalışmasının sağlanmasının ise bağımlılık ihtimalini artırdığı (Uzbyay ve Oglesby 2001) gösterilmiştir. Tüm bu sonuçların birlikte değerlendirildiğinde NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizminin AB etiyolojisinde dürtüsellik dışında diğer bazı bakımlardan da rol oynuyor olabileceği düşüncesi oluşmaktadır. Alkol kullanımı ile NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışma Laas ve

arkadaşlarının (2011) 593 sağlıklı katılımcı üzerinde yapmış oldukları poster çalışmasıdır (Laas ve ark. 2011). Bu çalışmada L alel taşıyıcılarında homozigot S alel (SS) taşıyıcılarına göre ilk alkol alma yaşının daha erken olduğu, daha fazla alkol tükettikleri ve alkolün etkilerini daha fazla bildirdikleri tespit edilmiştir. Tartışma bölümünde alkol bağımlılığının dürtüsellikle ilişkili olduğunun bilindiği (Reif ve ark. 2009), NOS1 ekzon 1f-VNTR geni S alelinin dürtüsellikle ilişkili olduğunun daha önceki çalışmalarla gösterildiği (Reif ve ark. 2009, Hoogman ve ark. 2011), ancak bu araştırmanın L alelin alkol tüketimi ile ilişkili S alelin ise alkol tüketiminden koruyucu olduğunu gösterdiği belirtilmektedir. Yazarlar bu bulguların NOS1 geninin inhibe edilmesinin alkol kullanımını azalttığı yönde sonuç veren hayvan çalışmaları (Itzhak ve ark. 2009) ile uyumlu olduğunu vurgulanmaktadır. Bu çalışmada NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile dürtüsellik ilişkisine ayrıca bakılmamıştır (Laas ve ark. 2011).

Bizim araştırmamızda NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile AB, DEHB ve dürtüsellik arasındaki ilişkinin anlaşılması hedeflenmiştir. Bu genin AB ve DEHB ile olan muhtemel ilişkisinin dürtüsellik üzerinden ya da dürtüsellik dışında başka biçimlerde olup olmadığının da saptanacağı düşünülmüştür. Bu bulguların AB ve DEHB genetiği ile ve bu iki klinik durumun arasında muhtemel ortak genetik süreçlerin anlaşılmasına dair anlamlı sonuçla ortaya koyabileceği düşünülmüştür. Bu genetik sonuçların hem AB ve hem de DEHB'nun NO sistemi ile ilişkisine dair yapılmakta olan prelinik çalışmalara da katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Ancak NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile AB ya da alt tipleri ile ilişkisi saptanmamıştır. Yine Hoogman ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında olduğu gibi NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ve DEHB arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmadakine benzer şekilde DEHB olan grupta dürtüsellik puanları yüksek bulunmuş ancak belirtilen çalışmanın tersine NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile dürtüsellik arasında da bir ilişki tespit edilmemiştir. Laas ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında belirtilen NOS1 ekzon 1f-VNTR L aleli ile alkol tüketimi arasındaki ilişki de bu çalışmada saptanmamıştır.

Araştırma sonuçlarına göre NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizminin incelenen klinik durumlar ile ilişkisinin olmadığı söylenebilir. Bu araştırmada istatistiksel güç oranı % 22,2 olarak hesaplanmıştır. Daha büyük örneklemin çalışmanın gücünü artıracak

bir gerçektir, ancak bu çalışmanın örneklem büyüklüğünün bahsedilen ilişkileri değerlendirmek açısından yeterli olduğu söylenebilir.

### **Alkol Bağımlılığında Mizaç ve Karakter Özellikleri**

Alkol bağımlılığı grubu ve kontrol grubu Mizaç Karakter Envanteri (MKE) kullanılarak mizaç ve karakter özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. AB grubunda *yenilik arayışı, zarardan kaçınma ve kendini aşma* puanları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek *işbirliği yapma, sebat etme, ödül bağımlılığı ve kendini yönetme* puanları ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Yenilik arayışı (NS) boyutunun alt birimlerinden *dürtüsellik – düşünerek hareket etme* boyutunu gösteren NS2, *savurganlık - tutumluluk* boyutunu gösteren NS3 ve *düzensizlik* boyutunu gösteren NS4 puanları AB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yenilik arayışı puanlarının yüksek olması alkol bağımlılarının duyguları hızla değişen, heyecanlı, coşkulu, yeni keşiflerden zevk alan, kolay sıkılan, dürtüsel ve düzensiz kişiler olduğunu gösterir. NS2 puanının yüksek olması bu kişilerin kolay uyarılan, yeterli olmayan bilgi ile hızlı kararlar alan, olayları dramatize eden, kolay etkilenen, anlık dürtülerine kapılan, dikkati kolay dağılan kişiler olduğunu; NS3 puanının yüksek olması para, enerji ve duyguları açısından bonkör, gösteriş kısmına önem veren ve para biriktirmek yerine harcamayı seven kişiler olduklarını göstermektedir. NS4 puanlarının yüksek olması ise bu kişilerin düzensiz olduklarını, kolay sinirlenen ve öfkelerini kolay gösteren bir yapıya sahip olduklarını, katı kuralları olmayan etkinlikleri tercih ettiklerini ve engellendikleri durumlardan kaçındıklarını göstermektedir. Yüksek yenilik arayışı puanlarının B kümesi kişilik bozuklukları (antisosyal, borderline, narsisistik, histrionik) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yenilik arayışı ile ilgili puanların zamanla değişmedikleri gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek düzeyde yenilik arayışı muhtemelen alkol kullanım bozuklukları gelişmeden önce var olan ve alkol kullanım bozukluğuna yatkınlık sağlayan bir özelliktir (Basiaux ve ark. 2001).

Zarardan kaçınma (HA) boyutunun tüm alt birimleri (*beklenti kaygısı ve kötümserlik - sınırsız iyimserlik* boyutunu değerlendiren HA1, *belirsizlik korkusunu gösteren* HA2, *yabancılarla birlikteyken utanma* boyutunu değerlendiren HA3 ve *çabuk yorulma-dinçlik* boyutunu değerlendiren HA4) ile ilgili puanlar AB grubunda



anlamli olarak yuiksek bulunmuştur. Zarardan kaçınma boyutunun yuiksek olması alkol bağımlılarının kaygılı, gergin, korkulu, çekingen, karamsar, utangaç, onay ve cesaretlendirme beklentisi içinde olan, eleştiriye hassas kişiler olduklarını gösterir. Bu boyutun yuiksek olduğu kişiler tehlikeler karşısında hazırlıklı olmak isterler. Ancak bu özellik tehlikenin olmadığı durumlarda da tehlike beklentisi içinde olmalarına, belirsizlikten korkmalarına ve başkalarını endişelendirmeyecek durumlarda bile kötümser düşüncelerinin olmasına ve gereksiz kaygı yaşamalarına neden olur. Ayrıca zarardan kaçınma puanının yuiksek olmasının ceza ve düş kırıklığı tehlikesine karşı davranışların ketlenmesine neden olabildiği düşünülmektedir. Alkolün bu olumsuz duygularda rahatlamaya neden olması, kişinin alkol kullanımını arttırmasına ve bağımlılık geliştirmesine yol açtığı düşünülmektedir (Akvardar ve ark. 2005).

Kendini Aşma (ST) boyutunun *kendini unutmama - kendinin farkında olma (kendilik bilincinde yaşama) boyutunu değerlendiren ST1 ve manevi kabullenme – akılcı maddecilik boyutunu değerlendiren ST3* alt ölçeği AB grubunda anlamli derecede yuiksek bulunmuştur. ST1 puanının yuiksek olması AB olan kişilerin yoğunlaştıklarında kendilik sınırlarını aşabildiklerini, bazen nerede olduklarını unutup, zamanın nasıl geçtiğini anlamakta güçlük çektiklerini göstermektedir. ST3 puanının yuiksek olması ise mucizelere, telepati ve altıncı his gibi yaşantıların gerçekliğine inanç beslediklerini göstermektedir. Ayrıca bu kişilerin büyüsel düşünce ve manevi yaşantılar tanımladıkları bilinmektedir.

Alkol bağımlılığı grubunda yenilik arayışı ve zarardan kaçınma puanlarının yuiksek olması bu konu ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur (Sayın ve ark. 2004, Akvardar ve ark. 2005). Ayhan Y (2010) çalışmasında alkol bağımlılarında kontrollere göre yenilik arayışı ve zarardan kaçınma puanları yuiksek, işbirliği yapma ve kendini yönetme puanları düşük bulunmuştur (Ayhan 2010). Kendini aşma puanlarının alkol bağımlılarında yuiksek olması bu konuda yapılmış çalışmalarda genellikle ortaya çıkan bir sonuç değildir (Akvardar ve ark. 2005, Ayhan 2010). Kendini aşma boyutu alkol bağımlılığında belirgin olan ve bağımlılık sendromunu etkileyen mizaç ve karakter özellikleri arasında genellikle gösterilmemektedir. Bu boyut Cloninger'in psikobiyolojik modelinin karakter bileşenlerinden birisidir. Karakter bileşenlerinin mizaç bileşenlerinden farklı olarak daha çok kültürel olarak

kalıtıldıklarına inanılır. İnsanın yaşı ilerledikçe karakter bileşenlerinin getirdikleriyle olgunlaştığı düşünülmektedir (Köse ve ark. 2004).

Kontrol grubunda işbirliği yapma (C) boyutunun alt birimlerinden *sosyal hoşgörü - sosyal hoşgörüsüzlük boyutunu değerlendiren C1*, *yardıms severlik - yardıms sever olmama boyutunu değerlendiren C3* ve *merhametlilik boyutunu değerlendiren C4* alt ölçeği puanları anlamlı olarak ve *erdemlilik boyutunu değerlendiren C5* puanı ise anlamlılık sınırında ( $P=0,050$ ) daha yüksek bulunmuştur. İşbirliği yapma alt ölçek puanlarının AB grubunda düşük çıkması alkol bağımlılarının tahammülsüz, eleştirel, intikamcı ve fırsatçı kişiler olduklarını; başka insanların haklarını, düşüncelerini ve duygularını daha az dikkate aldıklarını göstermektedir (Köse ve ark. 2004). İşbirliği yapma alt ölçeği ile ilgili puanların düşük olmasının alkol kullanım sorunları olan kişilerin yaşamakta oldukları iletişim ve ilişki sorunlarını gösterdiği düşünülmektedir (Sayın ve ark. 2004). Bizim çalışmamızda da AB grubunun işsizlik, hiç evlenmeme ya da boşanma oranlarının daha yüksek olması (sunulmamış veriler) gibi sosyal sorunlar iş birliği yapma puanlarının düşük olması ile uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Kendini yönetme (SD) boyutunun alt birimlerinden *sorumluluk alma - suçlama boyutunu değerlendiren SD1*, *amaçlılık - hedefsizlik boyutunu değerlendiren SD2*, *beceriklilik - atıllık boyutunu değerlendiren SD3* ve *olumlu - olumsuz alışkanlıklar boyutunu değerlendiren SD5* kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kendini yönetme puanlarının düşük olması alkol bağımlılarının kontrol grubuna göre daha az olgun, daha çok kırılğan, suçlayıcı, sorumsuz ve daha az güvenilir olduklarını; içsel organize edici bir sisteme yeterince sahip olmadıklarını; anlamlı hedefler tanımlamak ve bunları sürdürmekte güçlük çektiklerini; anlık, birbirleriyle çelişen, kendini gerçekleştirmeye hizmet etmeyen dürtülerin hâkimiyeti altında kaldıklarını göstermektedir (Köse ve ark. 2004). Bu boyutun alkol bağımlılığının tedavisinde ve özellikle nükslerle baş etme açısından önemli olduğu düşünülmektedir (Sayın ve ark. 2004). Bu boyut aynı zamanda kişilik bozuklukları ile ilişkili boyuttur. Bu boyuttan düşük puan alan kişilerin yeterince olgunlaşmamış oldukları ve daha fazla kişilik bozukluğu tanısı aldıkları bilinmektedir (Köse ve ark. 2004). Bu araştırmada da AB grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında kişilik bozukluklarına sahip olma oranları yüksek bulunmuştur.

Ödül bağımlılığı boyutunun alt birimlerinden olan *bağlanmayı değerlendiren RD3* ve *bağımlılık boyutunu değerlendiren RD4* puanları kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ödül bağımlılığı puanlarının düşük olması alkol bağımlılarının pratik, soğuk, sosyal olarak duyarsız, tek başına olmaktan memnun ve mesafeli kişiler olduklarını göstermektedir. Bu kişilerin sosyal duyarlılıklarındaki zayıflığın yararlı sosyal yakınlaşmalar kurmalarını engellediği düşünülmektedir (Köse ve ark. 2004).

Sebat etme (P) boyutu puanı yine kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksektir. Bu boyuttan düşük puan almaları alkol bağımlılarının üşengeç kişiler olduklarını, yapılması gereken işlere nadiren gönüllü olarak katıldıklarını göstermektedir. Sebat etme puanı düşük kişiler ödül alacaklarını bilseler bile çalışmalarını arttırmazlar, koşullar çok sık değişiyorsa duruma uyum sağlayabilirler fakat 'ödül' uzun dönemde ve aralıklı olarak veriliyorsa uyum sağlayamazlar (Köse ve ark., 2004). Engellenmeye dayanmanın düşük olması, zayıf bir ego gücünü gösterir. Alkol bağımlılarında ego zayıflığı ve kendilik değerini sürdürmekte zorlanma gibi özellikler psikanalistler tarafından sıkça bildirilmiştir (Levin ve ark. 1995). Düşük sebat etme düzeyi bu yönüyle AB için yatkinlik sağlayan bir özellik olabilir. Ayrıca düşük sebat etme düzeyinin aşerme ile mücadelede de önemli olduğunu ve prognozu etkilediğini çeşitli çalışmalar göstermiştir (Evren ve ark. 2009). Bu araştırmada işbirliği yapma, kendini yönetme ve sebat etme puanlarının alkol bağımlılığı grubunda düşük bulunması bu konuda daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur. (Sayın ve ark. 2004, Akvardar ve ark. 2005, Ayhan 2010).

### **Alkol Bağımlılığı Kişilik Bozuklukları İlişkisi**

Bağımlılık ve kontrol grupları kişilik bozuklukları (KB) açısından da karşılaştırılmıştır. Alkol bağımlılığı grubunda kontrol grubuna göre KB oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Alkol bağımlılığı grubu ile kontrol grubu kişilik bozukluklarının dağılımları açısından karşılaştırıldıklarında *sınırdaki (borderline), antisosyal, narsisistik, pasif-agresif kişilik bozuklukları* AB grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Alkol ve madde bağımlılıklarında kişilik bozukluklarının sık görüldüğü yaygın bir şekilde doğrulanmış bir bilgidir (Verheul 2001, Verheul ve ark. 2000). Bu araştırmalara göre, alkol - madde kullanım bozukluklarında (AMKB)

herhangi bir KB yaygınlığı % 30 ile % 75 arasında değişmektedir (Verheul ve ark. 2000). Verheul ve arkadaşları (1995) 25 çalışmayı gözden geçirmişler ve AMKB'da herhangi bir KB ortalama yaygınlık oranını % 61 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada yalnız alkol bağımlıları için bu oran % 44 olarak saptanmıştır (Verheul ve ark. 1995). Bizim çalışmamızda AB grubunda herhangi bir KB eşlik etme oranı % 71 olarak bulunmuştur. Bu oran belirtilen çalışmalardaki üst sınıra yakındır. Rounsaville ve arkadaşları (1998) AMKB için tedaviye katılmış olan heterojen bir klinik örneklemede en az bir KB tanısını % 57 oranında bulmuş ve en yaygın olanların özellikle antisosyal kişilik bozukluğu (% 27) ve sınırda kişilik bozukluğu (% 18.4) olmak üzere B kümesi (% 45.7) kişilik bozuklukları olduğunu saptamışlardır (Rounsaville ve ark. 1998). Ayhan Y (2010) çalışmasında alkol bağımlılarında herhangi bir KB eşlik etme oranını % 80 olarak bulmuştur. Aynı çalışmada sınırda kişilik bozukluğu oranını % 47, antisosyal kişilik bozukluğu oranını % 33, paranoid KB oranı % 32 ve kendine zarar verici KB oranı ise % 10 olarak bulunmuştur (Ayhan 2010). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde antisosyal KB % 16.8, sınırda KB % 14.5, narsistik KB % 13,7 ve pasif-agresif KB % 28,4 oranlarında bulunmuştur. Pasif-agresif kişilik bozukluğu en yüksek çıkan KB olarak görülmektedir. Bu durum pasif-agresif savunma mekanizmalarının alkol bağımlıları tarafından sıklıkla kullanıldığı şeklinde yorumlanabilir.

### **Alkol Bağımlılığında Ek Tanı**

Bu araştırmada AB grubunda ve kontrol grubunda SCID-I ile diğer I. eksen tanıları taranmıştır. Alkol bağımlılığı grubunda AB dışında I. eksen tanısı sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. AB grubunun % 63,7'sinde en az bir I. eksen tanısının eşlik ettiği saptanmıştır. Bu oran kontrol grubu için % 25,2 olarak bulunmuştur. ABD'de yürütülen Epidemiyolojik Alan Çalışması'nda (ECA) alkol kötüye kullanımı/bağımlılığı olan hasta grubunda yaşam boyu en az bir I. eksen ruhsal bozukluğu bulunma sıklığı % 37 olarak saptanmıştır (Regier ve ark. 1990). Bazı epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda bu sıklığın % 60'lara ulaşabileceği rapor edilmiştir (Kessler ve ark. 1994). Türkçapar ve arkadaşları (1997) tarafından yürütülen bir klinik çalışmada I. eksen eştanı sıklığı, yatan AB hastalarında % 50 olarak saptanmıştır (Türkçapar ve ark. 1997). Hem KB görülme oranının hem de

I. eksen tanılarının görülme oranının bizim örneklemimizde yüksek bulunması, çalışmaya alınan AB grubunun yatan hastalardan seçilmesi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Yatarak tedavi gören bağımlıların ayaktan tedavi almaya uyum sağlayamayan, bağımlılık belirtilerinin şiddetli olduğu, komorbid hastalıkların ve kişilik bozukluklarının sıklıkla eşlik ettiği hastalar olduğu, sonuçların bu durumu yansıttığı olabileceği düşünülmüştür.

### **Alkol bağımlılığı DEHB ilişkisi**

Bu çalışmada AB grubunda ‘DEHB tanısı alma’ oranının (% 30,3) kontrol grubunun değerine (% 10) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yine bu ölçekle hesaplanan ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’ AB grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun erişkin dönemdeki yaygınlığının % 1-6 oranında olduğu tahmin edilmektedir (Wender ve ark. 2001). ABD’de yapılan erişkin DEHB sıklığı çalışmasında, 18-44 yaş arası 3199 kişilik ev halkı arasında DEHB yaygınlığı % 4,4 olarak saptanmıştır (Kessler ve ark. 2006). Türkiye’de erişkin DEHB yaygınlığını saptamaya çalışmış üç araştırmada ise % 2,6 ile % 15,5 arasında değişen yaygınlık oranları tespit edilmiştir (Tufan ve Yalug 2010). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda alkol ya da madde bağımlılığı eş tanısı ile ilgili yapılan çalışmalarda % 34 alkol kullanımı, % 30 madde kötüye kullanımı oranları bildirilmiştir (Faraone ve ark. 2007). Ayrıca, yaşam boyu madde kötüye kullanım öyküsü olan bireylerde DEHB yaygınlığının % 15 ile % 25 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (Wilens, 2006). Danışmant BS (2007)’nin çalışmasında alkol bağımlılarında DEHB görülme oranı % 17 olarak bulunmuştur (Danışmant 2007). Bizim araştırmamızda ise hastaların % 30,3’üne DEHB tanısı konulmuştur. Bu oran literatüre göre yüksektir. Bu sonuçlar, hastalara DEHB tanısının sadece Erişkin DEB/DEHB ölçeği uygulanarak konulmuş olması ve bu ölçeğin aslında bir tarama ölçeği olmasına bağlanabilir. Alkol bağımlılığının DEHB belirtileri ile ilişkisinin karşılaştırılabilmesi için her iki gruptan DEHB tanısı konulan hastalar çıkarıldıktan sonra kalan hastalar ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’ açısından karşılaştırılmıştır. AB grubunda bu iki parametreye ilişkin puanların kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç AB’nın DEHB

belirtileri ile ilişkili olduğunu ve bağımlılık sendromuna sıklıkla DEHB belirtilerinin eşlik ettiğini göstermektedir.

Bu araştırmada alkol bağımlılığı şiddeti ile DEHB arasındaki ilişki de araştırıldı. Alkol bağımlılığına ek olarak DEHB tanısı alan hastalarda, DEHB tanısı almayanlara göre bağımlılığın daha şiddetli olduğu görüldü. DEHB tanısı olan grupta kullanılan ‘ortalama alkol miktarı’ ve kullanılan ‘en yüksek alkol miktarı’ değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ‘DEHB toplam puanı’ ve ‘DEHB özellik puanı’ ile alkol bağımlılığı şiddetini yansıttığı kabul edilen bu üç parametre arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu sonuçlar alkol bağımlılığı ile DEHB’nun anlamlı bir şekilde birliktelik gösteren iki psikiyatrik tablo olduğunu, DEHB’si olan kişilerde bağımlılık tablosunun daha şiddetli bir seyir gösterdiğini bildiren diğer araştırma sonuçları ile uyumludur. (Verheul 2001, Verheul ve ark. 2000, Biederman ve ark. 1998, Arias ve ark. 2008, Rounsaville ve ark. 1998).

### **Alkol Bağımlılığında Dürtüsellik**

Bu araştırmada ‘BDÖ-11 toplam puanı’ ve ‘alt ölçek’ puanları (*dikkatte dürtüsellik, motor dürtüsellik ve plan yapmama*) AB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar alkol bağımlılarının BDÖ-11 ile ölçülen tüm dürtüsellik özellikleri bakımından kontrol grubunu oluşturan bireylerden daha dürtüsel olduklarını göstermektedir. ‘UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı’ da AB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak, UPPS dürtüsel davranış ölçeğinin alt ölçekleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, *tasarlama eksikliği ve sıkışıklık puanlarının* AB grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu; *heyecan arayışı* ve *sebatsızlık* puanları açısından gruplar arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Tasarlama eksikliği kişinin ‘olası uzun vadeli sonuçları uygun şekilde hesap etmeden düşüncesizce davrandığını’ ifade eder. Sıkışıklık ise ‘stres ve negatif duygulanım karşısında sıkıntıdan kurtulmak için dürtüsel davranışa eğilimi’ ifade etmektedir. Bu alt ölçeklerin yüksekliği alkol bağımlılarının bu özellikleri kontrol grubundan daha çok taşıdığını ve alkol bağımlılığındaki dürtüsellüğün tasarlama eksikliği ve sıkışıklık alt ölçeği ile ifade edilebilecek nitelikte olduğunu göstermektedir. Bu ölçeğin diğer iki alt birimi olan heyecan arayışı ‘riskli, heyecan verici ve tehlikeli deneyimlerden hoşlanma ve bunları arama’yı ifade eder ve

sebatsızlık ise ‘sıkıcı ya da zor görevlere odaklanmayı sürdürmede zorlanma’yı ifade etmektedir. Whiteside ve Lynam (2001) dürtüsellik kavramının UPPS’de tanımlanmış oldukları 4 adet yüzü kapsayan bir ‘şemsiye terim’ olduğunu belirtmektedirler. Bu dört yüzdeki bileşenlerden ‘sıkışıklığın’ sınır kişilik bozukluğu ve bulimia nevrozayla; ‘tasarlama eksikliğinin’ antisosyal kişilik bozukluğu ve demansla; ‘sebatsızlığın’ dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuyla; ‘heyecan arayışının’ madde kullanım bozukluklarıyla ilişkili olabileceğini öne sürmektedirler (Whiteside ve Lynam 2001). Başka bir çalışma da ‘sıkışıklığın’ daha çok, dürtüsellüğün duygudurumu kontrol etme boyutunu ölçtüğü ve özellikle sınırda kişilik bozukluğu ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. ‘Tasarlama eksikliğinin’ ise daha çok antisosyal kişilik özellikleri ile birlikte olan dürtüsellığı ifade ettiği düşünülmektedir. ‘Sebatsızlık’ ise daha çok DEHB ile birlikte olan dürtüsellığı ifade eden bir alt ölçektir. ‘Heyecan arayışı’ Cloninger’in tanımladığı yenilik arayışı ile benzerlikler göstermektedir. Heyecan arayışı puanlarının yüksek olması sınırda kişilik bozukluğu, patolojik kumar, antisosyal kişilik özellikleri ve alkol bağımlılığının bazı türleri ile ilişkilendirilmiştir (Whiteside ve Lynam 2005). Bizim çalışmamızda tasarlama eksikliği ve sıkışıklık puanları daha yüksek bulunmuş ancak heyecan arayışı bakımından bağımlılık grubu ile kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde, alkol bağımlılığı ve dürtüsellik ilişkisi ile ilgili 96 çalışmanın incelendiği ve sonuçların UPPS dürtüsel davranış ölçeğine göre değerlendirildiği bir meta-analizde alkol kullanımının tasarlama eksikliği ve negatif - pozitif sıkışıklık puanları ile ilişkili olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir (Coskunpinar ve ark. 2013).

Madde kullananlarda gerçekleştirilen araştırmalarda tek madde bağımlısı olanlara göre çoklu madde bağımlılarında dürtüsellik oranları daha yüksek bulunmuştur. Davranışsal birtakım ölçme yöntemleri kullanan çalışmalar, madde kullanım öyküsü olan kişilerin anlık ödül (sunacağı doyum daha küçük bile olsa) daha yüksek oranda tercih ettiklerini göstermiştir (Ainslie 1975). Alkol bağımlılarında dürtüsel eğilimlerin yüksek oranda görülmesi bu kişilerde bağımlılığa sıklıkla dürtüsellikle ilişkili bozuklukların eşlik etmesine bağlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda ek kişilik bozukluğu tanısı olmayan bağımlılarda da dürtüsellüğün yüksek oranda görülmesi bu görüşü desteklemektedir (Rubio ve ark. 2008). Bağımlılık ve bağımlı kişideki dürtüsellik eğilimleri değerlendirilirken, kişinin kullanmakta olduğu



alkolün merkezi sinir sisteminde oluşturduğu kronik etkilere bağlı değişiklikler de dikkate alınmalıdır. Alkolün özellikle frontal lobda metabolizmayı yavaşlattığı ve kortikal atrofiye neden olduğu bilinmektedir. Bu bulgular alkol bağımlılarında dürtüselliğin hem bağımlılığa bir yatkınlık oluşturan bir *neden*, hem de bağımlılığın sonucu olarak ortaya çıkan bir *sonuç* olduğunu düşündürmektedir (Aragues ve ark. 2011).

Bir başka çalışmada BDÖ-11'in tüm alt puanları ve toplam dürtüsellik puanı ile MATT puanları arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu şekilde, dürtüsellik düzeyindeki artış alkole bağlı yaşanan sorun düzeyinde bir artış ile ilişkili bulunmuştur (Güngör ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda da alkol bağımlılığı şiddetini gösteren çeşitli değişkenler (son 6 ayda günlük kullanılan ortalama alkol miktarı, kullanılan en yüksek alkol miktarı ve MATT puanı) ile dürtüsellik arasındaki ilişki araştırıldı. Alkol kullanım özelliklerini gösteren bu üç parametre dürtüsellik düzeyini gösteren BDÖ-11 ve UPPS dürtüsel davranış ölçeği puanları ile karşılaştırıldı. BDÖ-11 toplam puanı ile kullanılan ortalama alkol miktarı, kullanılan en yüksek alkol miktarı ve MATT puanları arasında anlamlı bir ilişki saptandı. BDÖ-11 alt birimlerinden *dikkatte dürtüsellik* ve *motor dürtüsellik* alkol kullanım şiddetini gösteren üç parametreyle de ilişkili bulunurken *plan yapmama* sadece MATT puanı ile ilişkili bulundu. Bu sonuç daha önce yapılan ve alkol bağımlılığı ile BDÖ-11 toplam puanını, *dikkatte dürtüsellik* ve *motor dürtüsellik* alt birimlerini AB ile ilişkilendiren çalışma sonuçları ile uyumludur (Güleç ve ark. 2010). UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı ile kullanılan en yüksek alkol miktarı arasında anlamlı bir ilişki saptanmakla birlikte kullanılan ortalama alkol miktarı ve MATT puanları arasında ilişki saptanmamıştır. UPPS dürtüsel davranış ölçeği alt ölçeklerinden hiçbirisi ile ortalama alkol miktarı ve kullanılan en yüksek alkol miktarı arasında bir ilişki saptanmazken, *tasarlama eksikliği* ve *sıkışıklık* ile MATT puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

### **Sorunlu Alkol Kullanımının Başlama Yaşına Göre Alkol Bağımlılığı Alt Tiplerinin Karşılaştırılması**

Bu araştırmada alkol bağımlılığı alt tipleri olarak sorunlu alkol kullanımının başladığı yaş ve aile hikâyesinin varlığı kabul edilmiştir. Sorunlu alkol kullanımının



başladığı yaş sınırı 20 yaş ve 25 yaş alınarak *erken başlangıçlı* ve *geç başlangıçlı* alkol bağımlılığı grupları oluşturulmuştur. Öncelikle, sorunlu alkol kullanımının başladığı yaş ile aile hikâyesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Hem 20 yaş hem de 25 yaş kuralına göre oluşturulan erken başlangıçlı AB gruplarında geç başlangıçlı gruplara göre aile hikâyesi eşlik etme sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Güngör ve arkadaşlarının (2013) yapmış olduğu, erken ve geç başlangıçlı AB ayrımı için kesme noktası olarak 25 yaşın kabul edildiği, bir çalışmada; erken başlangıçlı grupta anlamlı düzeyde olmasa da ailede alkol kullanma öyküsünde bir artma eğilimi gözlenmiştir. Ayrıca, aile hikâyesi olan AB'nın, aile hikâyesi olmayanlara göre 'alkolü deneme' ve 'sorunlu kullanım yaşı' değerleri de anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur (Güngör ve ark. 2013). İnce ve arkadaşlarının (2002) gerçekleştirdiği ve 25 yaş değerinin kesme noktası kabul edildiği, bir çalışmada erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre birinci derece yakınlarında alkol kullanma öyküsünün daha fazla olduğu bulunmuştur (İnce ve ark. 2002).

Bizim araştırmamızda AB alt tiplerinin alkol bağımlılığı şiddeti ile ilişkisi de incelenmiştir. 20 yaş kuralına göre; erken başlangıçlı grup ile geç başlangıçlı grup arasında bu çalışmada belirlenen her üç alkol bağımlılığı şiddeti göstergesi bakımından (bir günde alınan 'ortalama alkol miktarı', bir günde alınan 'en yüksek alkol miktarı' ve 'MATT puanı') anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak 25 yaş kuralına göre erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre bir günde alınan 'ortalama alkol miktarı' ve bir günde alınan 'en yüksek alkol miktarı' anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 'MATT puanı' da 25 yaş kuralına göre erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre anlamlılığa yakın bir değer sergilemiştir ( $P=0,06$ ). Güngör ve arkadaşlarının (2013), erken ve geç başlangıçlı AB ayrımı için kesme noktası olarak 25 yaşın kabul edildiği, çalışmasında alkol kullanımına bağlı yaşanan sorunlar MATT ile değerlendirilmiş ve sonuç olarak, erken ve geç başlangıçlı bağımlılık grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İki grup arasında günlük alınan standart içki miktarı değeri de birbirine benzer bulunmuştur (Güngör ve ark. 2013). Demir ve arkadaşlarının (2002) yapmış olduğu, başlangıç yaşı için kesme noktası olarak 20 yaşın kabul edildiği bir çalışmada da MATT ile belirlenen 'yaşam boyu alkolizm şiddeti' açısından erken ve geç başlangıçlı gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır (Demir ve ark. 2002). 6527 ergenin uzunlamasına izlendiği (10 yıl) bir

çalışmada alkol kullanımına erken başlanması ile kullanılan alkol miktarı arasında bağıntı olduğu bulunmuştur (Ellickson ve ark. 2003). 371 kişinin uzunlmasına izlendiği (12 yıl) başka bir çalışmada yine alkol kullanımına başlama yaşı ile sorunlu alkol kullanımı ve aile hikâyesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Warner ve White 2003). 176 alkol bağımlısının izlendiği, 25 yaşın kesme noktası olarak kullanıldığı, başka bir çalışmada ise MATT ile değerlendirilen yaşam boyu alkolizm değeri erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Evren ve ark. 2009). İnce ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada (kesme noktası olarak 25 yaş sınır kabul edilmiş) erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre CIWA-Ar değeri ve alkol kullanım süresi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kesilme belirtilerinin erken başlangıçlı grupta daha şiddetli olması erken başlangıçlı grupta AB düzeyinin şiddetli olduğu ya da AB süresinin geç başlangıçlı gruba oranla daha fazla olduğunu düşündürmektedir (İnce ve ark. 2002).

Alkol bağımlılığı alt tipleri ile dürtüsellik arasındaki ilişki incelendiğinde, 20 yaş kuralına göre yapılan karşılaştırmalarda ‘BDÖ-11 toplam puanı’ açısından erken ve geç başlangıçlı AB grupları arasında bir fark saptanmamıştır. ‘UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı’ ise erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. UPPS dürtüsel davranış ölçeği alt birimlerinden *heyecan arayışı* anlamlı olarak yüksek bulunurken, *sıkışıklık* değeri ise anlamlılığa yakın bir düzeyde ( $P=0,087$ ) bulunmuştur. 25 yaş kuralına göre yapılan karşılaştırmalarda ise ‘BDÖ-11 toplam puanı’ açısından erken başlangıçlı grup ile geç başlangıçlı grup arasında fark saptanmamıştır. BDÖ-11 alt ölçeklerinden *dikkatte dürtüsellik* puanı anlamlı düzeyde, *motor dürtüsellik* puanı ise anlamlılığa yakın ( $P=0,089$ ) bir düzeyde erken başlangıçlı grupta yüksek bulunmuştur. ‘UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanına’ ve alt ölçek puanlarına göre ise bir fark saptanmamıştır.

Alkol bağımlılığı alt tipleri ile DEHB varlığı ve şiddeti arasındaki ilişki de ilgi konusu edilmiştir. Hem 20 yaş hem de 25 yaş kuralına göre ‘Erişkin DEHB ölçeği ile taranan DEHB tanısı’ ve ‘DEHB toplam puanı’ açısından erken ve geç başlangıçlı AB grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. ‘DEHB özellik puanı’ her iki yaş kuralına göre de erken başlangıçlı gruplarda geç geç başlangıçlı gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Güngör ve arkadaşlarının (2013) yaptıkları, erken ve

geç başlangıçlı AB ayrımı için kesme noktası olarak 25 yaşın kabul edildiği, çalışmalarında dürtüsellik şiddeti BDÖ-11 ile değerlendirmiş ve BDÖ alt birimlerinden biri olan motor dürtüsellik puanının erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Güngör ve ark. 2003). Erken/geç başlangıç ayrımı için kesme noktasının 25 kabul edildiği başka bir çalışmada da erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre BDÖ-11 toplam puanı ve her üç alt biriminin puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Dom ve ark. 2006a). Aynı çalışma grubunun yapmış olduğu benzer bir çalışmada yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (Dom ve ark., 2006b). Başka bir çalışmada ağır içiciliğin başlama yaşı ve tip 2 alkol bağımlılığı ile BDÖ-11 toplam puanları pozitif yönde bağıntılı bulunmuştur (Bjork ve ark. 2004).

Mizaç karakter özelliklerine bakıldığında 20 yaş kuralına göre; sadece yenilik arayışı (NS) boyutunun alt birimlerinden biri olan, *düzensizlik boyutunu gösteren NS4* erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak 25 yaş kuralına göre; zarardan kaçınma (HA) geç başlangıçlı grupta erken başlangıçlı gruba göre daha yüksek ve anlamlılık düzeyine yakın bulunmuştur ( $P=0,081$ ). Zarardan kaçınma (HA) boyutunun alt birimlerinden olan *beklenti endişesi boyutunu değerlendiren HA1* ve *belirsizlik korkusunu değerlendiren HA2* puanları geç başlangıçlı grupta erken başlangıçlı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gürel ŞC (2011) çalışmasında geç başlangıçlı grupta kendini yönetme (SD) boyutunun *kendini kabullenme (SD4)* alt ölçeği erken başlangıçlı gruba göre yüksek bulunmuştur (Gürel 2011). Ayhan Y (2010) çalışmasında her iki yaş için de erken ve geç başlangıçlı gruplar arasında fark saptanmamıştır (Ayhan 2010).

Erken başlangıçlı AB'nin antisosyal kişilik özellikleri ile sıklıkla birlikte görüldüğü uzun süredir kabul edilmektedir. Cloninger (1987) alkol bağımlılarını Tip 1 ve Tip 2 olarak ayırmıştır. Tip 2 AB'nin erkeklerde görüldüğünü, erken başlangıç göstermekte olduğunu ve genellikle antisosyal kişilik özellikleri ile ilişkili olduğunu ifade etmiştir (Cloninger 1987). Bizim araştırmamızda AB grubunda AB tipleri ile KB tanısı ilişkisi de incelenmiştir. 20 yaş kuralına göre erken ve geç başlangıçlı AB grupları arasında KB görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır. 25 yaş kuralına göre ise erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre KB görülme oranı anlamlılık sınırında bulunmuştur ( $P=0,052$ ). İnce ve arkadaşlarının (2002) yaptığı

çalışmada (kesme noktası olarak 25 yaş sınır kabul edilmiş) erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre KB oranını daha yüksek bulmuşlardır (İnce ve ark. 2002). Gürel ŞC (2011) çalışmasında kesme noktası 25 yaş kabul edildiğinde erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre kişilik bozukluğu sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur, ancak kesme noktası 20 yaş kabul edildiğinde fark bulunamamıştır (Gürel 2011). Ayhan Y (2010) çalışmasında ise erken ve geç başlangıçlı gruplar arasında KB sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Ayhan 2010).

Alkol bağımlılığına eşlik eden ek I. eksen tanısı açısından yapılan karşılaştırmalarda ise hem 20 yaş kuralına, hem 25 yaş kuralına göre yapılan sınıflandırmalarda, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İnce ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada (kesme noktası 25 yaş kabul edilmiş) ek tanılar ayrıntılı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre major depresyon erken başlangıçlı grupta (% 40.9) geç başlangıçlı gruba göre (% 12.0) anlamlı olarak daha yüksek oranda gözlenmiştir (İnce ve ark. 2002). Gürel ŞC (2011) çalışmasında alkol bağımlılığı tipleri ve ek I. eksen tanısının varlığı araştırılmış, hem 20 yaş ve hem de 25 yaş kesme noktalarına göre erken ve geç AB grupları arasında bir farklılık saptanmamıştır. (Gürel 2011).

Tüm bu bulgular erken yaşta başlayan alkol bağımlılığının daha şiddetli olduğunu, kesilme belirtilerinin daha ağır olduğunu, bağımlılığın daha uzun sürdüğünü, aile hikâyesi ile birlikteliğin daha sık olduğunu, dürtüsellik puanlarının daha yüksek olduğunu, DEHB belirtilerinin daha sık eşlik ettiğini, KB ve ek I. eksen tanısı ile sıklıkla birlikte görüldüğünü düşündürmektedir. Bu araştırmanın sonuçları sorunlu alkol kullanımının başlama yaşının alkol bağımlılığının tanımlanmasında önemli olduğunu ve sorunlu alkol kullanımı başlama yaşı esas alındığında alkol bağımlılığının farklı özellikler gösteren sınıflara ayrılabilceğini destekler niteliktedir. Kesme noktası olarak mutlak bir yaş belirlemek mümkün gözükmemekle beraber, 20 yaş ve 25 yaş ile ilgili veriler karşılaştırıldığında, 25 yaşın kesme noktası olmasının daha fazla veri ile desteklendiği söylenebilir. Bununla beraber daha önce bazı çalışmalarda tanımlandığı gibi başlangıç yaşına bağlı tanımlama ve belirlenen kesme değerleri arasındaki farklılıklar yüzeysel ve keyfi olabilir (Varma 1994). Bütün

yetersizliklerine rağmen, sadece yaşa bağlı yapılan sınıflandırmalar, gene de, birçok bakımdan bize bilgi verici olabilir.

### **Aile Hikâyesine Göre Alkol Bağımlılığı Alt Tiplerinin Karşılaştırılması**

Bu çalışmada aile hikâyesinin varlığı ile alkol bağımlılığı şiddeti arasındaki ilişkiler de araştırılmıştır. *Bir günde alınan ortalama alkol miktarı ve en yüksek alkol alım miktarı* değerleri aile hikâyesi pozitif olan grupta aile hikâyesi olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. *MATT puanlarına* göre gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır.

Aile hikâyesinin dürtüsellikle ilişkisi de değerlendirilmiş, hem '*BDÖ-11 toplam puanı*' hem de '*UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı*' aile hikâyesi olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. BDÖ-11'in '*motor dürtüsellik*' ve '*plan yapmama*'; UPPS dürtüsel davranış ölçeğinin '*tasarlama eksikliği*' ve '*sıkışıklık*' alt birimleri aile hikâyesi olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aile hikâyesi olan grupta olmayan gruba göre '*Erişkin DEHB ölçeği ile taranan DEHB tanısı*', '*DEHB toplam puanı*' ve '*DEHB özellik puanı*' anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Güngör ve arkadaşlarının (2013) yaptıkları bir çalışmada aile hikâyesi olan ve olmayan AB karşılaştırılmış ve aile hikâyesi olan grubun alkolü deneme ve sorunlu kullanım yaşı daha küçük bulunmuş. Aynı çalışmada iki grup arasında kompulsivite, dürtüsellik düzeyleri, MATT puanları ve günlük alınan standart içki miktarları bakımından bir farklılık saptanmamıştır (Güngör ve ark. 2013).

Aile hikâyesi olan ve olmayan iki grup mizaç ve karakter özellikleri açısından da karşılaştırılmıştır. Yenilik arayışı boyutunun alt birimlerinden biri olan, *düzensizlik boyutunu ölçen NS4* puanı ve zarardan kaçınma boyutunun alt birimlerinden biri olan *yabancılarla birlikteyken utanma boyutunu ölçen HA3* puanlarının aile hikâyesi olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. *Sebat etme* boyutu puanının ise aile hikâyesi olmayan grupta olan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Gürel ŞC (2011) çalışmasında aile hikâyesi varlığına göre MKE puanları değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayhan Y (2010) çalışmasında aile hikâyesi olan AB grubunda yenilik arayışı puanı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Ayhan 2010). Bizim çalışmamızda aile hikâyesi varlığına

göre oluşturulan alkol bağımlılığı tipleri arasında KB ve ek I. eksen tanısı yaygınlığı da karşılaştırılmıştır. Aile hikâyesi olan grup ile aile hikâyesi olmayan grup arasında KB ve ek I. eksen tanısı sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aile hikâyesi olan grupta olmayan gruba göre antisosyal (ASKB) ve narsisistik KB oranları anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayhan Y (2010) ve Gürel ŞC (2011) çalışmalarında aile hikâyesi ile KB ve ek I. eksen tanısı varlığı parametreleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tüm bu bulgular aile hikâyesinin alkol bağımlılığının tanımlanmasında önemli bir değeri olduğunu ve aile hikâyesi varlığı esas alındığında alkol bağımlılığının farklı özellikler gösteren sınıflara ayrılabilceğini destekler niteliktedir. Aile hikâyesi olan AB grubunda; bağımlılığın daha şiddetli olduğu, dürtüsellik daha fazla olduğu, alkol bağımlılığına özgü mizaç karakter özelliklerinin daha fazla görüldüğü, alkolün daha erken yaşta denendiği, sorunlu alkol kullanım yaşının daha erken olduğu ve DEHB gibi dürtüsellikle ilişkili hastalıklarla birlikteliğin daha yüksek olduğu söylenebilir. Aile hikâyesi varlığı ve eşlik eden bu özellikler Cloninger'in tanımladığı tip 2 alkol bağımlılığına benzemektedir (Cloninger 1987). Zucker'in sınıflandırmasında antisosyal tip, Babor'un sınıflandırmasında B tipi alkol bağımlılığı olarak tanımlanan gruplarda da aile hikâyesi bulunmaktadır (Zucker ve Fitzgerald 1991, Zucker ve ark. 1996)

Bu çalışmaya AB grubu olarak yatan hastalar alınmıştır. Bu hastaların birçoğunun bağımlılığı şiddetlidir. Alkol bağımlılığına eşlik eden I. eksen tanısı ve KB ek-tanısının varlığı gibi birçok özellik AB grubunda oldukça yüksek değerlerde bulunmasında bunun bir etkisi olabilir. Çalışmaya kadın alkol bağımlısı alınmamış olması sonuçlar bakımından her iki cinsiyet için bir genelleme yapabilmeyi kısıtlamaktadır. Çalışmaya kontrol grubu olarak hiç alkol kullanmamış olan kişilerin alınmış olması da araştırma sonuçları bakımından bir kısıtlılık oluşturmuş olabilir. Türkiye'de alkol kullanımının son 20-30 yıllık dönemde yaygınlaşmış olması nedeniyle özellikle önceki kuşakların alkol kullanma ihtimalinin düşük olması ailede alkol kullanımı hikâyesi ile ilişkili karşılaştırmalarda bir kısıtlılık oluşturmuş olabilir. Alkol bağımlılığı grubu genel özelliği olarak tabloya unutkanlığın çok sık eşlik etmesi nedeniyle hastaların sorunlu alkol kullanımının başlama yaşını hatırlama ve kullandıkları alkol miktarlarını az ya da çok söyleme eğilimleri de bu çalışmaların

önemli kısıtlılıkları arasındadır. Değerlendirme alkolden arındırma sürecinden sonra yapılmış olsa da AB grubunda bilişsel sorunlar nedeniyle özbildirim testlerinin doldurulması ile ilgili zorluklar yaşanmıştır, bunun da çalışma için bir kısıtlılık oluşturabileceği düşünülmüştür.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada alkol bağımlılarında nitrik oksit sentaz-1 (NOS1) ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi'nin bağımlılık ile ilişkili özellikler, kişilik özellikleri, dürtüsellik düzeyi ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri üzerine etkisi araştırılmıştır. Alkol bağımlılığı (AB) grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı ile DEHB belirtileri, dürtüsellik düzeyi ve alkol kullanım şiddeti arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Mizaç ve Karakter Envanteri'nde AB grubunda *yenilik arayışı*, *zarardan kaçınma*, *kendini aşma* puanları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek; *kendini yönetme*, *işbirliği yapma*, *ödül bağımlılığı* ve *sebat etme* puanları ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Alkol bağımlılığı grubunda *sınırdaki*, *antisosyal*, *narsisistik* ve *pasif-agresif kişilik bozukluğu* oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Başlangıç yaşı ve aile hikâyesi varlığına göre AB alt tipleri oluşturulduğunda; *erken başlangıç* ve *aile hikâyesi* varlığının alkol bağımlılığının şiddeti, dürtüsellik düzeyi ve DEHB belirtileri ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır.

Mevcut bilgilerimize göre daha önce Türkiye'den bir örnekleme NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizmi üzerine yürütülmüş bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca dünya literatürü incelendiğinde NOS1 ekzon 1f-VNTR polimorfizmi ile alkol bağımlılığı (AB) ilişkisini inceleyen yalnız bir çalışma bulunabilmiştir (Laas ve ark. 2011). Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi Türkiye örnekleminde NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımının SS % 17.1, SL % 51.2 ve LL %31.8 şeklinde olduğu ve Avrupa örneklemini (Reif ve ark. 2009) ile benzer olduğunu ortaya koymasıdır. Daha önce dürtüsellik ve DEHB ile ilişkisi gösterilmiş olan (Reif ve ark. 2009, Hoogman ve ark. 2011) bu genin AB ile de ilişkisi olabileceği; bu ilişkinin AB, DEHB ve dürtüsellik arasındaki muhtemel ilişkinin doğasının aydınlatılmasında değer taşıyabileceği varsayılmıştır. Alkol bağımlılığı ve DEHB grupları ile kontrol grupları arasında, sorunlu alkol kullanımının başladığı yaşa göre (hem 20 yaş, hem de 25 yaşa göre) erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı gruplar arasında ve aile hikâyesinin varlığına göre aile hikâyesi olan ve olmayan gruplar arasında NOS1 ekzon 1f-VNTR genotip dağılımı açısından bir farklılık saptanmamıştır. İlgili polimorfizm ile dürtüsellik ve AB şiddeti arasında da bir ilişki bulunamamıştır. Örneklem genişliği bakımından bu çalışmanın



gücü yeterli olmakla birlikte (% 22.2) literatürde bu genle dürtüsellik arasında ilişki olduğuna dair pek çok kanıtın olması nedeniyle NOS1 ekzon 1f-VNTR gen polimorfizminin bağımlılık sendromu araştırmacıları için ilgi odağı olmaya devam edeceği söylenebilir.

Bu araştırmada bağımlılık ve kontrol grupları mizaç ve karakter özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Alkol bağımlılığı grubu *yenilik arayışı, zarardan kaçınma ve kendini aşma* puanları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek; *işbirliği yapma, sebat etme, ödül bağımlılığı ve kendini yönetme* puanları ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu bulgular alkol bağımlılığı ile mizaç ve karakter özellikleri ilişkisini inceleyen çalışmalarla uyumludur. Kişilik bozuklukları AB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İki grup kişilik bozukluklarının dağılımları açısından karşılaştırıldıklarında AB grubu *sınırdaki, antisosyal, narsisistik, pasif-agresif* KB kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek oranlarda bulunmuştur. İki grup SCID-I ile bakılan I. eksen tanıları açısından karşılaştırıldığında; AB grubu kontrol grubuna göre ek I. eksen tanısı sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. AB grubu kontrol grubu DEHB açısından da karşılaştırılmıştır. Alkol bağımlılığı grubunda *'DEHB tanısı'* oranının (% 30.3) kontrol grubuna (% 10) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yine *'DEHB toplam puanı'* ve *'DEHB özellik puanı'* AB grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bağımlılık grubu ve kontrol grupları alkol kullanım özellikleri ile DEHB özellikleri arasındaki ilişki açısından da karşılaştırıldı. *'DEHB tanısı', 'DEHB toplam puanı'* ve *'DEHB özellik puanı'* ile bu çalışmada alkol kullanım şiddetini belirten üç alkol kullanım özelliği (*'kullanılan ortalama alkol miktarı', 'kullanılan en yüksek alkol miktarı'* ve *'MATT puanı'*) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bağımlılık ve kontrol grupları dürtüsellik açısından Barrat dürtüsellik ölçeği-11 (BDÖ-11) puanlarına ve UPPS dürtüsel davranış ölçeği puanlarına göre karşılaştırılmıştır. BDÖ-11 toplam puanı ve bu ölçeğin üç alt biriminin (*'dikkatte dürtüsellik', 'motor dürtüsellik' ve 'plan yapmama'*) puanları AB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. UPPS dürtüsel davranış ölçeği toplam puanı da AB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu ölçeğin *'tasarlama eksikliği'* ve *'sıkışıklık'* alt birim puanları da AB

grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseklik saptanırken, ‘*heyecan arayışı*’ ve ‘*sebatsızlık*’ alt birimlerinde bu fark saptanmamıştır.

Bu çalışmanın önemli hedeflerinden birisi de sorunlu alkol kullanımının başladığı yaşa ve aile hikâyesi varlığına göre yapılan AB tipleri ile ilgili sürmekte olan tartışmalara katkı sağlamaktır. Bu nedenle erken ve geç başlangıçlı AB ayrımı için kesme noktası olarak 20 ya da 25 yaş değerleri sınır kabul edildiğinde elde edilen “erken” ve “geç” başlangıçlı gruplar arasındaki benzerlikler ve farklılıklar araştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonuçları sorunlu alkol kullanımının başlama yaşının alkol bağımlılığının tanımlanmasında bir değer taşıdığı ve sorunlu alkol kullanımı başlama yaşı esas alındığında alkol bağımlılığının farklı özellikler gösteren alt gruplara ayrılabilceğini destekler nitelikte bulunmuştur. Benzer şekilde, aile hikâyesi varlığı ile ilgili yapılan karşılaştırma sonuçları; aile hikâyesi varlığının AB’nin tanımlanmasında çok önemli olduğunu ve aile hikâyesi esas alındığında AB’nin farklı özellikler gösteren sınıflara ayrılabilceğini destekler niteliktedir. Aile hikâyesi olan AB grubunda; bağımlılığın daha şiddetli olduğu, dürtüsellüğün daha fazla olduğu, alkol bağımlılığına özgü mizaç karakter özelliklerini daha fazla gösterdiği, alkolün daha erken yaşta denendiği, sorunlu alkol kullanım yaşının daha erken olduğu ve DEHB gibi dürtüsellikle ilişkili hastalıklarla birlikteliğin yüksek olduğu söylenebilir. Hem başlangıç yaşına göre hem de aile hikâyesine göre yapılan bu tanımlamalar Cloninger’in “*erken başlayan, aile öyküsü olan, alkol bağımlılığı şiddeti yüksek olan, madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan alkol bağımlılığı*” şeklinde tanımladığı ‘*tip 2 alkol bağımlılığı*’ ile uyumludur. Konuyla ilgili bazı çalışmalarda Cloninger’in tanımladığı iki tipin, uç alt grupları temsil ettiği ve alkol bağımlılarının geri kalan büyük kısmının bu iki uç arasında yer aldıkları öne sürülmüştür (Penick ve ark. 1990). Bu araştırmanın sonuçları bu düşünceyi destekler niteliktedir.

Nitrik oksit sistemi AB ve DEHB açısından önemli bir hedeftir. Alkol bağımlılığında bu sistemde meydana gelen değişikliklerin bağımlılığa yatkınlık sağlayan fizyolojik süreçleri mi, yoksa bağımlılık sonucunda gelişen fizyolojik özellikleri mi yansıttığı sorusunun cevabı henüz tam olarak verilebilmiş değildir. Nitrik oksit sisteminde meydana gelen değişikliklerin daha iyi anlaşılabilmesi için özellikle insanlar üzerinde gerçekleştirilmiş yeni klinik araştırmaların bulgularına

ihtiyaç vardır. Bu bulguların birikmesi ile alkol bağımlılığının genetik yönü ile ilgili yeni araştırmaların hem hızı hem de yönü çok etkilenebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Acton GS (2003) Measurement of impulsivity in a hierarchical model of personality traits: implications for substance use. *Subst Use Misuse*. 38(1): 67-83.
2. Adams ML, Meyer ER, Sewing BN ve ark. (1994) Effects of nitric oxide-related agents on alcohol narcosis. *Alcohol Clin Exp Res*, 18(4): 969-75.
3. Adams ML, Sewing BN, Chen J ve ark. (1995) Nitric oxide-related agents alter alcohol withdrawal in male rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 19(1): 195-9.
4. Ainslie G. (1975) Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychol Bull*, 82: 463-498.
5. Akvardar Y, Turkcan A, Yazman U ve ark. (2003) Prevalence of alcohol use in Istanbul. *Psychol Rep*, 92(3): 1081-8
6. Akvardar Y, Arkar H, Akdede BB ve ark. (2005) Alkol kullanım bozukluklarında kişilik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, 6: 53-59.
7. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)*, Dördüncü Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
8. Andreasen, NC, Endicott, J, Spitzer RL. (1977) The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry*, 34: 1229-35.
9. Angold A, Erkanli A, Egger HL ve ark. (2000) Stimulant treatment for children: a community perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(8): 975-84.
10. Aragues M, Jurado R, Quinto R. (2011) Laboratory paradigms of impulsivity and alcohol dependence: a review. *Eur Addict Res*, 17: 64-71.
11. Arıkan Z. (2012) *Alkol Kullanım Bozukluğu, Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Klavuzu El Kitabı*, T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Bölüm 4, s.105
12. Arias AJ, Gelernter J, Chan G ve ark. (2008) Correlates of co-occurring ADHD in drug-dependent subjects: prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders. *Addict Behav*, 33(9): 1199-207.
13. Aspide R, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA ve ark. (1998) Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res*, 95(1): 123-33.
14. Aspide R, Fresiello A, De Filippis G ve ark. (2000) Non-selective attention in a rat model of hyperactivity and attention deficit: subchronic methylphenydate and nitric oxide synthesis inhibitor treatment. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(1): 59-71.

15. Aston CE, Hill SY. (1990) Segregation analysis of alcoholism in families ascertained through a pair of male alcoholics. *Am J Hum Genet*, 46(5): 879-87.
16. Ayhan Y. (2010) Türkiye’de alkol bağımlılarında bağımlılığa yatkınlığın genetik belirleyicileri ve temel kişilik boyutları: Alkol dehidrogenaz 1C genindeki bir polimorfizmin rolü. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
17. Basiaux P, le Bon O, Dramaix M ve ark. (2001) Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study. *Alcohol Alcohol*. 36(6):584-7.
18. Babor TF, Hofmann MI, DelBoca FK ve ark. (1992) Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicator of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 599-608.
19. Bergen, AW, Kokoszka J, Peterson R ve ark. (1997) Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Mol Psychiatry*. 2: 490-4.
20. Biederman J, Willens T, Mick E ve ark. (1995) Psychoactive substance use disorders in adults with ADHD: effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 152(11):1652-8.
21. Biederman J, Wilens TE, Mick E ve ark. (1998) Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry*. 44(4): 269-73.
22. Bjork JM, Hommer DW, Grant SJ. (2004) Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients: relation to control subjects and type 1/type 2-like traits. *Alcohol* 34: 133-50.
23. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ ve ark. (1990) Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 263(15): 2055-60.
24. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ ve ark. (1993) Genetic predisposition in alcoholism: Association of the D2 dopamine receptor TaqI B1 RFLP with severe alcoholics. *Alcohol* 10(1): 59- 67.
25. Bohman M, Sıgvardsson S, Cloninger CR (1981) Maternal inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted women. *Arch Gen Psychiatry* 38: 965-9.
26. Brady KT, Randall CL (1999) Gender differences in substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am* 22: 241-252.
27. Brady KT, Myrick H, McElroy S (1998) The relationship between substance use disorders, impulse control disorders, and pathological aggression. *Am J Addict* 7: 221-230.

28. Bruss M, Kunz J, Lingen B ve ark (1993) Chromosomal mapping of the human gene for the tricyclic antidepressant-sensitive noradrenaline transporter. *Hum Genet* 91: 278-80.
29. Buydens-Branchey L, Branchey MH, Noumair D (1989) Age of alcoholism onset. I. Relationship to psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 46: 225-30.
30. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC ve ark. (2010) Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention - deficit / hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 34(8):1491-4.
31. Chen WJ, Loh EW, Hsu YP ve ark. (1996) Alcohol-metabolising genes and alcoholism among Taiwanese Han men: independent effect of ADH2, ADH3 and ALDH2. *Br J Psychiatry*. 168(6): 762-7.
32. Chen YC, Lu RB, Peng GS ve ark. (1999) Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the ALDH2\*2 variant gene allele. *Alcohol Clin Exp Res*. 23(12): 1853-60.
33. Clarke TK, Dempster E, Docherty SJ ve ark. (2012) Multiple polymorphisms in genes of the adrenergic stress system confer vulnerability to alcohol abuse. *Addict Biol*. 17: 202-8.
34. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. (1981) Inheritance of alcohol abuse. Cross fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 38(8): 861-8.
35. Cloninger CR (1987) Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*. 236: 410-416.
36. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR (1993) A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50: 75-90.
37. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM ve ark. (1994) *Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to its Development and Use*, St. Louis, Missouri, Center for Psychobiology of Personality.
38. Cloninger CR (2008) The psychobiological theory of temperament and character: comment on Farmer and Goldberg. *Psychol Assess*. 20: 292-9
39. Comings DE, Blum K. (2000) Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 126: 325-41.
40. Coskunpinar A, Dir AL, Cyders MA. (2013) Multidimensionality in impulsivity and alcohol use: a meta-analysis using the UPPS model of impulsivity. *Alcohol Clin Exp Res*. 37(9): 1441-50.
41. Coşkunol H, Bağdıken İ, Sorias, S. (1995) Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT) Geçerliliği. *Ege Tıp Derg*. 34: 15-18.

42. Cotton NS. (1979) The familial incidence of alcoholism: A review. *J Stud Alcohol.* 40(1): 89-116.
43. Covault J, Gelernter J, Hesselbrock V ve ark. (2004) Allelic and haplotypic association of GABRA2 with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 15;129B(1):104-9.
44. Danışmant BS (2007) Alkol-Madde Bağımlılarında Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman RSHH Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
45. Dawson DA, Harford TC, Grant BE (1992) Family History as a predictor of alcohol dependence *Alcohol Clin Exp Res* 16: 572-5
46. Dawson VL, Dawson TM (1995) Physiological and toxicological actions of nitric oxide in the central nervous system. *Adv Pharmacol.* 34: 323-42.
47. Deitrich R, Zimatkin S, Pronko S. (2006) Oxidation of ethanol in the brain and its consequences. *Alcohol Res Health.* 29(4): 266-73.
48. DelBoca FK, Hesselbrock MN. (1996) Gender and alcoholic subtypes. *Alcohol Health Res World* 20(1): 56- 62.
49. Demir B, Uluğ B, Lay Ergun ve ark. (2002) Regional cerebral blood flow and neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. *Psychiatry Res.* 115: 115-25.
50. Demir B, Uluğ B. (2002) Erken ve geç başlangıçlı alkol bağımlılığı tiplerinde nöropsikolojik işlevler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 13(1): 15-21.
51. Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) (2009) Türkiye İstatistik Yıllığı (Statistical Yearbook of Turkey), Ankara
52. Disney ER, Elkins IJ, McGue M ve ark. (1999) Effects of ADHD, conduct disorder, and gender on substance use and abuse in adolescence. *Am J Psychiatry.* 156: 1515-21
53. Dom G, D'haene P, Hulstijn W. (2006a) Impulsivity in abstinent early and late onset alcoholics: differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction* 101: 50-9.
54. Dom G, Hulstijn W, Sabbe B. (2006b) Differences in impulsivity and sensation seeking between early- and late-onset alcoholics. *Addict Behav.* 31(2): 298-308
55. Drews E, Zimmer A (2010) Modulation of alcohol and nicotine responses through the endogenous opioid system. *Prog Neurobiol.* 90: 1-15.
56. Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X ve ark. (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: 705-14.

57. Edenberg HJ (2007) The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health*. 30(1): 5-13.
58. Ehlers CL, Gilder DA, Wall TL ve ark. (2004) Genomic screen for loci associated with alcohol dependence in Mission Indians. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 129B: 110-5.
59. Ellickson PL, Tucker JS, Klein DJ. (2003) Ten-year prospective study of public health problems associated with early drinking. *Pediatrics* 111: 949-55.
60. Enoch MA, Schuckit MA, Johnson BA ve ark. (2003) Genetics of alcoholism using intermediate phenotypes. *Alcohol Clin Exp Res*. 27(2): 169-76.
61. Evren C, Çetin R, Dalbudak E ve ark. (2009) Yatarak tedavi gören erkek alkol bağımlısı hastalarda Cloninger'ın kişilik boyutlarının alkol aşermesi ile ilişkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19(4).
62. Evren C, Dalbudak E, Cakmak D. (2009) Personality dimensions in male patients with early-onset alcohol dependence who seek treatment. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 46(3): 204-6.
63. Faraone SV, Wilens TE, Petty C ve ark. (2007) Substance use among ADHD adults: implications of late onset and subthreshold diagnoses. *Am J Addiction* 16 (Suppl. 1): 24-32.
64. First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1996) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV), Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc.
65. First MB, Gibbon M, Spitzer RL ve ark. (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders, (SCID-II). Washington, D.C., Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc.
66. Foroud T, Li TK. (1999) Genetics of alcoholism: a review of recent studies in human and animal models. *Am J Addict*. 8(4): 261-78.
67. Foroud T, Edenberg HJ, Goate A ve ark. (2000) Alcoholism susceptibility loci: confirmation studies in a replicate sample and further mapping. *Alcohol Clin Exp Res*. 24: 933-45.
68. Franke P, Nothen MM, Wang T ve ark. (1999) Human delta-opioid receptor gene and susceptibility to heroin and alcohol dependence. *Am J Med Genet*. 88: 462-4.
69. Franke B, Neale B, Faraone S (2009) Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*. 126: 13-50.
70. Fromme K, De Wit H, Hutchison KE ve ark. (2004) Biological and behavioral markers of alcohol sensitivity. *Alcohol Clin Exp Res*, 28, 247-56.



71. Galimberti D, Scarpini E, Venturelli E ve ark. (2008) Association of a NOS1 promoter repeat with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 29(9):1359-65.
72. Gelernter J, Goldman D, Risch N (1993) The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism. A reappraisal. *JAMA*. 269(13): 1673-7.
73. Gelernter J, Kranzler H, Cubells J (1999) Genetics of two mu opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol and drug dependent subjects. *Mol Psychiatry*. 4: 476-83.
74. Gelernter J, Kranzler HR (2009) Genetics of alcohol dependence. *Hum Genet*. 126: 91-9.
75. Gelernter J, Kranzler HR, Panhuysen C ve ark. (2009) Dense genomewide linkage scan for alcohol dependence in African Americans: significant linkage on chromosome 10. *Biol Psychiatry*. 65: 111-5.
76. Gilder FJ, Hodgkinson S, Murray RM (1993) ADH and ALDH genotype profiles in Caucasians with alcohol-related problems and controls. *Addiction*. 88(3): 383-8.
77. Glatt MM (1976) Alcoholism disease concept and loss of control revisited. *Br J Addict Alcohol Other Drugs*. 71: 135-44.
78. Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G ve ark. (1992) Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet*. 88(3): 344-6.
79. Goldman D, Oroszi G, O'Malley S ve ark. (2005) COMBINE genetics study: the pharmacogenetics of alcoholism treatment response: genes and mechanisms. *J Stud Alcohol (Suppl.)* 15: 56-64.
80. Goodwin DW, Schulsinger E, Knop J. (1974) Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 31: 164-9
81. Goodwin DW, Schulsinger E, Knop J. (1977) Alcoholism and depression in adopted-out daughters of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 34: 751-5.
82. Gottesman II, Gould TD. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160(4): 636-45.
83. Grammatikopoulos G, Pignatelli M, D'Amico F ve ark. (2002) Selective inhibition of neuronal nitric oxide synthesis reduces hyperactivity and increases non-selective attention in the Naples High-Excitability rat. *Behav Brain Res*. 130(1-2): 127-32.
84. Grant BF, Dawson, DA. (1997) Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse*. 9: 103-10

85. Güleç H, Tamam L, Güleç MY ve ark. (2008) Psychometric properties of the Turkish version of the Barratt impulsiveness scale-11. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 18: 251-258.
86. Güleç H (2010) Ayaktan Başvuruda Bulunan Alkol Kötüye Kullanan Erkek Hastalarda impulsivite - Bir Ön Çalışma, Yeni Symposium. 48(2).
87. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM ve ark. (2006) Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin (Adult ADD/ADHD DSM IV- Based Diagnostic Screening and Rating Scale) dilsel eşdeğerlilik, geçerlik güvenirlik ve norm çalışması. Türkiye’de Psikiyatri, 8: 98-107.
88. Güngör BB, Gülseren Ş, Dalmış A ve ark. (2013) Alkol bağımlılığı başlangıç yaşı ve aile öyküsünün dürtüsellik ve kompulsivite ile ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Derg. 14: 267-74.
89. Gürel ŞC (2011) Alkol bağımlılığında norepinefrin taşıyıcısı ve  $\mu$ -opiyat reseptörü gen polimorfizmleri. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
90. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E ve ark. (2007) Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry 64(7): 830-42.
91. Hauser J, Rybakowski J. (1997) Three clusters of male alcoholics. Drug Alcohol Depend 48(3): 243-50.
92. Heath AC, Bucholz KK, Madden PA ve ark. (1997) Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. Psychol Med. 27: 1381-96.
93. Herman AI, Philbeck JW, Vasilopoulos NL ve ark. (2003) Serotonin transporter promoter polymorphism and differences in alcohol consumption behaviour in a college student population. Alcohol Alcohol, 38: 446-9.
94. Hesselbrock V. (1996) Female alcoholism: new perspectives-findings from the COGA Study. Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. Alcohol Clin Exp Res. 20: 168A-171A
95. Hesselbrock VM, Hesselbrock MN. (2006) Are there empirically supported and clinically useful subtypes of alcohol dependence? Addiction. 101(Suppl 1): 97-103
96. Hicks BM, Krueger RF, Iacono WG ve ark. (2004) Family transmission and heritability of externalizing disorders: a twin-family study. Arch Gen Psychiatry. 61: 922-8.
97. Hibell B, Andersson B, Bjarnason T ve ark. (2004) The ESPAD Report 2003. Alcohol and Other Drug Use Among Students in 35 European Countries. The

Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN) and the Pompidou Group at the Council of Europe. Stockholm.

98. Hoogman M, Aarts E, Zwiers M ve ark. (2011) Nitric oxide synthase genotype modulation of impulsivity and ventral striatal activity in adult ADHD patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 168: 1099-1106.
99. Huang SY, Lu RB, Ma KH ve ark. (2008) Norepinephrine transporter polymorphisms T-182C and G1287A are not associated with alcohol dependence and its clinical subgroups. *Drug Alcohol Depend.* 92: 20-6.
100. Itzhak Y, Roger-Sanchez C, Anderson KL (2009) Role of the nNOS gene in ethanol-induced conditioned place preference in mice; *Alcohol.* 43(4): 285-91.
101. İnce A, Doğruer Z, Türkçapar MH. (2002) Erken ve geç başlangıçlı erkek alkol bağımlılarında sosyodemografik, klinik ve psikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması. *Klinik Psikiyatri.* 5: 82-91.
102. Jellinek EM. (1960) The disease concept of alcoholism. New Brunswick, Hillhouse Press.
103. Johann M, Bobbe G, Putzhammer A ve ark. (2003) Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcohol Clin Exp Res.* 27: 1527-34.
104. Johnson BA, Ait-Daoud N (2005) Alcohol Clinical Aspects. Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. 4th edition. s.151-163. Eds: Lovinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Lippincott-Williams Wilkins, PA.
105. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. (1994) Alcohol related disorders. 7th ed. Kaplan and Sadocks, Synopsis of Psychiatry, behavioral sciences clinical psychiatry. Williams and Wilkins. s.396-411.
106. Karaoguz MY, Onen I, Cosar B ve ark. (2004) Lack of association between TaqI A RFLP of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in type II Turkish alcoholics. *Korean J Genetics* 26(2): 1-6.
107. Kendler KS, Neale MC, Heath AC ve ark. (1994) A twin-family study of alcoholism in women. *Am J Psychiatry* 151(5): 707-15.
108. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51: 8-19.
109. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA (1996) The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry*, 66: 17-31.

110. Kessler RC, Adler L, Barkley R ve ark. (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163:716-23.
111. Khanna JM, Morato GS, Shah G ve ark. (1993) Inhibition of nitric oxide synthesis impairs rapid tolerance to ethanol. *Brain Res Bull.* 32(1): 43-7.
112. Kieffer BL (1995) Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides. *Cell Mol Neurobiol*, 15: 615-35.
113. Kiss JP, Vizi ES (2001) Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. *Trends Neurosci.* 24(4):211-5.
114. Knych ET (1994) Ethanol inhibits nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission in the anococcygeus muscle of the rat. *Alcohol Clin Exp Res.* 18(3): 566-70.
115. Koob GF (2009) Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology* 56(1): 18-31.
116. Koopmans JR, Boomsma DI (1996) Familial resemblances in alcohol use: genetic or cultural transmission? *J Stud Alcohol.* 57(1): 19-28.
117. Kovac I, Rouillard E, Mérette C ve ark. (1999) Exploring the impact of extended phenotype in stratified samples. *Genet Epidemiol.* 17(Suppl 1): 211-6.
118. Köse S, Sayar K, Kalelioğlu U ve ark. (2004) Mizaç ve karakter envanteri (Türkçe TCI): Geçerlik, güvenilirliği ve faktör yapısı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni (Bulletin of Clinical Psychopharmacology)* 14: 107-131.
119. Kuo PH, Kalsı G, Prescott CA ve ark. (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.*
120. Laas K, Reif A, Herterich S ve ark. (2011) P.6.b.014 NOS1 gene Ex1f-VNTR polymorphism influences alcohol consumption in humans. *European Neuropsychopharmacology*, Cilt 21(Suppl 3): s575.
121. Lachman HM, Papolos DF, Saito T ve ark. (1996) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6: 243-50.
122. Lallemand F, De Witte P (1997) L-NNA decreases cortical vascularization, alcohol preference and withdrawal in alcoholic rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 58(3): 753-61.

123. Lane SD, Cherek DR, Rhoades HM ve ark. (2003) Relationships among laboratory and psychometric measures of impulsivity: implications in substance abuse and dependence. *Addict Disord Treat.* 2: 33-40.
124. Lesch OM, Walter H. (1996) Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol Alcohol Suppl.* 1: 63-7.
125. Lesch OM, Dietzel M, Musalek M ve ark. (1998) The course of alcoholism. Long-term prognosis in different subtypes. *Forensic Sci Int.* 36(1-2): 121-38
126. Levin JD (1995) Psychodynamic treatment of alcohol abuse. Barber JP, Crits-Christoph P (editors) *Dynamic Therapies for Psychiatric Disorders (Axis I)*. 1. baskı, New York: Basic Books, 193-229.
127. Linda V (1999) Berens. *Sixteen Personality Types: Descriptions for Self-Discovery*. Telos Publications, California
128. Loh EW, Lane HY, Chen CH ve ark. (2006) Glutamate decarboxylase genes and alcoholism in Han Taiwanese Men. *Alcohol Clin Exp Research*, 30: 1817-1823.
129. Long JC, Knowler WC, Hanson RL ve ark. (1998) Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet.* 81: 216-21.
130. Lukasiewicz M, Neveu X, Blecha L ve ark. (2008) Pathways to substance-related disorder: a structural model approach exploring the influence of temperament, character, and childhood adversity in a national cohort of prisoners. *Alcohol Alcohol*, 43: 287-95
131. Lusher JM, Chandler C, Ball D. (2001) Dopamine D4 receptor gene (DRD4) is associated with Novelty Seeking (NS) and substance abuse: the saga continues. *Mol Psychiatry.* 6(5): 497-9.
132. Morey LC, Roberts WR, Penk W (1987) MMPI alcoholic subtypes: Replicability and validity of the 2-8-7-4 subtype. *Journal of Abnormal Psychology*, 96(2): 164-166
133. McCown WG (1988) Multi-impulsive personality disorder and multiple substance abuse: evidence from members of self-help groups. *Br J Addict.* 83(4): 431-2.
134. McGue M, Pickens RW, Svikis DS (1992) Sex and age effects on the inheritance of alcohol problems: a twin study. *J Abnorm Psychol*, 101: 3-17.
135. Miller L (1991) Predicting relapse and recovery in alcoholism and addiction: neuropsychology, personality, and cognitive style. *J Subst Abuse Treat.* 8: 277-91.

136. Moller L, Matic S. (2010) Best practice in estimating the costs of alcohol recommendations for future studies, Copenhagen, Denmark, WHO Regional Office for Europe.
137. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. (1997) International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev.* 49(2):137-42.
138. Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M ve ark. (1994) Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry.* 51(1): 34-8.
139. Noble EP, Blum K, Ritchie T ve ark. (1991) Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 48(7): 648-54.
140. Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL ve ark. (1998) D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet.* 81(3): 257-67.
141. Ohlmeier MD, Peters K, Te Wildt BT ve ark. (2008) Comorbidity of alcohol and substance dependence with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol*, 43: 300-4.
142. Osier MV, Pakstis AJ, Soodyall H ve ark. (2002) A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity. *Am J Hum Genet.* 71(1): 84-99
143. Ögel K, Taner S, Eke CY. (2006) Tobacco, Alcohol and Substance Use Prevalence Among 10th Grade Students: Istanbul Sample. *Bağımlılık Dergisi* 7(1): 18-23.
144. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM- IV Eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12: 233-236.
145. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995) Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51: 768-774.
146. Penick EC, Powel BJ, Nickel EJ (1990) Examination of Cloninger's type 1 and type 2 alcoholism with a sample of men alcoholics in treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 14: 623-9.
147. Penick EC, Nickel EJ, Powell BJ ve ark. (1999) The comparative validity of eleven alcoholism typologies. *J Stud Alcohol*, 60: 188-202.
148. Pratt WM, Davidson D (2009) Role of the HPA axis and the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor in stress-induced drinking behavior. *Alcohol Alcohol*, 44, 358-65.

149. Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry*, 156: 34-40.
150. Prescott CA, Kendler KS (2001) Associations between marital status and alcohol consumption in a longitudinal study of female twins. *J Stud Alcohol*, 62: 589-604.
151. Prescott CA (2002) Sex differences in the genetic risk of alcoholism. *Alcohol Res Health* 4: 264-273.
152. Prescott CA, Caldwell CB, Carey G ve ark. (2005) The Washington University Twin Study of alcoholism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 134B: 48-55.
153. Prescott CA, Sullivan PF, Kuo PH ve ark. (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: 603-11.
154. Ravaja N, Keltikangas-Jarvinen K (2001) Cloninger's temperament and character dimensions in young adulthood and their relation to characteristics of parental alcohol use and smoking. *J Stud Alcohol*, 62: 98-104
155. Regier DA, Farmer ME, Rae DS (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 264: 2511-2518.
156. Reich T, Edenberg HJ, Goate A ve ark. (1998) Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet*. 81(3):207-15.
157. Reif A, Lesch KP. (2003) Toward a molecular architecture of personality. *Behav Brain Res*. 139(1-2): 1-20.
158. Reif A, Herterich S, Strobel A ve ark. (2006) A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Mol Psychiatry*. 11(3):286-300.
159. Reif A, Jacob CP, Rujescu D ve ark. (2009) Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 66(1): 41-50.
160. Reif A. (2010) Is NOS1 a genetic link between RLS and ADHD? *Psychiatr Res*. 44(1): 60-1.
161. Rezvani AH, Grady DR, Peek AE ve ark. (1995) Inhibition of nitric oxide synthesis attenuates alcohol consumption in two strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 50 (2): 265-70.

162. Richardson HN, Lee SY, O'dell LE ve ark. (2008) Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state. *Eur J Neurosci*, 28: 1641-53.
163. Rommelspacher H, Smolka M, Schmidt LG ve ark. (2001) Genetic analysis of the mu-opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol*, 24: 129-35.
164. Rounsaville BJ, Kranzler HR, Ball S ve ark. (1998) Personality disorders in substance abusers: relation to substance use. *J Nerv Ment Dis*, 186: 87-95.
165. Rubio G, Jiménez M, Rodriguez-Jimenez R ve ark. (2008) The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-years follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 32: 1-7.
166. Saccone NL, Kwon JM, Corbett J ve ark. (2000) A genome screen of maximum number of drinks as an alcoholism phenotype. *Am J Med Genet*. 96(5): 632-7.
167. Sayın A, Karslıoğlu E, Arıkan Z ve ark. (2004) Alkol bağımlısı bir grup hastada kişilik zellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, 5(1).
168. Schuckit MA, Wilhelmsen K, Smith TL ve ark. (2005) Autosomal linkage analysis for the level of response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 29(11): 1976-82.
169. Schuckit MA (2009) An overview of genetic influences in alcoholism. *J Subst Abuse Treat*. 36(1): 5-14.
170. Selzer ML (1971) The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry*, 127: 1653-8.
171. Shioe K, Ichimiya T, Suhara T ve ark. (2003) No association between genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET. *Synapse*, 48: 184-8
172. Sigvardsson S, Bohman M, Cloninger CR (1996) Replication of the Stockholm Adoption Study of alcoholism. Confirmatory cross-fostering analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 681-7.
173. Skinstad AH, Swain, A. (2001) Comorbidity in a clinical sample of substance abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 27: 45-64.
174. Sorias S, Saygılı R, Elbi H. (1990) DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Grüşmesi Türkçe Versiyonu, Kişilik Bozuklukları Formu: SCID II, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi.
175. Soyka M, Preuss UW, Hesselbrock V ve ark. (2008) GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *J Psychiatr Res*, 42: 184-91.



176. Sun HF, Chang YT, Fann CS ve ark. (2002) Association study of novel human serotonin 5-HT(1B) polymorphisms with alcohol dependence in Taiwanese Han. *Biol Psychiatry*. 51(11):896-901.
177. Şahin MM (1997) Alkol Raporu. Tüketiciler Birliği. [www.tuketiciler.org](http://www.tuketiciler.org)
178. Tanaka F, Shiratori Y, Yokosuka O ve ark. (1997) Polymorphism of alcohol-metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese men. *Alcohol Clin Exp Res*. 21(4): 596-601.
179. Uzbay T, Oglesby MW. (2001) Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 25(1): 43-52.
180. Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H ve ark. (1999) Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Molecular Psychiatry*, 4: 286.
181. Tolstrup JS, Nordestgaard BG, Rasmussen S ve ark. (2008) Alcoholism and alcohol drinking habits predicted from alcohol dehydrogenase genes. *Pharmacogenomics J*. 8(3): 220-7.
182. Town T, Abdullah L, Crawford F ve ark. (1999) Association of a functional mu-opioid receptor allele (+118A) with alcohol dependency. *Am J Med Genet*, 88: 458-61.
183. Treutlein J, Kissling C, Frank J ve ark. (2006) Genetic association of the human corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR1) with binge drinking and alcohol intake patterns in two independent samples. *Mol Psychiatry*, 11: 594-602.
184. Tufan AE, Yalug I (2010) Erişkinlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Türkiye verilerine dayalı bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 11: 351-9.
185. Turgay A (1998). ADHD: Solve Those Common Treatment Problems. *Purst Exchange*. 6(7)
186. Türkçapar MH, Akdemir A, Elverici ŞK ve ark.(1997) Yatarak tedavi gören bir grup alkol bağımlısında ek psikiyatrik hastalıklar, kişilik bozuklukları, depresyon ve kaygı düzeyleri. *3P Dergisi*. 5: 29-34.
187. Uçar G, Demir B, Yabanoğlu S ve ark. (2004) Correlation between platelet monoamine oxidase activity and serotonin content in alcoholism subtypes. *FABAD J Pharm Sci*, 29: 159-67.
188. Uzbay T, Oglesby MW. (2001) Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 25(1): 43-52.
189. Varma VK, Basu D, Malhatra A ve ark. (1994) Correlates of early and late onset alcohol dependence. *Addict Behav*, 19(6): 609-619.

190. Verheul R, Van Den Brink, Hartgers C (1995) Prevalence of Verheul R, Van Den Brink, Hartgers C (1995) Prevalence of personality disorders among alcoholics and drug addicts: an overview. *Eur Addict Res*, 1: 166-177.
191. Verheul R, van den Brink W, Geerlings PJ (1999) A three- pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol*, 34: 197-222.
192. Verheul R, Kranzler HR, Poling J ve ark. (2000) Co-occurrence of Axis I and Axis II disorders in substance abusers. *Acta Psychiatr Scand*, 101:110-118.
193. Verheul R (2001) Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *Eur Psychiatry*, 16: 274-282.
194. Verheul R, Van Den Bosch L, Ball SA (2005) Substance abuse, Washington, DC, American Psychiatric Pub.
195. Von Knorring L, Von Knorring AL, Smigan L ve ark. (1987) Personality traits in subtypes of alcoholics. *J Stud Alcohol*, 48: 523-7
196. Walker A, Maher J, Coulthard M ve ark. (2001) Drinking, in *Living in Britain: Result from the 2000/01, General Household Survey*, London
197. Varma VK, Basu D, Malhotra A ve ark. (1994) Correlates of early- and late-onset alcohol dependence. *Addict Behav*. 19(6):609-19.
198. Warner LA, White HR. (2003) Longitudinal effects of age at onset and first drinking situations on problem drinking. *Subst Use Misus*. 38: 1983-2016.
199. Wender P, Wolf L, Wassertein J (2001) Adults with ADHD: An overview. In J.Wasserstein, L.Wolf, & F.F.LeFever (Eds.), *Adult attention deficit disorder: Brain mechanism and life outcomes*. New York Academy of Science Annals 931:1-16.
200. Wernicke C, Samochowiec J, Schmidt LG ve ark. (2003) Polymorphisms in the N-methyl-D-aspartate receptor 1 and 2B subunits are associated with alcoholism related traits. *Biol Psychiatry*, 54: 922-8.
201. Wetterling T, Veltrup C, John U ve ark. (2003) Late onset alcoholism. *Eur Psychiatry*, 18: 112-8.
202. Whiteside SP, Lynam DR (2001) The Five Factor Model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Differ*. 30(4): 669-89
203. Whiteside SP, Lynam DR, Miller JD ve ark. (2005) Validation of the UPPS impulsive behaviour scale: a four-factor model of impulsivity. *European Journal of Personality*. 19(7): 559-74

204. Wilens TE, Prince JB, Biederman J ve ark. (1995) Attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid substance use disorders in adults. *Psychiatr Serv.* 46(8): 761-3.
205. Wilens TE, Biederman J, Mick E ve ark. (1997) Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis.* 185:475-82.
206. Wilens TE (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am.* 27(2): 283-301
207. Wilens TE (2006) Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. *Am J Psychiatry.* 163(12): 2059-63.
208. World Health Organization Global Status Report on Alcohol (2004); World Health Organization (WHO) Department of Mental Health and Substance Abuse, Geneva
209. Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC ve ark. (2000) Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat Neurosci,* 3: 465-71.
210. Yargıç İ, Ersoy E, Oflaz SB (2011) UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği ile Psikiyatri Hastalarında Dürtüsellik Ölçümü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 21(2): 139-46.
211. Yoshida A, Ikawa M, Hsu LC ve ark. (1985) Molecular abnormality and cDNA cloning of human aldehyde dehydrogenases. *Alcohol.* 2(1): 103-6.
212. Yuan H, Marazita ML, Hill SY (1996) Segregation analysis of alcoholism in high density families: a replication. *Am J Med Genet.* 67(1): 71-6.
213. Zimatkin SM, Pronko SP, Vasiliou V ve ark. (2006) Enzymatic mechanisms of ethanol oxidation in the brain. *Alcohol Clin Exp Res.* 30(9): 1500-5.
214. Zucker RA, Fitzgerald HE (1991) Early developmental factors and risk for alcohol problems. *Alcohol Health Res World* 15: 18-24.
215. Zucker RA, Ellis DA, Bingham RC ve ark. (1996) The development of alcoholic subtypes: risk variation among alcoholic families during the early childhood years. *Alcohol Health Res World.* 20: 46-51.

## EKLER

### **EK 1-A: DSM-IV-TR Alkol Bağımlılığı Tanı Ölçütleri**

12 aylık bir dönem içinde herhangi bir zaman ortaya çıkan, aşağıdakilerden üçü (ya da daha fazlası) ile kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir bozulmaya ya da sıkıntıya yol açan uygunsuz bir madde kullanımı örüntüsü;

1. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere tolerans gelişmiş olması;

a) Entoksikasyon oluşması ya da kişinin istediği etkiye ulaşabilmesi için tüketilen alkol dozunun zamanla belirgin derecede artması

b) Aynı miktarda alkolün zamanla belirgin derecede daha az etkiye neden olması

2. Aşağıdakilerin biri ile tanımlandığı üzere yoksunluk gelişmiş olması;

a) Alkole özgü yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması

b) Yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmaması için alkol tüketmek

3. Alkolün, genellikle niyetlenilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun zamanda tüketilmesi.

4. Alkol kullanımını bırakmak ya da denetim altına almak için sürekli bir istek ve boşa çıkan çabaların varlığı

5. Alkole ulaşmak, alkol tüketmek ya da alkolün etkilerinden kurtulmak için çok fazla vakit harcanması.

6. Alkol kullanımı nedeniyle önemli toplumsal, mesleki veya boş zaman etkinlikleri bırakılması ya da azaltılması.

7. Muhtemelen alkol kullanımından kaynaklandığı veya alevlendiği bilinen tekrarlayıcı fiziksel veya psikolojik sorunlara rağmen alkol tüketilmeye devam edilmesi.

**EK 1-B: DSM IV-TR Alkol Yoksunluğu için Tanı Ölçütleri**

- A. Çok fazla ve uzun süreli ağır alkol tüketiminin sonlandırılması (veya tüketilen dozun azaltılması)
- B. A ölçütünün karşılanmasından saatler veya bir kaç gün içinde aşağıdakilerin iki (ya da daha fazlasının) ortaya çıkması:
1. Otonomik hiperaktivite (örn. terleme ve nabız hızının 100'den fazla olması)
  2. Elde tremorun artması
  3. Uykusuzluk
  4. Bulantı veya kusma
  5. Geçici görme, dokunma veya işitme varsanıları veya yanılısamalar
  6. Psikomotor ajitasyon
  7. Anksiyete
  8. Grand-mal nöbetler
- C. B ölçütündeki belirtilerin sosyal, mesleki veya diğer önemli işlev alanlarında anlamlı derecede bozulmaya veya rahatsızlığa neden olması
- D. Bu belirtilerin genel tıbbi durum veya başka bir ruhsal rahatsızlık ile daha iyi açıklanamaması.

**EK 2: Sosyodemografik Bilgi Formu ve Alkol Alım Özellikleri****Demografik Bilgi Formu**

Doğum yeri:

Anne - doğum yeri:

Baba - doğum yeri:

A.Dede - doğum yeri:

Anneanne - doğum yeri:

B.Dede - doğum yeri:

Babaanne - doğum yeri:

Meslek:

Çalışıyor

Çalışmıyor-işsiz

Emekli

Öğrenci

Son altı ayda kazanılan ortalama aylık gelir:

Evlilik durumu:

Çocuk sayısı:

Eğitim süresi:

Bilgi alınabilecek bir yakınının adı ve telefonu:

Sağlık güvencesi:

Aile Öyküsü:

### **Alkol Kullanım Özellikleri**

Hastaneye yatış tarihi

Kullandığı alkollü içkiler:

Gündüz alkol alımı:

Kullanım sıklığı:

Ortalama günlük kullandığı alkol miktarı (son altı ayda):

Günlük en fazla kullandığı miktar (herhangi bir dönemde):

Entoksikasyon sıklığı (son bir ayda kaç kere?):

Tercih ettiği alkollü içki:

Alkol bırakma dönemleri ve süreleri:

Deliryum tremens öyküsü:

Alkole bağlı gelişebilecek sağlık sorunları:

Demans

Nöropati

Alkolik halüsinozis

Alkol paranoyası

Mide-barsak etkileri

Pankreatit / Safra kesesi patolojileri

Karaciğer etkileri: Transaminazlarda yükselme / Yağlanma / Siroz

Alkolik kardiyomyopati

Kanser: Baş-boyun / özofagus / mide / karaciğer / kolon / diğer

Alkole bağlı sorunlar nedeniyle hastaneye yatış? Kaç kere?

**Erken-Geç başlangıç ayırımı için tanı ölçütleri**

- İlk kez ne zaman alkol aldınız? <20 yaş / >20 yaş / >25
- Günlük alkol almaya ne zaman başladınız? <20 yaş / >20 yaş / >25
- Alkollü içki temin edebilmek için maddi kaynaklarınızı zorlar mıydınız?  
(borçlanma, izinsiz para alma... vs.) E / H
- Alkollü içkiler almadığınızda herhangi bir fiziksel sorun yaşar mıydınız? E/H
- Alkole bağlı sosyal yaşamınızda herhangi bir fiziksel sorun yaşadığınızı ya da önemli bazı sorumluluklarınızı aksattığınızı hatırlıyor musunuz?  
Alkole bağlı okulu aksatma E / H  
Alkole bağlı işi aksatma E / H  
Arkadaş-ebeveyn-aile ilişkilerinde sorunlar E / H  
Kavga-suç teşkil edecek işlere karışma E / H  
Alkole bağlı trafik kazası / trafik cezası E / H  
Alkole bağlı maddi kayıp E / H  
Alkole bağlı askerlik hizmetinde disiplin suçları E / H  
Diğer .....
- Alkole bağlı fiziksel rahatsızlık öyküsü? E / H  
(Tıbbi durumlar, kaza-travma sonucu oluşabilecek sorunlar)
- Yakınlarınızın alkol kullanımınıza ilişkin görüş /  
telkin / uyarıları oldu mu? E / H
- Alkole ilişkin sorunlar nedeni ile bir hekime  
başvurmanız önerildi mi? E / H
- Alkole ilişkin sorunlar nedeni ile bir hekime  
başvurmayı düşündünüz mü? E / H



### **EK 3: Mizaç Karakter Envanteri**

#### Mizaç Karakter Envanteri

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 şu anda nasıl hissettiğiniz değil, **ÇOĞU KEZ** ya da **GENELLİKLE** 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 “**DOĞRU**” ya da “**YANLIŞ**” seçeneğini **daire içine alarak** işaretleyiniz.

#### **Bir örnek:**

Bu anket formunu nasıl dolduracağımı biliyorum.

**DOĞRU** **YANLIŞ**

\*\*\*\*\*

Her ifadeyi dikkatlice okuyunuz, ancak yanıtlarken çok zaman harcamayınız.

**Lütfen bütünüyle yanıttan emin olmasanız bile, her ifadeyi yanıtlayınız.**

**Bu anket formunda doğru ya da yanlış yanıtlar olmadığını unutmayınız**  
ve

**Sadece kendi kişisel görüş ve duygularınızı belirtiniz.**

1.Çoğu kimseye zaman kaybı gibi gelse de, sırf eğlence ya da heyecan olsun diye çoğu kez yeni şeyler denerim.	DOĞRU	YANLIŞ
2.Çoğu kimseyi kaygılandırılan durumlarda bile, genellikle her şeyin iyiye gideceğine güvenirim.	DOĞRU	YANLIŞ
3.Çoğu kez güzel bir konuşma ya da şiirden derinden etkilenirim.	DOĞRU	YANLIŞ
4.Çoğu kez koşulların kurbanı olduğumu düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
5.Benden çok farklı olsalar bile, genellikle başkalarını olduğu gibi kabul ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
6.Mucizelerin olabileceğine inanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
7.Beni incitenlerden intikam almak hoşuma gider.	DOĞRU	YANLIŞ
8.Bir şeye yoğunlaştığımda, çoğu kez zamanın nasıl geçtiğinin farkına varmam.	DOĞRU	YANLIŞ
9.Çoğu kez yaşamımın pek az bir amacı ya da anlamı olduğunu düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
10.Herkesin ilerleyebilmesi için sorunlara çözüm bulmada yardımcı olmak isterim.	DOĞRU	YANLIŞ
11.Belkide yaptığımdan daha fazlasını başarabilirim, ancak bir şeye ulaşmak için kendimi gereğinden fazla zorlamada yarar görmüyorum.	DOĞRU	YANLIŞ
12.Başkaları endişelenecek bir şey olmadığını düşünseler bile, tanıdık olmayan ortamlarda çoğu kez gergin ve endişeli hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
13.İşleri yaparken geçmişte nasıl yapıldığını düşünmeksizin, çoğu kez o anda nasıl hissettiğimi temel alarak yaparım.	DOĞRU	YANLIŞ
14.İşleri başkalarının arzularına bırakmaktansa, genellikle kendi tarzıma göre yaparım.	DOĞRU	YANLIŞ
15.Çoğu kez çevremdeki kimselerle öylesine bağlantılı olduğumu düşünürüm ki, sanki aramızda bir ayrılık yokmuş gibi gelir.	DOĞRU	YANLIŞ
16.Benden farklı düşünceleri olan kimselerden genellikle hoşlanmam.	DOĞRU	YANLIŞ
17.Çoğu durumda doğal tepkilerim geliştirmiş olduğum iyi alışkanlıklara dayanır.	DOĞRU	YANLIŞ
18.Birçok eski arkadaşımın güvenini kaybedecek olsam bile, zengin ve ünlü olmak için, yasal olan hemen her şeyi yaparım.	DOĞRU	YANLIŞ
19.Çoğu kimseden daha çok tedbirli ve denetimliyimdir.	DOĞRU	YANLIŞ
20.Bir şeylerin yanlış gidebileceğinden endişelendiğim için, çoğu kez yapmakta olduğum işi bırakmak zorunda kalırım.	DOĞRU	YANLIŞ
21.Yaşantı ve duygularımı kendime saklamak yerine, arkadaşlarımla açıkça tartışmaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
22.Çoğu kimseden daha az enerjiye sahibim ve daha çabuk yorulurum.	DOĞRU	YANLIŞ
23.Yapmakta olduğum işe kendimi fazla kaptırıp başka her şeyi unuttuğumdan, çoğu kez “dalgın” olarak adlandırılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
24.Ne yapmak istediğimi seçmede kendimi nadiren özgür hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ

25. Bir başkasının duygularını çoğu kez kendiminkiler kadar önemserim.	DOĞRU	YANLIŞ
26. Bir kaç saat sessiz ve hareketsiz kalmaktansa, çoğu zaman biraz riskli şeyler (sarp tepelerde ve keskin virajlarda araba kullanmak gibi) yapmayı tercih ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
27. Tanımadığım kimselerin yanında güvenli hissetmediğim için çoğu kez yabancılarla tanışmaktan kaçınırım.	DOĞRU	YANLIŞ
28. Başkalarını memnun etmekten çok hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
29. Bir iş yaparken “yeni ve geliştirilmiş” yollardan çok, eski “denenmiş ve doğru” yolları tercih ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
30. Zaman bulamadığım için genellikle işleri önemlilik sırasına göre yapamam.	DOĞRU	YANLIŞ
31. Çoğu kez hayvan ve bitkileri yok olmaktan kurtarmaya yarayacak işler yaparım.	DOĞRU	YANLIŞ
32. Çoğu kez başka herkesten daha zeki olmayı dilerim.	DOĞRU	YANLIŞ
33. Düşmanlarıma acı çektiğini görmek bana hoşnutluk verir.	DOĞRU	YANLIŞ
34. Fırsat buldukça düzenli olmaktan ve kişiler için kurallar koymaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
35. Dikkatim çoğu kez başka bir şeye kaydığı için, uzunca bir süre aynı şeylerle ilgilenemem.	DOĞRU	YANLIŞ
36. İşleri tekrar tekrar yapmak, bana çoğu anlık dürtüler ya da telkinden daha güçlü alışkanlıklar edinmemi sağladı.	DOĞRU	YANLIŞ
37. Genellikle başkaları vazgeçse bile çalışmaya devam edecek kadar kararlıyım.	DOĞRU	YANLIŞ
38. Yaşamda bilimsel olarak açıklanamayan çoğu şeye hayran kalırım.	DOĞRU	YANLIŞ
39. Bırakabilmeyi dilediğim birçok kötü alışkanlığım var.	DOĞRU	YANLIŞ
40. Sorunlarıma çoğu kez bir başkasının çözüm sağlamasını beklerim.	DOĞRU	DOĞRU
41. Çoğu kez nakit param bitinceye ya da aşırı kredi kullanıp borçlanıncaya değin para harcarım.	DOĞRU	YANLIŞ
42. Gelecekte bir hayli şanslı olacağımı düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
43. Hafif rahatsızlık ya da gerginlikten çoğu kimseye göre daha geç kurtulurum.	DOĞRU	YANLIŞ
44. Yalnız olmak beni her zaman rahatsız etmez.	DOĞRU	YANLIŞ
45. Gevşerken çoğu kez beklenmedik içgörü ya da anlayış parıltıları yaşarım.	DOĞRU	YANLIŞ
46. Başkalarının benden ya da işleri yapma tarzımdan hoşlanıp hoşlanmadıklarına pek aldırım.	DOĞRU	YANLIŞ
47. Herkesi memnun etmek mümkün olmadığı için, genellikle kendim için ne istiyorsam sadece onu yapmaya çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ
48. Görüşlerimi kabul etmeyen kimselere karşı sabırlı değilimdir.	DOĞRU	YANLIŞ

49.Çoğu kimseyi pek de iyi anladığım söylenemez.	DOĞRU	YANLIŞ
50.Ticarette başarılı olmak için sahtekar olmak zorunda değilsiniz.	DOĞRU	YANLIŞ
51.Bazen kendimi doğayla öylesine bağlantılı hissederim ki, her şey tek bir canlı organizmanın parçasıymış gibi görünür.	DOĞRU	YANLIŞ
52.Konuşmalarda konuşan kişi olmaktan çok, iyi bir dinleyiciyimdir.	DOĞRU	YANLIŞ
53.Çoğu kimseden daha çabuk öfkelenirim.	DOĞRU	YANLIŞ
54.Bir grup yabancıyla tanışmak zorunda olduğumda, çoğu kimseden daha sıkılganımdır.	DOĞRU	YANLIŞ
55.Çoğu kimseden daha duygusalımdır.	DOĞRU	YANLIŞ
56.Bazen neler olacağını sezmeme olanak veren bir “altıncı his”e sahipmişim gibi gelir.	DOĞRU	YANLIŞ
57.Birisi beni bir şekilde incitti mi genellikle acısını çıkartmaya çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ
58.Tutumlarımı büyük ölçüde denetimim dışındaki etkiler belirler.	DOĞRU	YANLIŞ
59.Her gün amaçlarıma doğru bir adım daha atmaya çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ
60.Çoğu kez başka herkesten daha güçlü olmayı dilerim.	DOĞRU	YANLIŞ
61.Karar vermeden önce işler konusunda uzunca süre düşünmeyi tercih ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
62.Çoğu kimseden daha çok çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ
63.Çok kolay yorulduğumdan, çoğu kez kısa uykulara ya da ek dinlenme dönemlerine gereksinim duyarım.	DOĞRU	YANLIŞ
64.Başkalarının hizmetinde olmaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
65.Üstesinden gelmem gereken geçici sorunlara aldırmaksızın, daima her şeyin yolunda gideceğini düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
66.Çok miktarda para biriktirmiş olsam bile, kendim için para harcarken zorlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
67.Çoğu kimsenin bedensel tehlike hissettiği durumlarda genellikle sakin ve güvenli kalırım.	DOĞRU	YANLIŞ
68.Sorunlarımı kendime saklamaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
69.Kişisel sorunlarımı çok az ya da kısa bir süre tanıdığım kişilerle tartışmakta sakınca görmem.	DOĞRU	YANLIŞ
70.Seyahat etmek ya da yeni yerler araştırmaktansa evde oturmaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
71.Kendilerine yardımı dokunamayan zayıf kimselere yardım etmenin zekice olduğunu düşünmem.	DOĞRU	YANLIŞ
72.Bana haksız davranmış olsalar bile başkalarına haksızca davranırsam zihinsel huzurum kaçır.	DOĞRU	YANLIŞ
73.İnsanlar genellikle bana nasıl hissettiklerini anlatırlar.	DOĞRU	YANLIŞ

74.Çoğu kez sonsuza değin genç kalabilmeyi dilerim.	DOĞRU	YANLIŞ
75.Yakın bir arkadaşı kaybedince, genellikle çoğu kimseden daha çok üzüntü duyarım.	DOĞRU	YANLIŞ
76.Bazen sanki zaman ve mekanda sonu ve sınırı olmayan bir nesnenin parçasıymışım hissine kapılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
77.Bazen başkalarına karşı sözcüklerle açıklayamadığım bir bağlantı hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
78.Bana geçmişte haksızlık yapmış olsalar bile başka kimselerin duygularını dikkate almaya çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ
79.Katı kurallar ve düzenlemeler olmaksızın insanların her istediklerini yapabilmeleri hoşuma gider.	DOĞRU	YANLIŞ
80.Bir grup yabancıyla buluştuğumda bana arkadaş canlısı olmadıkları söylenmiş olsa bile rahat ve açık sözlü olmayı sürdürürdüm.	DOĞRU	YANLIŞ
81.Gelecekte bir şeylerin kötüye gideceği konusunda genellikle çoğu kimseden daha endişeliyimdir.	DOĞRU	YANLIŞ
82.Bir karara varmadan önce genellikle her olguyu etraflıca düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
83.Başkalarına karşı sempatik ve anlayışlı olmanın pratik ve katı düşünceli olmaktan daha önemli olduğunu düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
84.Çoğu kez etrafımdaki tüm nesnelere karşı güçlü bir bütünlük duygusu hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
85.Çoğu zaman “Süperman” gibi özel güçlerimin olmasını dilerim.	DOĞRU	YANLIŞ
86.Başkaları beni çok fazla denetliyor.	DOĞRU	YANLIŞ
87.Öğrendiklerimi başkalarıyla paylaşmaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
88.Dinsel yaşantılar yaşamımın gerçek amacını anlamamda bana yardımcı olmuştur.	DOĞRU	YANLIŞ
89.Çoğu kez başkalarından çok şey öğrenirim.	DOĞRU	YANLIŞ
90.İşleri tekrar tekrar yapmak, başarılı olmamı sağlayacak pek çok şeyde iyi olmama olanak vermiştir.	DOĞRU	YANLIŞ
91.Söylediğimin abartılı ve gerçek olmadığını bilmeme rağmen, genellikle başkalarının bana inanmalarını sağlayabilirim.	DOĞRU	YANLIŞ
92.Hafif rahatsızlık ya da gerginlikten kurtulmak için daha fazla dinlenme, destek ya da güvenceye gereksinim duyarım.	DOĞRU	YANLIŞ
93.Yaşamak için ilkeler olduğunu ve hiç kimsenin bedelini ödemeksizin bunları çiğneyemeyeceğini bilirim.	DOĞRU	YANLIŞ
94 Başka herkesten daha çok zengin olmak istemem.	DOĞRU	YANLIŞ
95.Dünyayı daha iyi bir yer haline getirmek için kendi yaşamımı severek riske ederdim.	DOĞRU	YANLIŞ
96.Bir şey hakkında uzunca süre düşündükten sonra bile mantıksal nedenlerimden çok duygularıma güvenmeyi öğrendim.	DOĞRU	YANLIŞ
97.Bazen yaşamımın herhangi bir insandan daha büyük bir manevi güç tarafından yönetildiğini düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ

98.Bana adice davranan birisine genellikle adice davranmaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
99.Son derece pratik ve duygularına göre hareket etmeyen birisi olarak tanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
100.Benim için, birisiyle konuşurken düşüncelerimi düzenlemek kolaydır.	DOĞRU	YANLIŞ
101.Beklenmedik haberlere çoğu kez öylesine güçlü tepki veririm ki pişmanlık duyduğum şeyler söyler ya da yaparım.	DOĞRU	YANLIŞ
102.Duygusal yakarışlardan (kötürüm kalmış çocuklara yardım istendiğindeki gibi) oldukça çok etkilenirim.	DOĞRU	YANLIŞ
103.Yapabileceğimin en iyisini yapmak istediğim için genellikle kendimi çoğu kimseden daha çok zorlarım.	DOĞRU	YANLIŞ
104.Öyle çok kusurluyum ki bu yüzden kendimi pek de sevmem.	DOĞRU	YANLIŞ
105.Sorunlarıma uzun vadeli çözümler bulmak için çok az zamanım var.	DOĞRU	YANLIŞ
106.Sırf ne yapılacağını bilmediğim için çoğu kez sorunların gereğine bakamam.	DOĞRU	YANLIŞ
107.Çoğu kez zamanın akışını durdurabilmeyi dilerim.	DOĞRU	YANLIŞ
108.Yalnızca ilk izlenimlerime dayanarak karar vermekten nefret ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
109. Biriktirmektense para harcamayı yeğlerim.	DOĞRU	YANLIŞ
110.Bir öyküyü daha gülünç hale getirmek ya da birisine şaka yapmak için doğruları değiştirmeyi genellikle iyi beceririm.	DOĞRU	YANLIŞ
111.Sorunlar olsa bile bir arkadaşlığın hemen her zaman sürüp gitmesine çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ
112.Utandırılır ya da aşağılanırsam çok çabuk atlatırım.	DOĞRU	YANLIŞ
113.Çok gergin, yorgun ya da endişeli olacağım için, işleri genelde yürütme tarzımdaki değişmelere uyum sağlamam son derece güçtür.	DOĞRU	YANLIŞ
114.İşleri eski yapış tarzımda değişiklik yapmayı istemeden önce, genellikle çok iyi gerçekçi nedenler talep ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
115.İyi alışkanlıklar edinebilmem için beni eğiten kişilerin yardımına çok fazla gereksinim duyarım.	DOĞRU	YANLIŞ
116.Duygu-dışı algılamamanın (telepati ya da önceden bilme gibi) gerçekten de mümkün olduğuna inanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
117.Candan ve yakın arkadaşlarımdan çoğu zaman benimle birlikte olmasını isterim.	DOĞRU	YANLIŞ
118.Uzun zaman pek başarılı olmasam bile çoğu kez aynı şeyi defalarca yeniden denemeyi sürdürürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
119.Hemen herkes korku dolu olsa bile ben hemen her zaman rahat ve tasasız kalırım.	DOĞRU	YANLIŞ
120.Hüzünlü şarkı ve filmleri epeyce sıkıcı bulurum.	DOĞRU	YANLIŞ
121.Koşullar çoğu kez beni irademe karşı bir şeyler yapmaya zorlar.	DOĞRU	YANLIŞ
122.Benim için benden farklı olan insanlara katlanmak güçtür.	DOĞRU	YANLIŞ

123.Mucize denilen çoğu şeyin sadece şans eseri olduğunu düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
124.Birisi beni incitirse intikam almaktansa kibar davranmayı yeğlerim.	DOĞRU	YANLIŞ
125.Çoğu kez yaptığım işin o kadar etkisinde kalırım ki zaman ve mekândan kopmuş gibi o an içinde kaybolurum.	DOĞRU	YANLIŞ
126.Yaşamımın gerçek bir amacı ve önemi olduğunu sanmıyorum.	DOĞRU	YANLIŞ
127.Başkalarıyla olabildiğince iş birliği yapmaya çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ
128.Başarılarımdan dolayı içim rahattır ve daha iyisini yapmak için pek istekli değilimdir.	DOĞRU	YANLIŞ
129.Başkaları pek tehlike olmadığını düşünse de bilmediğim ortamlarda çoğu kez gergin ve endişeli hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
130.Tüm ayrıntıları bütünüyle düşünmeksizin çoğu kez içgüdülerimi, önsezi ve sezgilerimi izlerim.	DOĞRU	YANLIŞ
131.Başkaları benden istediklerini yapmayacağım için çoğu kez benim aşırı bağımsız olduğumu düşünürler.	DOĞRU	YANLIŞ
132.Çoğu kez etrafımdaki tüm kişilerle güçlü manevi ve duygusal bağlantım olduğunu hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
133.Benden farklı değer yargıları olan insanları sevmek genellikle benim için kolaydır.	DOĞRU	YANLIŞ
134.Başkaları benden daha çoğunu beklese bile olabildiğince az iş yapmaya çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ
135.İyi alışkanlıklar benim için “ikinci mizaç” olmuştur ve hemen her zaman otomatik ve kendiliğinden davranışlardır.	DOĞRU	YANLIŞ
136.Başkalarının bir şey hakkında benden daha çok bilmesi gerçeğinden çoğu zaman rahatsızlık duymam.	DOĞRU	YANLIŞ
137.Genellikle kendimi başkalarının yerinde hayal etmeye çalışır böylece onları gerçekten anlayabilirim.	DOĞRU	YANLIŞ
138.Tarafsızlık ve dürüstlük gibi ilkeler yaşamımın bazı yönlerinde pek az rol oynarlar.	DOĞRU	YANLIŞ
139.Para biriktirmede çoğu kimseden daha iyiyimdir.	DOĞRU	YANLIŞ
140.Kendimi nadiren öfkelenmiş ve engellenmiş hisseder, işler yolunda gitmediğinde hemen başka etkinliklere dalarım.	DOĞRU	YANLIŞ
141.Çoğu kimse önemli olmadığını düşünse bile, çoğu kez işlerin değişmez ve düzenli biçimde yapılmasında ısrar ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
142.Hemen her sosyal durumda kendimi oldukça güvenli ve emin hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
143.Özel düşüncelerimden pek söz etmediğimden arkadaşlarım duygularımı anlamakta güçlük çekerler.	DOĞRU	YANLIŞ
144.Çoğu kimse bana yeni ve daha iyi bir yol olduğunu söylese bile işleri yapış tarzımı değiştirmekten nefret ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
145.Bilimsel olarak açıklanamayan şeylere inanmanın akıllıca olmadığını düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
146.Düşmanlarımanın acı çektiğini hayal etmekten hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ

147.Çoğu kimseden daha fazla enerjim var ve daha geç yorulurum.	DOĞRU	YANLIŞ
148.Yaptığım her işte ayrıntılara dikkat etmekten hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
149.Endişeye kapıldığımda arkadaşlarım her şeyin yolunda gideceğini söyleseler bile, yapmakta olduğum işi bırakırım.	DOĞRU	YANLIŞ
150.Çoğu kez başka herkesten daha güçlü olmayı dilerim.	DOĞRU	YANLIŞ
151.Genellikle ne yapacağımı seçmede özgürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
152.Çoğu kez kendimi yapmakta olduğum işe o kadar kaptırırım ki bir an nerede olduğumu unuturum.	DOĞRU	YANLIŞ
153.Bir ekibin üyeleri paylarına düşeni nadiren alırlar.	DOĞRU	YANLIŞ
154.Bir kaç saat sessiz ve hareketsiz kalmaktansa çoğu zaman riskli şeyler (planörle uçmak ya da paraşütle atlamak gibi) yapmayı tercih ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
155.Çoğu zaman dürtüsel olarak o kadar çok para harcarım ki tatil yapmak gibi özel planlar için bile para biriktirmek bana güç gelir.	DOĞRU	YANLIŞ
156.Başkalarını memnun etmek için kendi bildiğimden şaşmam.	DOĞRU	YANLIŞ
157.Yabancılarla birlikteyken hiç sıkılgan değilimdir.	DOĞRU	YANLIŞ
158.Çoğu kez arkadaşlarımla arzularına boyun eğerim.	DOĞRU	YANLIŞ
159.Zamanımın çoğunu gerekli gibi görünen ancak gerçekte benim için önemsiz olan şeylere harcarım.	DOĞRU	YANLIŞ
160.Ticari kararlarda neyin doğru neyin yanlış olduğuna ilişkin dinsel ya da ahlaki ilkelerin çok etkili olması gerektiğini düşünmem.	DOĞRU	YANLIŞ
161.Çoğu kez başkalarının yaşantılarını daha iyi anlayabilmek için kendi yargılarımı bir kenara koymaya çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ
162.Alışkanlıklarımın çoğu bana önemli amaçlara ulaşmada zorluk çıkarır.	DOĞRU	YANLIŞ
163.Dünyayı daha iyi bir yer yapmak için savaş, yoksulluk ya da haksızlıkları önlemeye çalışmak gibi gerçekten de kişisel fedakârlıklar yaptım.	DOĞRU	YANLIŞ
164.Gelecekte olabilecek kötü şeyler hakkında hiç endişelenmem.	DOĞRU	YANLIŞ
165.Kendi denetimimi yitirecek kadar hemen hiç heyecanlanmam.	DOĞRU	YANLIŞ
166.Düşündüğümde daha uzun sürdüğünde çoğu kez o işi bırakırım.	DOĞRU	YANLIŞ
167.Başkalarının benimle konuşmalarını beklemektense, konuşmaları kendim başlatmayı tercih ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
168.Bana yanlış yapan birisini çoğu zaman çabucak bağışlarım.	DOĞRU	YANLIŞ
169.Davranışlarımı büyük ölçüde denetimim dışındaki etkiler belirler.	DOĞRU	YANLIŞ
170.Yanlış bir önsezi ya da hatalı bir ilk izlenim nedeniyle çoğu kez kararlarımı değiştirmek zorunda kalırım.	DOĞRU	YANLIŞ



171.İşlerin yapılması için, bir başkasının ön ayak olmasını beklemeyi tercih ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
172.Genellikle başkalarının görüşlerine saygı duyarım.	DOĞRU	YANLIŞ
173.Yaşamdaki rolümün berraklaşmasına yol açan, kendimi çok coşkulu ve mutlu hissettiğim deneyimlerim olmuştur.	DOĞRU	YANLIŞ
174.Kendim için bir şeyler satın almak eğlendiricidir.	DOĞRU	YANLIŞ
175.Kendimin duygu dışı algılar yaşantıladığıma inanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
176.Beynimin düzgün çalışmadığına inanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
177.Davranışlarıma yaşamım için koyduğum belli amaçlar güçlü şekilde yol gösterir.	DOĞRU	YANLIŞ
178.Genellikle başkalarının başarısına ön ayak olmak aptalcadır.	DOĞRU	YANLIŞ
179.Çoğu kez sonsuza değin yaşamak isterim.	DOĞRU	YANLIŞ
180.Genellikle havalı ve başkalarından ayrı olmaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
181.Hüzünlü bir film seyrederken ağlama ihtimalim çoğu kimseden daha fazladır.	DOĞRU	YANLIŞ
182.Hafif rahatsızlık ya da gerginlikten çoğu kimseye göre daha çabuk kurtulurum.	DOĞRU	YANLIŞ
183.Cezalandırılmayacağımı sandığımda çoğu kez kuralları ve düzenlemeleri ihlal ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
184.Çoğu ayartıcı durumda kendime güvenebilmem için iyi alışkanlıklar geliştirmemi sağlayacak çok sayıda uygulama yapmam gerekir.	DOĞRU	YANLIŞ
185.Keşke başkaları bu kadar çok konuşmasalar.	DOĞRU	YANLIŞ
186.Önemsiz ya da kötüymüş gibi görünseler bile herkes itibar ve saygı görmelidir.	DOĞRU	YANLIŞ
187.Yapılması gerekli olan işleri sürdürebilmek için çabuk kararlar vermektten hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
188.Yapmaya çalıştığım her şeyde genellikle şansım yaver gider.	DOĞRU	YANLIŞ
189.Çoğu kimsenin tehlikeli nitelendirebileceği şeyleri (ıslak ya da buzlu bir yolda hızlı araba kullanmak gibi), genellikle kolayca yapabileceğime dair kendime güvenirim.	DOĞRU	YANLIŞ
190.Başarılı olma şansı yoksa bir şey üzerinde çalışmayı sürdürmede bir yarar görmem.	DOĞRU	YANLIŞ
191.İşleri yaparken yeni yollar araştırmaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
192.Eğlence ya da heyecan için para harcamaktansa biriktirmekten zevk alırım.	DOĞRU	YANLIŞ
193.Bireysel haklar herhangi bir grubun gereksinimlerinden daha önemlidir.	DOĞRU	YANLIŞ
194.Kendimi ilahi ve olağanüstü bir manevi güçle temas içinde hissettiğim yaşantılarımla oldu.	DOĞRU	YANLIŞ

195. Ansızın var olan her şeyle berrak ve derinden bir aynılık duygusu hissettiğim epeyce coşkulu anlarım oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
196. İyi alışkanlıklar edinmek işleri istediğim şekilde yapmamı kolaylaştırır.	DOĞRU	YANLIŞ
197. Çoğu kimse benden daha çok işe yarar.	DOĞRU	YANLIŞ
198. Sorunlarım için çoğu kez başkalarını ve koşulları sorumlu tutarım.	DOĞRU	YANLIŞ
199. Bana kötü davranmış olsalar bile başkalarına yardım etmekten hoşnutluk duyarım.	DOĞRU	YANLIŞ
200. Çoğu kez tüm yaşamın kendisine bağlı olduğu manevi bir gücün parçasıyım hissinde kapılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
201. Arkadaşlarla birlikteyken bile çok fazla “açılmamayı” tercih ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
202. Genellikle tüm gün boyunca bir şeylerle “meşgul” kalmada zorlanmam.	DOĞRU	YANLIŞ
203. Başkaları çabuk bir karar vermemi isteseler bile karar vermeden önce hemen her zaman tüm olgular hakkında ayrıntılı düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
204. Bir şeyi yanlış yaptığımı anladığımda sıkıntıdan kolayca kurtulamam.	DOĞRU	YANLIŞ
205. Çoğu kimseden daha mükemmeliyetçiyimdir.	DOĞRU	YANLIŞ
206. Bir şeyin doğru mu yanlış mı olduğu yalnızca bir görüş meselesidir.	DOĞRU	YANLIŞ
207. Şimdiki doğal tepkilerimin genellikle ilkelerim ve uzun vadeli amaçlarımla tutarlı olduğunu düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
208. Tüm yaşamın bütünüyle açıklanamayacak bir manevi düzen ya da güce bağlı olduğuna inanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
209. Bana kızgın oldukları söylenmiş olsa bile yabancılarla tanıştığımda güvenli ve rahat olacağımı düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
210. İnsanlar benden kolaylıkla yardım sempati ve sıcak bir anlayış bulurlar.	DOĞRU	YANLIŞ
211. Yeni düşünceler ve etkinliklerden heyecan duymada çoğu kimseye göre daha geriyimdir.	DOĞRU	YANLIŞ
212. Bir başkasının duygularını incitmek için söylenecek olsa bile yalan söylemekte sıkıntı yaşarım.	DOĞRU	YANLIŞ
213. Hoşlanmadığım bazı insanlar var.	DOĞRU	YANLIŞ
214. Başkalarından daha fazla hayran olunmak istemem.	DOĞRU	YANLIŞ
215. Sıradan bir şeye bakarken çoğu kez olağan üstü bir şey olur ve sanki onu ilk kez görüyormuşum duygusuna kapılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
216. Tanıdığım çoğu kimse başka kimin incineceğine aldırmaaksızın yalnızca kendisini düşünür.	DOĞRU	YANLIŞ
217. Yeni ve alışılmadık bir şey yapmak zorunda olduğumda genellikle kendimi gergin ve endişeli hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
218. Çoğu kez kendimi tükenmişlik sınırına dek zorlar ya da gerçekte yapabileceğimden daha fazlasını yapmaya çalışırım.	DOĞRU	YANLIŞ

219.Kimileri para konusunda aşırı cimri ya da eli sıkı olduğumu düşünür.	DOĞRU	YANLIŞ
220.Mistik yaşantı söylentileri muhtemelen yalnızca birer hüsnü kuruntudan ibarettir.	DOĞRU	YANLIŞ
221.Sonucunda acı çekeceğimi bilsem bile irade gücüm çok güçlü ayartmaların üstesinden gelmeyecek kadar zayıftır.	DOĞRU	YANLIŞ
222.Herhangi birisinin acı çektiğini görmekten nefret ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
223.Yaşamımda ne yapmak istediğimi biliyorum.	DOĞRU	YANLIŞ
224.Yaptığım işin doğru mu yanlış mı olduğunu düşünüp taşınmak için düzenli olarak zaman ayırırım.	DOĞRU	YANLIŞ
225.Çok dikkatli olmazsam benim için işler çoğu kez ters gider.	DOĞRU	YANLIŞ
226. Kendimi keyifsiz hissettiğimde yalnız kalmak yerine arkadaşlarla birlikte olunca genellikle kendimi daha iyi hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
227.Aynı şeyi yaşantılamayan birisiyle duyguları paylaşmanın mümkün olmadığını düşünürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
228.Çevremde olup bitenlerden koptuğum için başkalarına çoğu kez sanki başka bir dünyadaymışım gibi gelir.	DOĞRU	YANLIŞ
229.Keşke başka herkesten daha iyi görünümlü olsam.	DOĞRU	YANLIŞ
230.Bu anket formunda çok yalan söyledim.	DOĞRU	YANLIŞ
231.Arkadaş canlısı oldukları söylenmiş olsa bile genellikle yabancılarla tanışmak zorunda kalacağım sosyal ortamlardan uzak dururum.	DOĞRU	YANLIŞ
232.Baharda çiçeklerin açmasını eski bir arkadaşı yeniden görmek kadar severim.	DOĞRU	YANLIŞ
233.Zor durumları genellikle bir meydan okuma ya da fırsat olarak değerlendiririm.	DOĞRU	YANLIŞ
234.Benimle ilgili kimseler işleri benim tarzıma göre yapmayı öğrenmek zorundadırlar.	DOĞRU	YANLIŞ
235.Sahtekar olmak yalnızca yakalandığınızda sorun yaratır.	DOĞRU	YANLIŞ
236.Hafif rahatsızlık ve gerginlikten sonra bile genellikle çoğu kimseden daha fazla güvenli ve enerjik hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
237.Herhangi bir belgeyi imzalamam istendiğinde tüm ayrıntıları okumaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
238.Yeni bir şeyler olmadığı zamanlarda genellikle heyecan ya da coşku verici bir şey aramaya başlarım.	DOĞRU	YANLIŞ
239.Bazen keyifsiz olurum.	DOĞRU	YANLIŞ
240.Ara sıra insanların arkasından konuşurum.	DOĞRU	YANLIŞ

**EK 4: Mizaç Karakter Envanteri Alt Ölçekleri****Mizaç****Yenilik arayışı (*NS-Novelty Seeking*)**

NS1 Keşfetmekten heyecan duyma-kayıtsız bir katılık

NS2 Dürtüsellik-iyice düşünme

NS3 Savurganlık-tutumluluk

NS4 Düzenlilik-düzensizlik

**Zarardan kaçınma (*HA-Harm Avoidance*)**

HA1 Beklenti endişesi ve karamsarlık-sınırsız iyimserlik

HA2 Belirsizlik korkusu

HA3 Yabancılardan çekinme

HA4 Çabuk yorulma ve dermansızlık

**Ödül Bağımlılığı (*RD-Reward dependence*)**

RD1 Duygusallık

RD3 Bağlanma

RD4 Bağımlılık

**Sebat Etme (*P-Persistence*)**

**Karakter****Kendini Yönlendirme (*SD-Self-Directedness*)**

S1 Sorumluluk alma-kınama

S2 Amaçlılık-amaçsızlık

S3 Beceriklilik

S4 Kendini kabullenme-kendisiyle çekişme

S5 Aydınlanmış ikinci mizaç

**İş birliği yapma (*C-Cooperativeness*)**

C1 Sosyal kabullenme-sosyal hoşgörüsüzlük

C2 Empati duyma-sosyal ilgisizlik

C3 Yardımseverlik-yardımsevmezlik

C4 Acıma-intikamcılık

C5 Temiz kalplilik vicdanlılık-kendi kendine yarar sağlama

**Kendini Aşma (*ST-Self-Transcendence*)**

**EK 5: Aile Hikâyesi Araştırma Tanı Yöntemleri Alkolizm Ölçütleri****FH-RDC ölçütleri****Alkolizm**

A ve B gerekmektedir.

- A. Alkol alımı ile ilgili sorunlar izole olaylar ile sınırlı değildir.
- B. Aşağıdaki alanlarda en az bir alkolle ilişkili sorun yaşanmıştır:
  - a. Yasal sorunlar (topluluk içinde entoksikasyon, uygunsuz davranışlar, trafik ihlalleri)
  - b. Sağlık sorunları (örn. Siroz, delirium tremens, black-outlar)
  - c. Evlilik veya aile sorunları
  - d. İş sorunları veya ev işlerini yaparken sorunlar
  - e. Alkolizm tedavisi (örn. Disulfiram veya Adsız Alkoliklere katılma)
  - f. Sosyal sorunlar, kavgalar, arkadaş kaybı

### EK 6: Barratt Dürtüsellik Ölçeği -11 (Türkçe Versiyonu)

**Açıklamalar:** İnsanlar farklı durumlarda gösterdikleri düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda sizin nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir. Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki cevap seçeneklerinden size en uygun olanın içine **X** işareti koyunuz. Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

	Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman / Her zaman
1. İşlerimi dikkatle planlarım.				
2. Düşünmeden iş yaparım.				
3. Hızla karar veririm.				
4. Hiçbir şeyi dert etmem.				
5. Dikkat etmem.				
6. Uçuşan düşüncelerim var.				
7. Seyahatlerimi çok önceden planlarım.				
8. Kendimi kontrol edebilirim.				
9. Kolayca konsantre olurum.				
10. Düzenli para biriktiririm.				
11. Derslerde veya oyunlarda yerimde duramam.				
12. Dikkatli düşünen birisiyim.				
13. İş güvenliğine dikkat ederim.				
14. Düşünmeden bir şeyler söylerim.				
15. Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim				

	<b>Nadiren/ Hiçbir zaman</b>	<b>Bazen</b>	<b>Sıklıkla</b>	<b>Hemen her zaman / Her zaman</b>
16. Sık sık iş değiştiririm.				
17. Düşünmeden hareket ederim.				
18. Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım.				
19. Aklıma estiği gibi hareket ederim.				
20. Düşünerek hareket ederim.				
21. Sıklıkla evimi değiştiririm.				
22. Düşünmeden alışveriş yaparım.				
23. Aynı anda sadece bir tek şey düşünebilirim.				
24. Hobilerimi değiştiririm.				
25. Kazandığımdan daha fazla harcarım.				
26. Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgisiz düşünceler oluşur.				
27. Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim.				
28. Derslerde veya sinemada rahat oturamam.				
29. Yap-boz/puzzle çözmeyi severim.				
30. Geleceğini düşünen birisiyim.				



## EK 7: UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği

İnsanlar farklı durumlarda gösterdikleri düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir. Lütfen her cümleyi okuyunuz ve o cümlede ifade edilen **“Bana çok uyuyor”** seçeneği için 1’i, **“Bana uyuyor”** seçeneği için 2’yi, **“Bana uymuyor”** seçeneği için 3’ü ve **“Bana hiç uymuyor”** seçeneği için 4’ü daire içine alarak işaretleyiniz.

**Örnek:** Bu ölçeği nasıl dolduracağımı anladım.

1    2    3    **4**

	Bana çok uyuyor	Bana uyuyor	Bana uymuyor	Bana hiç uymuyor
1. İhtiyatlı ve tedbirli biriyimdir.	1	2	3	4
2. Düşüncelerim ölçülü ve bir amaca yöneliktir.	1	2	3	4
3. Düşünmeden konuşan biri değilim.	1	2	3	4
4. Harekete geçmeden önce biraz durup yapacağım şey üzerine düşünürüm.	1	2	3	4
5. Nasıl yürüteceğimi tam olarak bilmediğim bir projeye başlamak istemem.	1	2	3	4
6. Karşılaştığım sorunları mantıklı bir biçimde değerlendirerek “makul” bir yaklaşımda bulunma eğilimindeyim.	1	2	3	4
7. Kararlarımı genellikle dikkatlice enine boyuna düşünerek veririm.	1	2	3	4
8. İhtiyatlı biriyimdir.	1	2	3	4
9. Yeni bir durumun içine girmeden önce, o durumun bana neler kazandırabileceğini bilmek isterim.	1	2	3	4
10. Herhangi bir şey yapmadan önce genellikle iyice düşünürüm.	1	2	3	4
11. Bir konuyla ilgili karar vermeden önce tüm avantaj ve dezavantajları hesaba katarım.	1	2	3	4
12. Dürtülerimi kontrol etmede sorun yaşarım.	1	2	3	4
13. Şiddetli isteklerime direnç göstermede sorun yaşarım (örneğin, yemek, sigara içmek vb.).	1	2	3	4

	<b>Bana çok uyuyor</b>	<b>Bana uyuyor</b>	<b>Bana uymuyor</b>	<b>Bana hiç uymuyor</b>
14. Kendimi çoğu kez, sonradan pişman olup da kurtulmak istediğim işlerin içine sokarım.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
15. Kendimi kötü hissettiğimde, çoğu kez o anda iyi hissettiren fakat sonradan yaptığıma pişman olduğum şeyler yaparım.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
16. Kendimi kötü hissettiğim bazı zamanlarda, kendimi kötü hissettirse bile yapmakta olduğum şeyi durduramam.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
17. Üzgün olduğum zamanlarda çoğu kez düşünmeden hareket ederim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
18. Reddedildiğimi hissettiğim zamanlarda, çoğu kez sonradan pişman olduğum şeyler söylerim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
19. Duygularıma göre hareket etmemin önüne geçemiyorum.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
20. Sorunlarla karşılaştığımda onları çoğu kez içinden çıkılmaz bir hale getiririm çünkü üzgün olduğum zamanlarda düşünmeden hareket ederim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
21. Bir tartışmanın en ateşli anında, çoğu kez sonradan pişman olduğum sözler söylerim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
22. Duygularımı her zaman kontrol altında tutmayı başarabilirim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
23. Bazen aklıma eseni yapar ve sonra pişman olurum.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
24. Genellikle yeni ve heyecan verici deneyimler ve duygular ararım.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
25. Bu hayatta her şeyi bir kere deneyeceğim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
26. Bir sonraki hamlenin çabuk yapıldığı spor ve oyunlardan hoşlanırım.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
27. Su kayağı yapmaktan keyif alabilirim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
28. Risk almaktan hoşlanırım.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

	<b>Bana çok uyuyor</b>	<b>Bana uyuyor</b>	<b>Bana uymuyor</b>	<b>Bana hiç uymuyor</b>
29. Paraşütle atlamak hoşuma gidebilir	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
30. Biraz korkutucu ya da gelenek dışı dahi olsalar, yeni deneyimler ve duygular yaşamaya açıktır.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
31. Uçak kullanmayı öğrenmek hoşuma gidebilir.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
32. Ara sıra biraz korkutucu işler yapmaktan keyif alırım.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
33. Yüksek bir dağın tepesinden aşağıya hızla kayarken hissedilen duygular bana keyif verebilir.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
34. Hava tüpü olmadan dalış yapmak hoşuma gidebilir.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
35. Arabayı hızlı sürmek hoşuma gidebilir.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
36. Genellikle olayları sonuna kadar takip etmeyi severim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
37. Kolayca pes etme eğiliminde olan biriyim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
38. Bitmemiş, yarım kalan işler canımı sıkır.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
39. Bir şey yapmaya başladığımda, durmaktan nefret ederim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
40. Kolaylıkla konsantre olabilirim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
41. Başladığım işi bitiririm.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
42. İşleri zamanında bitirebilmek için belirli bir düzen içinde çalışma konusunda oldukça iyiyimdir.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
43. Ben her zaman yapacak bir işi olan üretken biriyim.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
44. Başladığım hemen hemen her işin sonunu getiririm.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
45. Yapılması gereken küçük işleri bazen hiç umursamam.	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

**EK 8: DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri  
(Turgay, Kasım 1995)**

Aşağıdaki cümleleri dikkatle okuyun ve **şu anki durumunuzu** en iyi ifade eden rakamı işaretleyin. Dikkatli ve doğru cevaplarınızla teşhisinizin güvenilirliği artacak ve sorunlarınızın şiddeti ve doğası hakkında temel verileri elde edeceğiz. İşbirliğiniz için teşekkür ederiz.

**I.BÖLÜM: DİKKAT EKSİKLİĞİ BÖLÜMÜ**

	<b>Hemen Hiç</b>	<b>Biraz ya da Bazen</b>	<b>Sıklıkla</b>	<b>Çok Sık</b>
1.Ayrıntılara dikkat etmekte zorluk ya da okul, iş ve diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapma	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
2.Dikkat gerektiren görevler ya da işlerde dikkati sürdürme güçlüğü	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
3.Birisi ile yüz yüze konuşurken dinlemede güçlük çekme	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
4.Okul ödevlerini ya da iş yerinde verilen görevleri bitirmekte zorlanma, verilen yönergeleri izlemekte zorluk çekme (yönerge anlama güçlüğüne ya da inatlaşmaya bağlı değildir)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
5.Görevleri ve etkinlikleri düzenleme/organize etme güçlüğü	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
6.Uzun zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınma, bu işlerden hoşlanmama ya da bu işlere karşı isteksizlik	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
7.Görev ve etkinlikler için gereken eşyaları kaybetme (örneğin: oyuncak, okul ödevleri, kalem, kitap ya da araç gereç)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
8.Dikkatin kolayca dağılması	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
9.Günlük etkinliklerde unutkanlık	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
I.Bölümde karşılanan kriter sayısı: I.Bölümde elde edilen DEHB puanı:				

## II. BÖLÜM: AŞIRI HAREKETLİLİK/DÜRTÜSELLİK BÖLÜMÜ

### Aşırı hareketlilik:

	Hemen Hiç	Biraz ya da Bazen	Sıklıkla	Çok Sık
1.El ve ayakların kıpır kıpır olması, oturduğu yerde duramama	0	1	2	3
2.Oturulması gereken durumlarda yerinden kalkma	0	1	2	3
3.Koşuşturup durma ya da huzursuzluk hissi	0	1	2	3
4.Boş zaman faaliyetlerini sessizce yapmakta güçlük	0	1	2	3
5.Sürekli hareket halinde olma ya da sanki motor takılıymış gibi hareket etme	0	1	2	3
6.Çok konuşma	0	1	2	3

### Dürtüsellik:

	Hemen Hiç	Biraz ya da Bazen	Sıklıkla	Çok Sık
1.Sorulara, soru tamamlanmadan yanıt verme	0	1	2	3
2.Sıra beklemekte güçlük çekme	0	1	2	3
3.Başkalarının işine karışma ya da konuşmalarını bölme	0	1	2	3
II. Bölümde karşılanan kriter sayısı:				
II. Bölümde elde edilen DEHB puanı:				
I. ve II. Bölümlerde karşılanan toplam kriter sayısı::				
I. ve II. Bölümde elde edilen toplam DEHB puanı:				

### III. BÖLÜM: DEB/DEHB İLE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLER

	Hemen Hiç	Biraz ya da Bazen	Sıklıkla	Çok Sık
1.Hedeflerine ulaşamama ve başarısızlık hissi	0	1	2	3
2. Başlanan bir işi bitirememeye ya da işe başlama güçlüğü	0	1	2	3
3. Aynı anda pek çok işle/projeyle uğraşma; bu işleri takipte ve tamamlamakta güçlük	0	1	2	3
4. Zamanı ve yeri uygun olmasa da aklına geleni o anda söyleme eğilimi	0	1	2	3
5. Sık sık büyük heyecanlar peşinde koşma	0	1	2	3
6. Sıkılmaya tahammül edememe	0	1	2	3
7. Herkes tarafından izlenen yolları ve kuralları uygulamamak	0	1	2	3
8. Sabırsızlık; engellenme eşiğinin düşük olması	0	1	2	3
9. Dürtüsellik (düşünmeden hareket etme)	0	1	2	3
10. Kendini güvensiz hissetme	0	1	2	3
11. Duygudurumda sık görülen oynamalar	0	1	2	3
12. Aniden parlama, tepki gösterme	0	1	2	3
13. Düşük benlik değeri	0	1	2	3
14. Parmaklarla tempo tutma, ayak sallama ya da ayak vurma	0	1	2	3
15. Sık sık iş değiştirme	0	1	2	3
16. Strese karşı aşırı duyarlılık, dayanamama	0	1	2	3
17. Zamanı ayarlamakta güçlük	0	1	2	3
18. Unutkanlık	0	1	2	3
19. Sözel saldırganlık	0	1	2	3

20. Fiziksel saldırganlık	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
21. Alkol kullanımı	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
22. Madde kullanımı	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
23. Yasal güçlük ve sorunlar	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
24. Çökkünlük (depresyon)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
25. Kendine zarar verecek davranışlarda bulunma	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
26. Sebepsiz yere sinirli ve gergin olma (kaygı)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
27. İşinden zevk alamama	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
28. Hayal kırıklığı ve cesaretsizlik hissi	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
29. Uzun süredir devam eden mutsuzluk hissi	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
30. Kapasitesiyle uyumlu bir düzeye ulaşamama	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
III. Bölümde elde edilen DEHB özellik puanı:				
I. ve II. Bölümlerde karşılanan toplam kriter sayısı:				
I. ve II. Bölümlerde elde edilen toplam DEHB puanı:				